

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**КОНВУЛЕКС**

**(CONVULEX)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* valproic acid;

1 ампула (5 мл) містить натрію вальпроату 500 мг (еквівалентно вальпроєвої кислоти 433,9 мг);  
1 мл розчину містить натрію вальпроату 100 мг;

*допоміжні речовини:* натрію гідрофосфат, додекагідрат; натрію гідроксид; вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий, безбарвний розчин.

### **Фармакотерапевтична група.**

Протиепілептичні засоби. Кислота вальпроєва. Код АТХ N03A G01.

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Фармакологічні ефекти вальпроату спрямовані переважно на центральну нервову систему. Препарат чинить протисудомну дію при різних типах епілепсії у людини.

Дані експериментальних та клінічних досліджень вальпроату вказують на існування двох механізмів протисудомної дії препарату.

Перший механізм - це прямий фармакологічний ефект, пов'язаний з концентрацією вальпроату у плазмі крові та головному мозку.

Другий механізм, очевидно, є непрямим. Він, найімовірніше, пов'язаний з метаболітами вальпроату, які залишаються у мозку, або з модифікаціями нейромедіаторів, або з прямою дією на мембрану. Найімовірнішою є гіпотеза про те, що після введення вальпроату підвищується рівень гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК).

Вальпроат знижує тривалість проміжної фази сну та одночасно збільшує фазу повільно-

хвильового сну.

### *Фармакокінетика.*

Біодоступність вальпроату в крові при пероральному або внутрішньовенному застосуванні наближається до 100 %.

Під час різних фармакокінетичних досліджень вальпроату було доведено, що вальпроат в основному розподіляється у крові та позаклітинній рідині, яка швидко оновлюється. Вальпроат проникає у цереброспінальну рідину та головний мозок. Концентрація вальпроату у цереброспінальній рідині близька до концентрації його вільної фракції у плазмі крові.

Період напіввиведення становить від 15 до 17 годин.

Мінімальна концентрація препарату у плазмі крові, необхідна для досягнення терапевтичного ефекту, становить 40-50 мг/л. Ця концентрація може коливатися від 40 до 100 мг/л. Якщо необхідно досягти вищих концентрацій препарату у плазмі крові, то необхідно зважити очікувану користь та ризик появи небажаних явищ, зокрема дозозалежних. Однак, якщо концентрації у плазмі залишаються вище 150 мг/л, необхідно зменшити дозу.

Рівноважна концентрація у плазмі досягається через кілька хвилин.

Зв'язування вальпроату з білками плазми крові є досить значним, дозозалежним та насичуваним.

Препарат виводиться переважно з сечею після його метаболізму шляхом зв'язування з глюкуроною кислотою та бета-окиснення.

Молекулу вальпроату можна діалізувати, однак під час гемодіалізу виводиться тільки вільна фракція вальпроату (приблизно 10 %).

Вальпроат не спричиняє індукції ферментів, що входять до складу метаболічної системи цитохрому P 450. На відміну від інших протиепілептичних препаратів, вальпроат не прискорює ані власну біотрансформацію, ані біотрансформацію інших речовин, таких як естропростагени та пероральні антикоагулянти.

Якщо вальпроева кислота комбінується з іншими препаратами (примідон, фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін), період напіввиведення знижується до 4-9 годин, залежно від ступеня індукції ферментів. Період напіввиведення у новонароджених та немовлят віком до

18 місяців складає від 10 до 67 годин. Найдовший період напіввиведення спостерігали у двомісячної новонародженої дитини, приблизно як у дорослих.

Період напіввиведення збільшується у пацієнтів із захворюваннями печінки. У випадку передозування період напіввиведення становив 30 годин.

Протягом III триместру вагітності час розподілення препарату збільшується, печінковий та нирковий кліренс також збільшується. Концентрація у плазмі крові може зменшитися, навіть якщо доза залишалась незмінною.

### **Клінічні характеристики.**

## **Показання.**

Для тимчасового лікування епілепсії у дорослих і дітей як заміна пероральної форми у разі тимчасової неможливості приймати лікарський засіб перорально.

## **Протипоказання.**

Підвищена чутливість до вальпроату, дивальпроату, вальпроміду або до будь-якого з компонентів лікарського засобу в анамнезі.

Гострий гепатит.

Хронічний гепатит.

Випадки тяжкого гепатиту в індивідуальному або сімейному анамнезі пацієнта, особливо спричинені лікарськими препаратами.

Печінкова порфірія.

Комбінація з мефлохіном і препаратами звіробою (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вальпроат протипоказаний пацієнтам з відомими мітохондріальними розладами, спричиненими мутаціями в ядерному гені, що кодує мітохондріальний фермент полімерази гамма, наприклад із синдромом Альперса - Гуттенлохера, дітям віком до 2 років, у яких підозрюється наявність розладу, пов'язаного з полімеразою гамма, а також пацієнтам з порушенням орнітинового циклу в анамнезі (див. розділ «Особливості застосування»).

## **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.**

Протипоказані комбінації (див. розділ «Протипоказання»)

*З мефлохіном:* ризик виникнення епілептичних нападів у хворих на епілепсію через посилення метаболізму вальпроєвої кислоти та судомний ефект мефлохіну.

*З препаратами звіробою:* ризик зниження концентрації протисудомного препарату у плазмі крові та зменшення його ефективності.

Комбінації, що не рекомендуються

*З ламотриджином:* підвищений ризик посилення токсичності ламотриджину, особливо виникнення серйозних реакцій з боку шкіри (синдром токсичного епідермального некролізу). Крім того, можливе підвищення концентрації ламотриджину в плазмі (його метаболізм у печінці уповільнюється під дією вальпроату натрію).

