

## ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

### Конвульсофін® (Convulsofin®)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* вальпроєва кислота (valproic acid);

1 таблетка містить 333 мг кальцію вальпроату дигідрату, що відповідає 300 мг кальцію вальпроату;

*допоміжні речовини:* крохмаль картопляний, желатин, кремнію діоксид осаджений, тальк, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Похідні жирних кислот.

Код АТС N03A G01.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Генералізовані судоми у формі абсансів, міоклонічні судоми, тоніко-клонічні судоми.

Препарат також активний при фокальних та вторинних генералізованих нападах, а також у складі комплексного лікування інших форм нападів, таких як фокальні напади з простою або складною симптоматикою та фокальні вторинні генералізовані напади у випадках, коли ці форми нападів не підлягають лікуванню звичайними антиепілептичними засобами.

##### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до препаратів, які містять вальпроєву кислоту, або до будь-якої іншої складової препарату; гострий і хронічний гепатит, захворювання печінки в особистому або родинному анамнезі, з проявами виражених тяжких форм недостатності функцій печінки та підшлункової залози; випадки, коли порушення функцій печінки на фоні прийому вальпроєвої кислоти призвели до смерті рідного брата або сестри хворого; печінкова порфірія; порушення згортання крові; комбінація з мефлохіном і екстрактом звіробією (див. «Взаємодії з іншими лікарськими засобами»). Дітям з масою тіла менше 17 кг.

##### ***Спосіб застосування та дози.***

Дози препарату підбирає лікар індивідуально для кожного хворого, не можна самостійно їх змінювати, не порадившись з лікарем. З метою уникнення побічних ефектів лікування розпочинають малими дозами препарату, потім їх поступово підвищують до оптимальних підтримуючих добових доз. Особливої важливості це правило набуває при призначенні препарату хворим у період вагітності. При монотерапії початкова добова доза Конвульсофіну® загалом становить 5–10 мг/кг маси тіла. Через кожні 4–7 днів цю дозу підвищують приблизно на 5 мг/кг маси тіла.

У деяких випадках терапевтична дія препарату повністю проявляється лише через

4 – 6 тижнів лікування. Тому необхідно слідкувати за тим, щоб добові дози не досить швидко збільшувалися, та не перевищували середні добові рекомендовані дози.

Для довготривалої терапії **середня рекомендована добова доза** становить:

- 20 мг /кг маси тіла - для дорослих та хворих літнього віку;
- 25 мг /кг маси тіла - для підлітків, понад 14 років;
- 30 мг /кг маси тіла - для дітей.

Звичайно керуються такою орієнтовною схемою застосування препарату:

\*1 таблетка Конвульсофіну® містить 300 мг кальцію вальпроату.

Вік	Маса тіла (в кг)	Середня добова доза в мг вальпроєвої кислоти*/добу	Кількість таблеток
Дорослі	від приблизно 60	1200 – 2100	4 - 7
Підлітки, віком старше 14 років	приблизно 40 – 60	600 – 1500	2 - 5
Діти (з масою тіла не менше 17 кг):			
3 – 6 років	приблизно 15 – 25	450 – 600	1 ½ - 2
7 – 14 років	приблизно 25 – 40	600 - 1200	2 - 4

Якщо вальпроєву кислоту призначають у **комбінації** з іншими протиепілептичними засобами або для **заміщення** лікарського засобу, що застосовувався попередньо, то дозу протиепілептичного препарату, який застосовували до цього, особливо фенобарбіталу, знижують негайно. Повний перехід на лікування вальпроєвою кислотою здійснюють повільно, поступово знижуючи дозу попереднього препарату.

Слід перевіряти рівень концентрації вальпроєвої кислоти у сироватці крові через 4 – 6 тижнів.

Рівень концентрації вальпроєвої кислоти у сироватці крові (визначений перед застосуванням першої добової дози) не повинен перевищувати 100 мг/л.

У хворих, що страждають на ниркову недостатність або гіпопротеїнемію, необхідно враховувати можливість підвищення концентрації вільної вальпроєвої кислоти у сироватці крові. В разі необхідності слід відповідно знижувати добову дозу. Однак рішення про зміну добової дози слід приймати, базуючись на клінічній картині загалом, оскільки врахування тільки показників загального рівню концентрації вальпроєвої кислоти у сироватці крові може призвести до хибних висновків (дивись розділ „Фармакокінетика”).