Якщо така комбінація необхідна, потрібно ретельно спостерігати за станом пацієнта.

*З препаратами групи карбапенемів:* повідомлялося про зниження рівня вальпроєвої кислоти в крові при одночасному застосуванні з препаратами групи карбапенемів

(паніпенем/меропенем/іміпенем и т.п.), що призводять до 60-100 % зниження рівнів вальпроєвої кислоти протягом двох днів, іноді пов'язаного з судомами. У зв'язку зі швидким зниженням рівня вальпроєвої кислоти слід уникати одночасного застосування препаратів групи карбапенемів пацієнтам, які застосовують вальпроєву кислоту (див. «Побічні реакції»). Якщо лікування цими антибіотиками не можна уникнути, слід проводити ретельний моніторинг рівня вальпроєвої кислоти в крові.

Комбінації, які вимагають запобіжних заходів при застосуванні

*З азтреонамом:* ризик виникнення судом через зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові. Необхідне клінічне спостереження за станом хворого, визначення концентрацій препаратів у плазмі крові та, можливо, корекція дози протисудомного препарату під час лікування антибактеріальним препаратом та після його відміни.

*З карбамазепіном:* збільшення концентрації активного метаболіту карбамазепіну в плазмі, поява ознак його передозування. Крім цього, зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі через посилення її метаболізму в печінці під дією карбамазепіну. При застосуванні обох протисудомних препаратів рекомендується клінічне спостереження за станом пацієнта, визначення концентрацій вальпроєвої кислоти та карбамазепіну в плазмі крові та корекція їхнього дозування.

*З фелбаматом:* збільшення концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі внаслідок зменшення на 22-50 % кліренсу вальпроєвої кислоти та ризик передозування.

Рекомендується клінічний контроль і контроль результатів лабораторних аналізів та, можливо, корекція дози вальпроату під час лікування фелбаматом та після його відміни. Крім того, вальпроєва кислота може зменшувати середній кліренс фелбамату на величину до 16 %.

*З фенобарбіталом та як екстраполяція – з примідоном:* збільшення концентрації фенобарбіталу або примідону в плазмі з ознаками передозування внаслідок інгібування печінкового метаболізму, яке найбільш часто виникає у дітей. Крім того, зниження концентрації вальпроєвої кислоти в плазмі через збільшення її метаболізму в печінці під дією фенобарбіталу.

Рекомендується клінічне спостереження за станом пацієнта протягом перших 15 днів комбінованого лікування та негайне зменшення дози фенобарбіталу при появі будь-яких ознак седативного ефекту. Особливо ретельно слід контролювати концентрації обох протисудомних засобів у плазмі крові.

*З фенітоїном та як екстраполяція – з фосфенітоїном:* зміна концентрації фенітоїну в плазмі крові. Крім того, існує ризик зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові через посилення її метаболізму у печінці під дією фенітоїну.

Рекомендується клінічне спостереження за станом хворого, визначення концентрацій обох протиепілептичних препаратів у плазмі крові та, можливо, корекція їхнього дозування.

*З холестираміном:* може знижувати абсорбцію препарату Конвулекс.

*З рифампіцином:* ризик виникнення судом внаслідок посилення печінкового метаболізму вальпроату під дією рифампіцину.

Рекомендується клінічне спостереження за станом хворого, проведення лабораторних досліджень та, можливо, корекція дози протисудомного засобу під час лікування

рифампіцином та після його відміни.

*З топірамамом:* ризик виникнення гіперамоніємії або енцефалопатії, які зазвичай пояснюються дією вальпроевої кислоти, при одночасному застосуванні з топірамамом.

Рекомендований посилений клінічний та лабораторний контроль на початку лікування та у разі появи будь-яких симптомів, які можуть вказувати на виникнення цих явищ.

*Із зидовудином:* ризик посилення побічних реакцій зидовудину, особливо з боку крові, внаслідок зменшення його метаболізму під дією вальпроевої кислоти.

Рекомендується регулярне клінічне спостереження та контроль результатів лабораторних аналізів. Протягом перших двох місяців одночасного застосування слід виконувати аналіз крові для виявлення анемії.

#### Комбінації, які слід брати до уваги

*З німодипіном* (перорально та як екстраполяція – парентерально): ризик посилення гіпотензивного ефекту німодипіну через підвищення його концентрації у плазмі крові (зниження його метаболізму під дією вальпроевої кислоти).

#### Інші види взаємодії

*Пероральні контрацептиви.* Вальпроат не спричиняє індукції ферментів, тому він не знижує ефективності естроген-прогестагенів у жінок, які застосовують гормональні засоби контрацепції.

*Нейролептики, інгібітори моноаміноксидази (ІМАО), антидепресанти та бензодіазепіни.* Конвулекс може потенціювати ефекти інших нейропсихотропних засобів, таких як нейролептики, ІМАО, антидепресанти і бензодіазепіни. У зв'язку з цим необхідне клінічне спостереження і, можливо, коригування терапії.

*Літій.* Вальпроат не впливає на рівні літію в сироватці.

Дані клінічного дослідження показали, що додавання *оланзапіну* до терапії вальпроатом або *літієм* може значно підвищити ризик виникнення побічних реакцій пов'язаних з оланзапіном, а саме нейтропенію, тремор, сухість у роті, підвищення апетиту, підвищення маси тіла, розлади мовлення та сонливість.

Одночасне застосування з *циметидином* або *еритроміцином* з високою ймовірністю буде призводити до збільшення сироваткових концентрацій вальпроевої кислоти (через зниження печінкового метаболізму вальпроевої кислоти).

Застосування препарату Конвулекс одночасно з лікарськими засобами, які мають високий ступінь зв'язування з білками плазми крові (такими як *ацетилсаліцилова кислота*), може призводити до підвищення концентрації вільної фракції вальпроевої кислоти в плазмі крові.

Конвулекс може збільшувати концентрацію вільної фракції варфарину через конкурування за місця зв'язування з альбуміном. Тому у пацієнтів, які отримують антагоністи вітаміну К, слід більш ретельно контролювати протромбіновий час.

*Темозоломід.* Одночасне застосування темозоломідів та вальпроату може спричинити невелике зниження кліренсу темозоломідів, але немає даних щодо клінічного значення цієї взаємодії.

*Кветіапін.* Одночасне застосування вальпроату і кветіапіну підвищує ризик розвитку нейтропенії/лейкопенії.

*Оланзапін.* Вальпроєва кислота може знижувати концентрації оланзапіну у плазмі крові.

*Руфанагід.* Вальпроєва кислота може зумовлювати підвищення концентрацій руфанагіду у плазмі крові. Це підвищення є залежним від концентрацій вальпроєвої кислоти. Необхідно дотримуватися обережності, особливо у разі застосування дітям, оскільки цей ефект більш виражений у цій популяції пацієнтів.

Одночасне застосування з інгібіторами протеаз, такими як *лопінавір та ритонавір*, збільшує концентрації вальпроату у плазмі крові.

### **Особливості застосування.**

Початок застосування протиепілептичного препарату іноді може супроводжуватися поновленням епілептичних нападів або виникненням тяжчих нападів чи розвитком у хворого нових типів нападів, незалежно від спонтанних флуктуацій, що спостерігаються при деяких епілептичних станах. У разі застосування вальпроату це, насамперед, стосується внесення змін до схеми комбінованої терапії протиепілептичними препаратами або фармакокінетичної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), токсичності (захворювань печінки або енцефалопатії – див. розділ «Побічні реакції») або передозування.

В організмі людини діюча речовина препарату перетворюється на вальпроєву кислоту, тому не слід застосовувати одночасно інші препарати, які піддаються такій же трансформації (наприклад дивальпроат, вальпролід), щоб уникнути передозування вальпроєвої кислоти.

Діти жіночої статі / підлітки жіночої статі / жінки репродуктивного віку / вагітні жінки. Через високий тератогенний потенціал та ризик порушень розвитку в немовлят, які піддавались внутрішньоутробному впливу вальпроату, препарат Конвулекс не слід застосовувати дітям жіночої статі, підліткам жіночої статі, жінкам репродуктивного віку та вагітним жінкам, за винятком випадків, коли альтернативні методи лікування є неефективними або не переносяться пацієнтами. Користь та ризик застосування цього препарату повинні ретельно переглядатись при регулярному оцінюванні лікування, при статевому дозріванні та в негайному порядку, коли жінка репродуктивного віку, яка приймає препарат Конвулекс, планує вагітність або завагітніла.

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні засоби контрацепції під час лікування цим лікарським засобом та повинні бути повідомлені про ризики, пов'язані із застосуванням препарату Конвулекс під час вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікар, який призначає препарат, повинен пересвідчитись, що пацієнтка забезпечена вичерпною інформацією щодо ризиків у вигляді відповідних матеріалів, таких як буклет з інформацією для пацієнтів, для кращого розуміння нею ризиків застосування даного препарату.

Зокрема, лікар, який призначає препарат, повинен впевнитись, що пацієнтка розуміє:

- суть та важливість ризиків, пов'язаних із впливом препарату під час вагітності, зокрема

тератогенних ризиків та ризиків порушень розвитку;

- необхідність використання ефективних засобів контрацепції;
- необхідність регулярного оцінювання лікування;
- необхідність негайного звернення до лікаря у разі планування або ймовірного настання вагітності.

По можливості потрібно вжити всіх заходів щодо заміни препарату жінкам, які планують завагітніти, відповідним альтернативним методом лікування перед заплідненням (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Лікування вальпроатом можна продовжувати тільки після переоцінки лікарем, який має досвід лікування епілепсії, користі та ризиків такої терапії для пацієнтки.

Початок застосування протиепілептичного препарату іноді може супроводжуватися поновленням епілептичних нападів або виникненням тяжчих нападів чи розвитком у хворого нових типів нападів, незалежно від спонтанних флуктуацій, що спостерігаються при деяких епілептичних станах. У разі застосування вальпроату це насамперед стосується внесення змін до схеми комбінованої терапії протиепілептичними препаратами або фармакокінетичної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), токсичності (захворювань печінки або енцефалопатії – див. розділ «Побічні реакції») або передозування. Препарат слід вводити виключно внутрішньовенним шляхом. Внутрішньом'язові ін'єкції цього лікарського засобу робити не можна оскільки існує ризик розвитку локального некрозу тканин.

Порушення функції печінки. Існують поодинокі повідомлення про тяжкі, а іноді й летальні випадки ураження печінки.

Групу підвищеного ризику становлять немовлята та діти віком до 3 років із тяжкою епілепсією, особливо епілепсією, пов'язаною з ушкодженням головного мозку, затримкою психічного розвитку та/або вродженим метаболічним чи дегенеративним захворюванням нервової системи. У дітей віком від 3 років частота таких ускладнень значно зменшується та поступово знижується з віком.