За вказівкою лікаря добову дозу препарату розподіляють на 2–4 прийоми на день.

Таблетки Конвульсофіну® застосовують під час або після їжі, не розжовуючи та запиваючи невеликою кількістю рідини.

Тривалість застосування Конвульсофіну® встановлює лікар індивідуально для кожного хворого.

Протиепілептичні засоби завжди призначаються у складі довготривалої терапії.

Рішення про стабілізацію стану хворого, тривалість лікування або припинення застосування таблеток Конвульсофіну® приймається спеціалістом індивідуально для кожного випадку. Згідно із загальноприйнятою практикою, зменшення добової дози або припинення застосування препарату не застосовуються раніше, ніж після 2–3 років відсутності нападів. У разі припинення застосування препарату добову дозу слід зменшувати поступово, протягом 1–2 років. При цьому показники ЕЕГ (електроенцефалографії) не повинні погіршуватись.

### **Побічні реакції.**

Оцінка побічних явищ ґрунтується на класифікації з урахуванням частоти їх виникнення: дуже

ЗАТВЕРДЖЕНО                      Сторінка 3 з 11. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України  
поширені ( $\geq 1/10$ ); поширені ( $\geq 1/100 \dots < 1/10$ ); непоширені ( $\geq 1/1000 \dots < 1/100$ ), рідкісні ( $\geq 1/10\ 000 \dots < 1/1000$ ), поодинокі ( $< 1/10\ 000$ ) явища.

*З боку шлунково-кишкового тракту.*

Поширені: залежно від розміру дози часто спостерігається зменшення або збільшення ваги тіла, підвищення апетиту або, навпаки, зниження апетиту (анорексія).

Непоширені: гастроінтестинальні порушення (нудота, гастралгія) можуть виникнути на початку лікування, вони звичайно самостійно минають через декілька днів без відміни препарату; діарея.

Рідкісні: ушкодження підшлункової залози, які іноді навіть можуть призвести до летальних наслідків.

*З боку центральної нервової системи та психіки.*

Поширені: сонливість, тремтіння кінцівок або парестезія часто виникають залежно від розміру дози.

Непоширені: головний біль, спастичність м'язів, атаксія, збудженість, гіперактивність, порушення свідомості, особливо на початку лікування.

Зрідка – енцефалопатія, невідомого патогенезу, випадки спостерігаються на початкових етапах курсу терапії із застосуванням препаратів, що містять вальпроєву кислоту, явище має транзиторний характер та минає після припинення застосування препарату.

Також зрідка спостерігалися випадки ступору. Частково це явище було пов'язано зі збільшенням частоти нападів. Прояви комплексу симптомів минали при скороченні дози препарату або при припиненні його застосування. Більшість таких випадків спостерігалась за умов проведення комбінованої терапії (особливо при одночасному застосуванні фенобарбіталу) або швидкого підвищення добової дози.

Крім того, у дітей спостерігаються дзвін у вухах, галюцинації.

Поодинокі: особливо при підвищенні дози або при проведенні комбінованої терапії разом з іншими препаратами протиепілептичної дії, повідомляється про розвинення хронічної енцефалопатії, що супроводжується комплексом нейрологічних симптомів, а також про порушення функцій вищої нервової системи, обумовлених діяльністю кори головного мозку.

Є також і повідомлення про окремі випадки слабоумства, що супроводжувалось церебральною атрофією, явище мало транзиторний характер, після припинення застосування лікарського засобу прояви минали. У поодиноких випадках повідомлялося про синдром Паркінсона, який має оборотний характер.

*З боку кровоносної та лімфатичної систем.*

Поширені: тромбоцитопенія або лейкопенія; симптоми часто поступово минають навіть за умов продовження курсу терапії із застосуванням препарату, і минають повністю після припинення застосування вальпроєвої кислоти.

Поодинокі: ушкодження функцій кісткового мозку спричиняє виникнення лімфопенії, нейтропенії, панцитопенії або анемії. Зрідка може виникнути макроцитоз.