У переважній більшості випадків таке ушкодження печінки спостерігалось протягом перших 6 місяців лікування, зазвичай протягом 2–12 тижнів, та найчастіше – при комплексній протиепілептичній терапії.

Рання діагностика ґрунтується переважно на клінічних симптомах. Насамперед, слід брати до уваги два типи симптомів, які можуть передувати появі жовтяниці, особливо у пацієнтів групи ризику:

- загальні неспецифічні симптоми, такі як загальна слабкість, відсутність апетиту, втомлюваність, сонливість, які зазвичай виникають раптово та іноді супроводжуються багаторазовим блюванням і болем у животі;
- рецидив епілептичних нападів, незважаючи на належне дотримання курсу лікування.

Рекомендується поінформувати пацієнта (а якщо це дитина, то її батьків) про те, що при появі таких клінічних симптомів слід негайно звернутися до лікаря. Крім клінічного обстеження, необхідно невідкладно провести функціональні печінкові проби.

Протягом перших 6 місяців лікування необхідно періодично перевіряти функцію печінки. Серед традиційних аналізів найважливішими є тести, що відображають білково-синтетичну функцію печінки, особливо протромбіновий час. При виявленні занадто низького значення протромбінового часу, особливо якщо це супроводжується змінами інших лабораторних показників (значне зниження рівня фібриногену та факторів зсідання крові, підвищення рівня білірубіну та рівнів трансаміназ – див. розділ «Особливості застосування»), лікування вальпроатом слід припинити. Слід припинити застосування похідних саліцилатів, якщо ці препарати призначені одночасно, оскільки вони використовують ті ж самі шляхи метаболізму.

Панкреатит. Вкрай рідко спостерігалися випадки панкреатиту, які іноді закінчувалися летально. Ці випадки не залежали від віку хворого та тривалості лікування. Групу особливого ризику становлять діти молодшого віку. Панкреатит, який супроводжується негативними наслідками, найчастіше спостерігається у дітей молодшого віку або у пацієнтів з тяжкою епілепсією, ушкодженням головного мозку або у пацієнтів, які приймають комплексну протиепілептичну терапію.

Якщо панкреатит супроводжується печінковою недостатністю, ризик летального наслідку значно зростає. У разі виникнення гострого болю в животі або симптомів з боку шлунково-кишкового тракту, таких як нудота, блювання та/або відсутність апетиту, слід розглянути діагноз панкреатиту (включаючи вимірювання рівня амілази крові). Пацієнтам з підвищеним рівнем ферментів підшлункової залози слід припинити терапію і вжити необхідних альтернативних терапевтичних заходів.

Жінки репродуктивного віку. Не слід застосовувати цей лікарський засіб жінкам репродуктивного віку, за винятком випадків, коли це є абсолютно необхідним, наприклад, у разі неефективності або непереносимості інших лікарських засобів. Це слід з'ясувати перед призначенням препарату Конвулекс вперше або якщо жінка репродуктивного віку, яка отримує терапію препаратом Конвулекс, планує вагітність. Під час лікування цим препаратом жінки репродуктивного віку повинні застосовувати ефективні методи контрацепції.

Ризик суїциду. Надходили повідомлення про виникнення суїцидальних думок та поведінки у пацієнтів, які отримували протиепілептичні засоби за деякими показаннями. Метааналіз даних, отриманих в ході рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень з вивчення протиепілептичних засобів, також показав невелике підвищення ризику виникнення суїцидальних думок та поведінки. Причини цього підвищення ризику не з'ясовані, і доступні дані не дають підстав виключати підвищення цього ризику і при лікуванні вальпроатом. У зв'язку з цим потрібно ретельно контролювати стан пацієнта з метою виявлення будь-яких ознак суїцидальних думок і поведінки, а також призначити відповідне лікування. Пацієнтів (та осіб, які за ними доглядають) слід попереджати, що при появі суїцидальних думок або поведінки слід звернутися по медичну допомогу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Не рекомендується одночасне застосування цього лікарського засобу з ламотриджином та пенемами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не слід застосовувати препарат разом з саліцилатами у дітей до 16 років (див. довідкову інформацію аспірину/саліцилатів щодо синдрому Рея).

Запобіжні заходи при застосуванні. Лабораторне дослідження функції печінки слід проводити перед початком лікування (див. розділ «Протипоказання») та періодично протягом перших 6 місяців лікування, особливо у пацієнтів, які належать до групи ризику (див. розділ «Особливості застосування»).



При лікуванні цим препаратом, особливо на початку, як і при лікуванні іншими протиепілептичними засобами, може спостерігатися ізольоване та тимчасове помірне підвищення рівнів трансаміназ без будь-яких клінічних проявів. У такому разі рекомендується провести повне лабораторне обстеження (зокрема визначити протромбіновий час) і, можливо, переглянути дозування препарату та провести повторні аналізи залежно від змін показників.

Перед початком терапії, перед проведенням будь-якого хірургічного втручання, а також у разі появи гематом чи спонтанних кровотеч рекомендується виконати аналізи крові (загальний аналіз крові, в тому числі з визначенням вмісту тромбоцитів, оцінка часу кровотечі та показників зсідання крові) (див. розділ «Побічні реакції»).

Для пацієнтів з нирковою недостатністю слід враховувати можливість підвищення концентрації вільної форми вальпроєвої кислоти у плазмі крові та відповідно зменшити дозу препарату. Оскільки іноді дуже складно інтерпретувати дані щодо концентрації препарату у плазмі крові, дозу необхідно коригувати залежно від отриманого клінічного ефекту.