Дія вальпроєвої кислоти може стати причиною зниження рівня концентрації фібриногену або фактора VIII та спонукати пригнічення вторинної фази агрегації тромбоцитів, що, в свою чергу, призводить до збільшення тривалості кровотечі.

*Гормональний, водний і сольовий обмін.*

Поширені: дуже часто спостерігаються випадки ізольованої гіперамонемії помірної інтенсивності без зміни показників функцій печінки, однак цей стан не вимагає припинення курсу терапії. У деяких випадках спостерігається підвищення рівня вмісту аміаку, а при проведенні комбінованої терапії з фенобарбіталом повідомляється про підвищення рівня концентрації фенобарбіталу.

Рідкісні: підвищення рівня тестостерону. Зрідка повідомляється про набряки кінцівок.

Поодинокі: у літературних джерелах повідомляється про виникнення синдрому Фаншоні

**ЗАТВЕРДЖЕНО**                      Сторінка 4 з 11. Видавець: Державний експертний центр МОЗ України (метаболічний ацидоз, фосфатурія, аміно-ацидурия, глюкозурия) після припинення курсу терапії із застосуванням препаратів, що містять вальпроєву кислоту.

В дуже поодиноких випадках може трапитись гіпонатріємія.

*З боку шкіри та слизової оболонки.*

Рідкісні: екзантема, багатоформна еритема.

Поодинокі: є також повідомлення про окремі виняткові випадки серйозних шкірних реакцій (синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз – синдром Лайелла).

*З боку імунної системи:*

Рідкісні: васкуліт, червоний вовчак.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів.*

Рідкісні: порушення функції нирок; енурез у дітей.

*З боку репродуктивної системи та молочної залози.*

Рідкісні: аменорея, полікістоз яєчників

*З боку печінки і жовчного міхура.*

Рідкісні: залежні від розміру дози у дітей зрідка спостерігаються тяжкі (іноді навіть з летальними наслідками) порушення функцій печінки. У дітей, особливо в умовах проведення комбінованої терапії із застосуванням інших препаратів протиепілептичної дії, ризик ушкодження печінки зростає значною мірою (дивись розділ „Особливості застосування та застережні заходи”).

Під час проведення курсу терапії особливу увагу слід звертати на розвиток таких ознак патологічного процесу в печінці: ослаблення дії препарату, яке характеризується часті-шанням епілептичних нападів або підвищенням їхньої інтенсивності; більш явні ознаки захворювання, такі як підвищення загальної слабкості, апатія, втрата апетиту, нудота та блювання, що часто повторюється, скарги на біль у шлунку невідомого походження, надлишкове накопичення рідини в тканинах організму або в окремих його частинах, порушення свідомості, що супроводжуються запамороченням, неспокоєм та розладом рухів. У випадках появи зазначених ознак діти та підлітки потребують дбайливого спостереження.

Якщо зазначені явища набувають затяжного перебігу або виявляється тяжка форма перебігу, пацієнтам, одночасно з пильним обстеженням, слід провести відповідні лабораторні аналізи (дивись розділ „Особливості застосування та застережні заходи”).

*Інші*

Залежно від дози препарату, іноді може виникати оборотне випадіння волосся, підвищене слиновиділення.

Як незвичне побічне явище було описане запалення слизової оболонки ротової порожнини. Є повідомлення також і про зворотну або незворотну втрату слуху, але причинно-наслідковий зв'язок з дією вальпроєвої кислоти встановлений не був.

Також повідомлялося про тератогенний ризик (дивись розділ „Застосування в період вагітності аб годування груддю”).

За умов проведення **довготривалої терапії** з одночасним застосуванням таблеток Конвульсофіну® та інших протиепілептичних препаратів, особливо фенітоїну, можливі ознаки ушкодження мозку (енцефалопатія); підвищення частоти судом, аритмія, ступор, астения м'язів (гіпотонія м'язів), порушення координації руху (дискінезія за типом хореї) та серйозні загальні зміни показників ЕЕГ (електроенцефалографії).

### **Передозування.**

За наявності ознак отруєння слід узяти до уваги можливість складного отруєння, причиною якого стало застосування численних препаратів, наприклад при спробі самогубства.

Токсичність вальпроєвої кислоти, за умов концентрації у сироватці крові, що не перевищує терапевтичного рівня (від 50 до 100 мкг/мл) є відносно низькою. Гостра інтоксикація вальпроєвою

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

кислотою, коли рівень її концентрації перевищує 100  $\mu\text{г}/\text{мл}$ , у дорослих та дітей трапляється у рідкісних випадках.

У літературних джерелах описані окремі випадки гострого отруєння з летальними наслідками та хронічного передозування.

*Симптоми передозування:* сплутаність свідомості, надлишкова седативна дія та навіть кома, м'язова слабкість, зниження чи відсутність рефлексів.

Спостерігались окремі випадки гіпотонії, міоз, порушення з боку серцево-судинної системи та дихання, набряк мозку, метаболічний ацидоз, підвищення вмісту натрію у крові.

У дорослих та дітей високий рівень концентрації препарату в сироватці крові є причиною неврологічних порушень, таких як підвищення інтенсивності нападів та зміни у поведінці.

*Терапевтичні заходи для лікування передозування.*

Специфічного антидоту немає. Тому терапію обмежують загальними лікувальними заходами, спрямованими на виведення лікарського засобу з організму і підтримання важливих життєвих функцій.

Якщо це можливо, слід викликати блювання, промити шлунок, або застосувати активоване вугілля. Протягом перших 30 хвилин після застосування препарату необхідним є ретельне медичне спостереження. Ефективними можуть бути гемодіаліз і форсований діурез. Перитонічний діаліз є неефективним.

Існує лише обмежений досвід щодо ефективності перфузії активованого вугілля у кров або повного переливання чи трансфузії плазми. На цій підставі рекомендується, особливо у випадках з дітьми, проведення інтенсивної терапії без застосування спеціальних заходів детоксикації. Необхідним є контроль рівню концентрації речовини в сироватці крові.

### ***Застосування в період вагітності або годування груддю.***

Застосування препарату у період вагітності або годування груддю можливе, якщо, на думку лікаря, очікуваний позитивний ефект для матері перевищує потенційний ризик для плода. Застосування вальпроєвої кислоти протягом першого та початку другого триместрів вагітності має причинно-наслідковий зв'язок з підвищенням ризику виникнення уроджених вад розвитку дитини, таких як недостатність розвитку нервової трубки плода (незарощення нервової трубки, мієломенінгоцеле, інших), інших дефектів розвитку, наприклад, гіпоспадіазу у новонароджених чоловічої статі, недорозвиненість кісток, уроджені серцеві дефекти. Загальний ризик виникнення уроджених вад розвитку при застосуванні Конвульсофіну<sup>®</sup> не вище, ніж при застосуванні інших препаратів протиепілептичної дії. Випадки двобічної аплазії променевої кістки спостерігаються достатньо рідко, але вони є специфічно притаманні впливу препаратів, що містять вальпроєву кислоту. Одночасне застосування Конвульсофіну<sup>®</sup> з іншими препаратами протиепілептичної дії у період вагітності призводить до підвищення ризику уроджених вад, таких, як лицьовий дизморфізм, а також уроджене слабоумство, аномалії форми пальців на руках та ногах, нігтів.

Тому перш ніж розпочати терапію, лікар повинен звернути увагу жінок дітородного віку на необхідність планування та встановлення контролю за вагітністю, а також на ризик, що з нею пов'язаний. Вальпроєва кислота проникає до плаценти, і концентрація у плазмі крові плода є вищою, ніж у плазмі крові матері. У випадку, коли відмовитись від проведення терапії із застосуванням таблеток Конвульсофіну<sup>®</sup> неможливо, препарат, особливо протягом першого триместру вагітності, застосовують у найменших дозах, достатніх для запобігання нападам. Оскільки виникнення уроджених вад розвитку, найвірогідніше, обумовлено дією пікової концентрації препарату у плазмі крові, у період вагітності, метою якої є народження дитини, добову дозу його слід розподіляти на декілька невеликих разових доз протягом дня, особливо протягом періоду від 20-го до 40-го дня вагітності. Разом з цим рекомендовано регулярно контролювати концентрацію препарату у сироватці



крові, оскільки відомо, що, незважаючи на застосування препарату постійними дозами, концентрація його у плазмі крові може істотно змінюватись протягом періоду вагітності. Комбінація препарату з іншими протиепілептичними засобами значно підвищує ризик виникнення уроджених вад розвитку дитини. Тому вальпроєву кислоту при можливості слід застосовувати лише у курсі монотерапії. Застосування фолієвої кислоти на якомога раніших етапах вагітності, а краще, якщо це можливо, ще на етапі планування вагітності, може знизити кількість дефектів розвитку нервової трубки.