Цей лікарський засіб не рекомендується застосовувати пацієнтам із недостатністю ферментів циклу сечовини. У таких хворих були описані випадки гіперамоніємії, які супроводжувалися ступором чи комою.

Хоча при лікуванні вальпроатом порушення функції імунної системи спостерігалось вкрай рідко, слід ретельно зважити потенційну користь від застосування вальпроату та потенційний ризик при призначенні препарату хворим на системний червоний вовчак.

Перед початком лікування пацієнтів слід попередити про ризик збільшення маси тіла, а також вжити відповідних заходів, переважно дієтичного характеру, щоб звести це явище до мінімуму.

Пацієнтів із супутнім дефіцитом карнітин-пальмітоїлтрансферази (КПТ) II типу слід попередити про підвищений ризик розвитку рабдоміолізу при прийомі вальпроату.

Вплив на лабораторні та діагностичні тести. Оскільки вальпроат виводиться в основному нирками, частково у формі кетонових тіл, аналіз сечі на кетоніві тіла може дати хибно-позитивний результат у пацієнтів з цукровим діабетом.

В період терапії препаратом Конвулекс рекомендується уникати вживання алкоголю.

Вальпроат натрію може стимулювати реплікацію ВІЛ у різних інфікованих клітинних лініях *in vitro*. Хоча клінічне значення цих даних поки що не встановлене, слід проявляти особливу обережність, призначаючи цей препарат пацієнтам, хворим на СНІД.

Пацієнти з відомим або підозрюваним мітохондріальним захворюванням. Вальпроат може провокувати або погіршувати клінічні ознаки існуючих мітохондріальних захворювань, викликаних мутаціями мітохондріальної ДНК, а також ядерного гену, що кодує мітохондріальний фермент полімерази  $\gamma$  (POLG).

Зокрема, у пацієнтів зі спадковими нейрометаболічними синдромами, викликаними мутаціями у гені POLG (наприклад із синдромом Альперса-Гуттенлохера), повідомлялося про випадки спричиненої вальпроатом гострої печінкової недостатності та випадки смерті через порушення функції печінки. Пов'язані з POLG порушення слід підозрювати у пацієнтів, які мають випадки пов'язаних з POLG порушень у родинному анамнезі або у яких є симптоми, що вказують на існування такого порушення, в тому числі (але не обмежуючись нижченаведеним) енцефалопатію нез'ясованого походження, рефрактерну епілепсію (вогнищева, міоклонічна), епілептичний статус, відставання у розвитку, регресію психомоторних функцій, аксональну

сенсомоторну нейропатію, міопатію, мозочкову атаксію, офтальмоплегію або ускладнену мігрень з потиличною аурую. Дослідження на наявність мутації POLG слід виконувати відповідно до поточної клінічної практики діагностичної оцінки таких порушень;

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Конвулекс не слід застосовувати дітям жіночої статі, підліткам жіночої статі, жінкам репродуктивного віку та вагітним жінкам, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними або не переносяться пацієнтами. Жінки репродуктивного віку під час лікування цим препаратом повинні використовувати ефективні засоби контрацепції. По можливості потрібно вжити всіх заходів щодо заміни препарату жінкам, які планують завагітніти, відповідним альтернативним методом лікування перед заплідненням.

Ризик, пов'язаний із впливом вальпроату під час вагітності.

Як монотерапія вальпроатом, так і політерапія, що містить вальпроат, асоційовані з негативними наслідками вагітності. Наявні дані свідчать про те, що протиепілептична політерапія, одним із препаратів якої є вальпроат, асоціюється з більш високим ризиком вроджених вад розвитку, ніж монотерапія вальпроатом.

Вроджені вади розвитку.

Дані, отримані при метааналізі, в який було включено дослідження-реєстри та когортні дослідження, показали, що у 10,73 % дітей, народжених жінками з епілепсією, які отримували монотерапію вальпроатом під час вагітності, були вроджені вади розвитку (95 % ДІ: 8,16-13,29). Такий ризик найбільш частих вад розвитку є вищим, ніж в загальній популяції, де ризик становить приблизно 2–3 %. Цей ризик є дозозалежним, проте встановити граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається.

Наявні дані свідчать про збільшену частоту рідкісних та частих вад розвитку. Найбільш часті вади розвитку включають дефекти розвитку нервової трубки, лицевий дизморфізм, незрощення верхньої губи та піднебіння, краніостеноз, дефекти розвитку серця, нирок та сечостатевої системи (особливо гіпоспадія), дефекти кінцівок (в тому числі білатеральну аплазію променевої кістки) та множинні аномалії різних систем організму.

Порушення розвитку.

Наявні дані свідчать про те, що внутрішньоутробна експозиція вальпроату може спричинити небажані ефекти щодо розумового та фізичного розвитку дітей, які піддавались його впливу. Цей ризик, ймовірно, є дозозалежним, проте встановити на підставі наявних даних граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається. Точний період вагітності, під час якого існує ризик даних ефектів, не визначений, і можливість ризику впродовж усього періоду вагітності не може бути виключена.

Дослідження з участю дітей дошкільного віку, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, показали, що приблизно в 30–40 % випадків відзначались затримки їх розвитку, такі як затримка розвитку мовлення та ходьби, зниження інтелектуальних функцій, недостатні мовні навички (розмовна мова та розуміння мови) та порушення пам'яті.

Коефіцієнт інтелекту (IQ), що визначався у дітей шкільного віку (віком 6 років), які при

внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, був у середньому на 7–10 балів нижчим, ніж у дітей, які піддавались впливу інших протиепілептичних засобів. Хоча роль інших факторів не може бути виключена, є доказові дані про те, що ризик зниження інтелектуальних функцій у дітей, які піддавались впливу вальпроату, може не залежати від материнського рівня IQ.