З метою ранньої діагностики аномалій розвитку плода рекомендовано проводити ультразвукові обстеження та  $\alpha$ -фетопротеїновий тест.

Є повідомлення про порушення зсідання крові (геморагічний синдром) у новонароджених, матері яких приймали вальпроат у період вагітності. Причиною виникнення цього синдрому є гіпофібриногенемія. Через повну відсутність фібрину були повідомлення навіть про летальний кінець дитини. Можливо, що гіпофібриногенемія розвивається поряд зі зниженням коагуляційних факторів. Однак цей синдром необхідно відрізнити від зниження вітамін-К-залежних факторів, що виникає при застосуванні фенобарбіталу та інших індукторів ферментів. Тому важливою є своєчасна перевірка рівню тромбоцитів, фібриногену та факторів зсідання крові у новонароджених та проведення перевірки на зсідання крові.

Є також повідомлення про синдром відмови у новонароджених, матері яких застосовували препарати вальпроєвої кислоти.

Протягом вагітності лікування із застосуванням препаратів, що містять вальпроєву кислоту, переривати без консультації лікаря не слід, оскільки раптове припинення терапії або неконтрольоване зниження дози може призвести до епілептичних нападів у майбутньої матері, що в свою чергу, може стати причиною ушкоджень у матері та/або плода дитини.

Вальпроєва кислота проникає у грудне молоко, однак у такій незначній кількості, що введена у терапевтичних дозах матері, не становить ніякої небезпеки для дитини, тому, як правило, припиняти годування груддю не потрібно.

### ***Діти.***

Дітям з масою тіла менше 17 кг віком лише у виняткових випадках вальпроєва кислота є засобом вибору; її необхідно застосовувати з великою обережністю і, за можливості, лише для монотерапії.

Ризик розвитку тяжких уражень печінки з летальним кінцем є значно вищим у немовлят та дітей віком до 3 років, які страждають на тяжкі епілептичні напади, особливо якщо поряд з цим наявні ушкодження головного мозку, відставання у розумовому розвитку та/або уроджена хвороба обміну речовин. Застосовувати вальпроєву кислоту у цієї групи хворих необхідно з великою обережністю, після ретельної оцінки співвідношення користь-ризик і лише для проведення монотерапії. Досвід, накопичений до цього часу, показує, що у дітей старшого віку (особливо віком від 10 років) частота розвитку уражень печінки значно знижується.

### ***Особливості застосування.***

Таблетки Конвульсофіну<sup>®</sup>, слід застосовувати з особливою обережністю у випадках:

- лікування немовлят, в разі проведення терапії з одночасним застосуванням кількох протиепілептичних засобів;
- лікування дітей та підлітків, які страждають на численні хвороби з тяжкими формами нападів.

Застережні заходи також необхідні при лікуванні пацієнтів, які страждають від:

- хвороб кісткового мозку;
- порушення обміну речовин, особливо, уродженого порушення функцій ферментів;
- ниркової недостатності та гіпопротеїнемії;

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

- системного червоного вовчака.

Більшість випадків виникнення тяжких уражень печінки відзначаються протягом перших 6 місяців лікування, в основному між другим та 12 тижнями застосування препарату, та при одночасному застосуванні інших протиепілептичних засобів.

У випадках лікування пацієнтів, які страждають від ниркової недостатності та гіпопротеїнемії, слід враховувати можливість підвищення рівня концентрації вільної вальпроєвої кислоти у сироватці крові. Такі випадки потребують відповідного зменшення добової дози препарату.

Хоча застосування лікарських засобів, що містять вальпроєву кислоту, призводить до реакції з боку імунної системи у дуже рідкісних випадках, пацієнтам з ознаками червоного вовчака такі препарати слід призначати лише після ретельного виваження співвідношення користь-ризик.