Дані щодо довгострокових наслідків є обмеженими.

Наявні дані свідчать, що у дітей, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, існує підвищений ризик розладів аутистичного спектра (приблизно в 3 рази) та дитячого аутизму (приблизно в 5 разів) у порівнянні із загальною досліджуваною популяцією.

Обмежені дані свідчать, що у дітей, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, з більшою ймовірністю можуть розвинути симптоми синдрому порушення уваги з гіперактивністю.

Діти жіночої статі, підлітки жіночої статі та жінки репродуктивного віку (див. інформацію вище та розділ «Особливості застосування»).

Якщо жінка планує вагітність. Тоніко-клонічні судоми у матері і епілептичний стан з гіпоксією під час вагітності можуть нести ризик смерті для матері та ненародженої дитини; необхідно провести повторний аналіз терапії, якщо жінка планує завагітніти або вагітна; якщо жінка планує вагітність, необхідно докласти максимальних зусиль для переходу на альтернативні методи лікування до запліднення, якщо це можливо.

Лікування вальпроатом жінок, які планують завагітніти або які є вагітними, необхідно переоцінити.

По можливості потрібно вжити всіх заходів щодо заміни препарату жінкам, які планують завагітніти, відповідним альтернативним методом лікування перед заплідненням.

Лікування вальпроатом не слід припиняти без переоцінки лікарем, який має досвід лікування епілепсії, користі та ризиків такої терапії для пацієнтки. Якщо на підставі ретельної оцінки ризиків та користі вирішено продовжувати лікування вальпроатом під час вагітності, рекомендується нижчезазначене.

Слід застосовувати найнижчу ефективну дозу та розділити добову дозу вальпроату на кілька доз для прийому впродовж дня. Застосування лікарської форми з пролонгованим вивільненням може бути більш прийнятним у порівнянні з іншими лікарськими формами для уникнення високих пікових концентрацій в плазмі крові.

Застосування добавок, які містять фолати, перед вагітністю може знизити ризик дефектів розвитку нервової трубки плода, що є характерним для будь-якої вагітності. Проте наявні доказові дані не підтверджують, що це запобігає пологовим дефектам чи вадам розвитку через експозицію вальпроату.

Необхідно проводити спеціалізований пренатальний моніторинг з метою виявлення можливих дефектів розвитку нервової трубки плода чи інших вад розвитку.

Ризик у неонатальний період.

Дуже рідко повідомлялося про випадки геморагічного синдрому в новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час вагітності. Даний геморагічний синдром пов'язаний з

тромбоцитопенією, гіпофібриногенемією та/або зниженням рівня інших факторів згортання крові. Також повідомлялось про афібриногенемію, що може призвести до летального наслідку. Проте потрібно відрізнити цей синдром від зниження рівня вітаміну К, спричиненого фенобарбіталом та індукторами ферментів. У зв'язку з цим у новонароджених потрібно визначити кількість тромбоцитів, рівень фібриногену в плазмі крові, провести коагуляційні проби та визначити фактори згортання крові.

Повідомлялося про випадки гіпоглікемії в новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час третього триместру вагітності.

Повідомлялося про випадки гіпотиреозу в новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час вагітності.

У новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час останнього триместру вагітності, може розвинути синдром відміни (зокрема, у вигляді нервового збудження, роздратованості, підвищеної збудливості, підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, гіперкінезії, тонічних розладів, тремору, судом та розладів смоктання).

#### Годування груддю.

Вальпроат екскретується в грудне молоко людини в концентрації, що становить від 1 до 10 % його рівня у плазмі крові матері. У новонароджених/немовлят, чиї матері отримували лікування цим препаратом, спостерігались розлади з боку крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Рішення щодо того, припинити годування груддю чи припинити/утриматись від прийому препарату Конвулекс, слід приймати з огляду на користь грудного вигодовування для дитини та користь лікування для жінки.

#### Фертильність.

Були повідомлення про випадки аменореї, полікістозу яєчників та підвищення рівнів тестостерону в жінок, які приймали вальпроат (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування вальпроату може також призвести до порушення фертильної функції в чоловіків (див. розділ «Побічні реакції»). У випадках, про які було повідомлено, зазначається, що фертильна дисфункція є оборотною та зникає після припинення лікування препаратом.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Пацієнтів, які керують транспортними засобами та працюють з механізмами, слід попередити про небезпеку виникнення сонливості, особливо у разі комплексної протисудомної терапії або одночасного застосування інших медичних препаратів, які можуть посилювати сонливість.

#### **Спосіб застосування та дози.**

У разі неможливості прийому препарату перорально через 4–6 годин після останнього прийому таблетованої форми препарату рекомендоване внутрішньовенне введення натрію вальпроату, розведеного 0,9 % розчином натрію хлориду для ін'єкцій:

- або у вигляді безперервної інфузії добової дози препарату протягом 24 годин;
- або розділити добову дозу на 4 інфузії тривалістю 1 година кожна (доза зазвичай становить 20–30 мг/кг/добу).

При необхідності швидкого досягнення і підтримання ефективної концентрації у плазмі:

внутрішньовенна ін'єкція протягом 5 хв у дозі 15 мг/кг болюсно; потім – постійна інфузія зі швидкістю 1 мг/кг/год з поступовим коригуванням швидкості введення для забезпечення рівня вальпроату в крові приблизно 75 мг/л. Після чого швидкість введення змінюють залежно від клінічного перебігу.