Тяжкі порушення функцій печінки та підшлункової залози, які загрожують життю хворого, спостерігаються рідко, зазвичай протягом перших 6 місяців лікування.

Від таких наслідків страждають переважно діти віком до 15 років, особливо, якщо вони страждають від численних порушень, для лікування яких застосовується комплексна терапія.

Найвиразніші клінічні прояви (анорексія, нудота, блювання, біль у шлунку, непереносимість звичних продуктів харчування, непереносимість вальпроєвої кислоти, утомля, стомлюваність, підвищення частоти/тяжкості нападів, гематоми/носові кровотечі, набряки повік, нижніх кінцівок, жовтяниця) спостерігаються ще до зміни лабораторних показників. Отже, клінічне спостереження за пацієнтами є важливішим, ніж дані лабораторних аналізів.

#### Заходи для ранньої діагностики порушень функцій печінки.

Ретельне клінічне обстеження до початку лікування (з приділенням особливої уваги показникам порушень з боку обміну речовин, порушень функцій печінки та підшлункової залози та тромбоепатії), проведення лабораторно-хімічного визначення формули крові, у тому числі визначення тромбоцитів, білірубину, аспартатамінотрансферази, аланін-амінотрансферази, гамма-глутамілтрансферази, ліпази, вмісту  $\alpha$ -амілази в крові, рівню концентрації цукру у крові, загального вмісту білку у сироватці крові, показнику Квіка, часткового тромбопластинового часу, фібриногену, фактора VIII, інших споріднених факторів. Постійне спостереження за станом таких пацієнтів є абсолютно необхідним (особливо у випадках лихоманки), слід повідомити батьків/близьких родичів таких пацієнтів про можливість виникнення порушень функцій печінки (ознаки наведені вище), та залучити їх до участі у спостереженні за станом хворого.

Протягом перших 6 місяців лікування батьки пацієнта та його лікар повинні перебувати у постійному контакті (консультації при зустрічі або за телефоном).

Для дітей без проявів побічної дії необхідно визначення формули крові, у тому числі тромбоцитів, аспартатамінотрансферази та аланінамінотрансферази, під час кожної другої консультації, а також визначення показників згортання крові. Після 12 місяців терапії, протягом яких не спостерігалось проявів побічних явищ, кількість консультацій у лікаря можна зменшити до 2–3 на рік.

#### Негайне припинення прийому препарату є необхідним у випадках :

безпідставного погіршення загального стану, появи клінічних ознак порушення функцій печінки або патології підшлункової залози, схильності до кровотечі, підвищення більше, як у 2–3 рази печінкової трансамінази, навіть без клінічних симптомів (слід також розглянути можливість індуктивного впливу на синтез ензимів лікарського препарату, що застосовується одночасно), незначного підвищення печінкової трансамінази (підвищення показника в 1,5–2 рази), що супроводжується гострою лихоманкою, різкою зміною показників згортання крові.

Протягом перших 6 місяців застосування препарату рекомендовано проведення щомісячного контролю клінічних даних та показників лабораторних аналізів підлітків (приблизно з 15 років) та

дорослих, у кожному випадку ці показники перевіряються перед початком лікування.

#### *Подальші засоби застереження*

Проведення терапії із застосуванням препаратів, що містять вальпроєву кислоту, може спричинити підвищення концентрації аміаку у сироватці крові (гіперамонемія). Отже, у випадках прояву таких ознак, як апатія, сонливість, блювання, гіпотонія, а також підвищення частоти нападів, слід перевірити рівень концентрації аміаку та вальпроєвої кислоти у сироватці крові. У разі необхідності добову дозу препарату слід зменшити. У випадках підозри на вже існуючі ферментні порушення циклу утворення сечовини, рівень концентрації аміаку у сироватці крові слід визначити до початку терапії із застосуванням препаратів, що містять вальпроєву кислоту.

Слід пам'ятати також, що на початку проведення терапії із застосуванням препаратів, що містять вальпроєву кислоту, може спостерігатись безпечна, найчастіше швидкоплинна нудота, що іноді супроводжується блюванням та втратою апетиту, ці симптоми минають самі або внаслідок зменшення добової дози препарату.