Після закінчення інфузії відновлення лікування пероральною формою компенсує кількість виведеного засобу. При цьому або використовується призначене раніше дозування, або спочатку вводиться відкоригована доза.

Ввести препарат необхідно протягом 24 години після приготування розчину.

Слід використовувати такі розчини для приготування інфузійного розчину Конвулексу: ізотонічний розчин натрію хлориду; розчин глюкози 5 %; розчин Рінгера лактатний.

Діти жіночої статі, підлітки жіночої статі, жінки репродуктивного віку та вагітні жінки.

Лікування препаратом потрібно розпочинати та проводити під наглядом спеціаліста, який має досвід лікування епілепсії. Лікування цим препаратом слід призначати тільки в тому випадку, коли інші види терапії є неефективними або не переносяться пацієнтами (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»); користь та ризик застосування цього препарату необхідно ретельно переглядати при регулярному оцінюванні лікування. Як правило, препарат Конвулекс призначають як монотерапію в найнижчій дозі, при якій спостерігається ефект лікування, та, якщо можливо, у вигляді лікарської форми з пролонгованим вивільненням для уникнення високих пікових концентрацій в плазмі крові. Добову дозу потрібно розділяти принаймні на два прийоми.

*Діти.*

Дітям віком до 3 років рекомендується застосовувати вальпроат виключно у вигляді монотерапії, попередньо ретельно зваживши терапевтичну користь від лікування та ризик ушкодження печінки і виникнення панкреатиту у пацієнтів, які належать до цієї вікової групи.

Перед початком терапії або хірургічного втручання, а також у разі появи спонтанних гематом чи кровотеч рекомендується провести аналіз крові (визначити формулу крові, включаючи кількість тромбоцитів, час кровотечі та коагуляційні тести) (див. розділ «Побічні реакції»).

Слід уникати одночасного призначення похідних саліцилатів дітям віком до 16 років, оскільки при цьому зростає ризик виникнення гепатотоксичних явищ та кровотечі.

У дітей з нез'ясованими симптомами з боку печінки та шлунково-кишкового тракту (відсутність апетиту, блювання, випадки цитолізу), епізодами летаргії або коми в анамнезі, із затримкою розумового розвитку, у разі смерті немовляти або дитини в сімейному анамнезі до початку лікування вальпроатом необхідно провести дослідження метаболізму, особливо тест на амоніємію натще та після прийому їжі.

### ***Передозування.***

Клінічним проявом гострого масивного передозування є кома, більш або менш глибока, яка супроводжується гіпотонією м'язів, зниженням рефлексів, міозом, пригніченням активності дихальних центрів та явищами метаболічного ацидозу, артеріальної гіпотензії та судинного колапсу/шоку.

Описані також декілька випадків підвищення внутрішньочерепного тиску, пов'язані з набряком головного мозку.

Невідкладна допомога в умовах стаціонару повинна включати підтримання ефективного діурезу, ретельне спостереження за станом серцево-судинної та дихальної системи. У дуже серйозних випадках проводять діаліз.

Прогноз при передозуванні зазвичай сприятливий. Однак описано декілька випадків передозування, які закінчилися смертю хворого.

Наявність вмісту натрію у складі вальпроату може призвести до гіпернатріємії при передозуванні.

Стаціонарні медичні заходи мають бути наступними: промивання шлунка може бути корисним протягом періоду до 10-12 годин після прийому препарату; необхідний контроль серцевої діяльності та дихальної функції.

В декількох окремих випадках успішно застосовувався налоксон. У разі масивного передозування успішно застосовувалися гемодіаліз та гемоперфузія.

При плазмових концентраціях, вищих у 5-6 разів від терапевтичного максимуму, можливе виникнення нудоти, блювання та запаморочення.

### ***Побічні реакції.***

Вроджені, родинні та генетичні розлади (див. розділ «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Тератогенний ризик (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи.

Повідомлялося про випадки дозозалежної тромбоцитопенії, які, як правило, виявлялися систематично, але не мали жодних клінічних наслідків.

Пацієнтам з безсимптомною тромбоцитопенією, якщо це можливо, враховуючи дані про рівень

тромбоцитів у крові та контроль захворювання, зменшують дозу цього лікарського засобу, після чого тромбоцитопенія зазвичай зникає.

Повідомлялося про окремі випадки зниження рівня фібриногену або збільшення часу зсідання крові, особливо при застосуванні високих доз, але, як правило, без клінічних наслідків. Вальпроат пригнічує другу фазу агрегації тромбоцитів. Рідше спостерігалися випадки анемії, макроцитозу, макроцитарної анемії, лейкопенії та у виняткових випадках – панцитопенії.

Аплазія кісткового мозку або істинна еритроцитарна аплазія.

Агранулоцитоз.

Зниження рівня факторів коагуляції (щонайменше одного), патологічні результати тестів на коагуляцію (наприклад подовження протромбінового часу, подовження активованого часткового тромбoplastинового часу, подовження тромбінового часу, підвищення показника міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС)) (див. розділ «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»), дефіцит біотину/дефіцит біотинідази.

#### Розлади з боку нервової системи.

Повідомлялося про транзиторні та/або дозозалежні небажані ефекти: дрібноамплітудний постуральний тремор та сонливість.

Нечасто виникають випадки атаксії та парестезії.

Іноді виникали необоротні екстрапірамідні розлади, серед яких, однак, можливі випадки оборотного синдрому Паркінсона.

Дуже рідко спостерігалася поява когнітивних розладів із поступовим початком та прогресуючим перебігом (які могли прогресувати до повної деменції), які зникали через декілька тижнів чи місяців після відміни препарату.

Сплутаність свідомості або судоми: при лікуванні вальпроатом було декілька випадків виникнення ступору або летаргії, які іноді призводили до транзиторної коми (енцефалопатії). Ці випадки були ізольованими або супроводжувалися парадоксальним збільшенням частоти епілептичних нападів; їхня частота зменшувалася при призупиненні лікування або зменшенні дози препарату. Такі випадки найчастіше спостерігалися при політерапії (особливо в комбінації з фенобарбіталом або топірамамом) чи після різкого збільшення доз вальпроату.

Також повідомлялося про виникнення головного болю, погіршення пам'яті, ністагму, запаморочення, що може спостерігатися через кілька хвилин після внутрішньовенної ін'єкції; спонтанно зникає протягом декількох хвилин.

Може виникати підвищення настороженості; взагалі це є корисним ефектом, але повідомлялося про випадки раптової агресії, гіперактивності та погіршення поведінки.

Шум/дзвін у вухах.

#### Розлади з боку психіки.

Порушення інтелектуального розвитку.

Стан сплутаності свідомості, галюцинації, агресія\*, збудження\*, порушення уваги\*, аномальна поведінка\*, психомоторна гіперактивність\*, труднощі з навчанням\*.

\* Ці побічні реакції, головним чином, спостерігаються у дітей.

-

#### Розлади з боку органів слуху та рівноваги.

У виняткових випадках спостерігалася втрата слуху, як оборотна, так і необоротна.

#### Розлади з боку шлунково-кишкового тракту.

У деяких пацієнтів на початку лікування можуть виникати шлунково-кишкові розлади (нудота, блювання, захворювання ясен (в основному гіперплазія ясен), стоматит, біль у шлунку, діарея), які звичайно минають через декілька днів без відміни терапії препаратом.

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки панкреатиту, які вимагали відміни препарату на ранніх етапах лікування і іноді закінчувалися летально (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Розлади з боку нирок та сечовивідних шляхів.

Повідомлялося про виняткові випадки порушення функції нирок.

Описані дуже рідкісні випадки енурезу та нетримання сечі.

Оборотний синдром Фанконі, але механізм дії неясний.

Тубулоінтерстиціальний нефрит.

Повідомлялося про випадки ниркової недостатності.

#### Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Ураження нігтів та нігтьового ложа.

Гіперчутливість, висип, ангіоневротичний набряк.

Повідомлялося про транзиторне та/або дозозалежне випадіння волосся.

Спостерігалися шкірні реакції, такі як екзантематозні висипання. У виняткових випадках також відмічався токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона та поліморфна еритема.

Синдром медикаментозного висипання з еозинофілією та системними проявами (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS) або синдром гіперчутливості до препарату.

#### Метаболічні та аліментарні розлади.

Дуже рідкісні випадки гіпонатріємії.

Часто спостерігається ізольована та помірна гіперамоніємія без змін з боку показників функції печінки, особливо при політерапії. Відмінити препарат у цьому випадку не потрібно.



Однак описані також випадки гіперамоніємії з неврологічними симптомами (навіть із можливим прогресуванням до коми). В такому разі необхідно провести додаткові обстеження (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Загальні розлади та реакції в місці введення.

Спостерігалися випадки збільшення маси тіла. Оскільки збільшення маси тіла є фактором ризику розвитку полікістозного синдрому яєчників, слід ретельно контролювати масу тіла пацієнтів (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки виникнення нетяжких периферичних набряків.

Через декілька хвилин після ін'єкції може виникати відчуття нудоти або запаморочення, яке минає самостійно через декілька хвилин.

Ризик місцевого некрозу тканин у разі багатократних ін'єкцій.

Повідомлялося про випадки гіпотермії.

#### Судинні порушення.

Кровотеча (див. розділ «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Васкуліт.

#### Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів.

Часто: ураження печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялося про випадки тяжкого ураження печінки, включаючи печінкову недостатність, іноді летальну.

Часто спостерігається підвищення рівня печінкових ферментів, особливо на початкових термінах лікування, які звичайно минають.

#### Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Аменорея та порушення менструального циклу.

Можливий негативний вплив на сперматогенез (зокрема зниження рухомості сперматозоїдів) (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Чоловіче безпліддя, полікістоз яєчників.

Дуже рідко повідомлялося про виникнення гінекомастії.

#### Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини.

Повідомлялося, що у пацієнтів, які отримували тривалу терапію препаратом Конвулекс, спостерігалось зменшення мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенія, остеопороз та переломи. Механізм впливу препарату Конвулекс на обмін речовин у кістковій тканині невідомий.

Системний червоний вовчак (див. розділ «Особливості застосування»).

Рабдоміоліз (див. розділ «Особливості застосування»)

Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Плевральний випіт.

Ендокринні порушення.

Синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону.

Гіпотиреоз (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Гіперандрогенія (гірсутизм, вірилізм, акне, облісіння у чоловіків та/або збільшення рівня андрогена).

Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення (в тому числі кісти та поліпи).

Мієлодисплатичний синдром.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** Зберігати у сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці

***Несумісність.***

Конвулекс не слід змішувати з іншими лікарськими засобами в одному інфузійному флаконі або в одному шприці.

Для приготування та розведення інфузійного розчину Конвулексу слід використовувати такі розчини: ізотонічний розчин натрію хлориду; розчин глюкози 5 %; розчин Рінгера лактатний.

**Упаковка.** По 5 мл в ампулі, по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Г.Л. Фарма ГмбХ.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Шлоссплац 1, 8502 Ланах, Австрія.