Слід стежити за тим, щоби пацієнти не вживали кислих напоїв та охолоджених харчових продуктів одночасно із застосуванням таблеток Конвульсофіну®.

У випадках, коли побічні ефекти виникають незалежно від дози Конвульсофіну®, застосування препарату рекомендовано припинити.

Перед хірургічними втручаннями слід перевірити показники згортання крові. У випадках одночасного застосування препаратів-антагоністів вітаміну А, рекомендованим є ретельне стеження за змінами показника Квіка.

Пацієнти, які перенесли захворювання кісткового мозку, повинні перебувати під постійним наглядом.

#### Суїцидальне мислення.

У пацієнтів, які лікувались протиепілептичними засобами, були повідомлення про суїцидальні думки та поведінку. Проведені клінічні випробування протиепілептичних засобів показали невеликий підвищений ризик у виникненні суїцидального мислення та поведінки. Механізм цього ризику невідомий та за наявними даними не виключена можливість його виникнення для Конвульсофіну®.

Тому за пацієнтами необхідний ретельний контроль та проведення відповідного лікування при виявленні ознак суїцидальних думок або поведінки.

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

На початку лікування вальпроєвою кислотою, при застосуванні її у вищих дозах та/або при комбінуванні з речовинами, що впливають на центральну нервову систему, прояви з боку центральної нервової системи, такі, наприклад, як сонливість або запаморочення, можуть змінювати реакційну здатність пацієнтів такою мірою, що незалежно від впливу на основне захворювання вони не зможуть самостійно перебувати на вулиці, керувати або обслуговувати механізми. Це явище особливо сильно виявляється при одночасному вживанні алкоголю.

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

При необхідності одночасного застосування Конвульсофіну® з іншими препаратами протиепілептичної дії, можливою є їхня взаємодія, отже необхідно слідкувати за рівнем концентрації активних речовин у сироватці крові.

#### ***а) На рівень концентрації вальпроєвої кислоти впливають:***

протиепілептичні засоби, які індукують синтез ферментів, такі як фенобарбітал, фенітоїн, примідон та карбамазепін, можуть прискорювати виведення вальпроєвої кислоти з організму і тим самим зменшувати дію препарату.



Застосування фелбамату, є причиною підвищення, у лінійній залежності від дози, концентрації у сироватці крові вільної вальпроєвої кислоти на 18 %.

Мефлохін та меропенем підсилюють розпад вальпроєвої кислоти, вони мають також спазмогенні властивості. Отже, одночасне застосування разом з цими препаратами може стати причиною епілептичного нападу.

Зниження рівня концентрації вальпроєвої кислоти спостерігаються у разі одночасного застосування препаратів, що містять вальпроєву кислоту та паніпенем.

Концентрація вальпроєвої кислоти у сироватці крові може підвищуватися у випадку одночасного застосування препарату разом з циметидином, еритромицином та флуоксетином. Однак є окремі повідомлення про зниження концентрації вальпроєвої кислоти у сироватці крові внаслідок одночасного застосування препарату разом з флуоксетином.

Одночасне застосування препаратів, що містять вальпроєву кислоту, та антикоагулянтів, а також ацетилсаліцилової кислоти, може призводити до посилення кровотечі у пацієнтів. Крім того, ацетилсаліцилова кислота знижує здатність вальпроєвої кислоти до зв'язування з білками плазми крові.

У разі лихоманки та наявності больового симптому, особливо у немовлят та дітей молодшого віку, заборонено одночасно призначати застосування препаратів, що містять вальпроєву кислоту та ацетилсаліцилову кислоту. У випадках одночасного призначення рекомендовано регулярно проводити перевірку показників згортання крові (дивись розділ „Особливості застосування та застережні заходи”).

**б) Вальпроєва кислота впливає на:**

підвищення рівня концентрації фенобарбіталу у сироватці крові, що може виражатись у посиленні седативної дії (особливо у дітей). У таких випадках дози фенобарбіталу або примідону слід зменшити (примідон під час метаболізму частково перетворюється на фенобарбітал). Тому рекомендовано забезпечення пильного спостереження за пацієнтами, що особливо стосується перших 15 днів проведення комбінованої терапії.

У випадках додаткового призначення Конвульсофіну<sup>®</sup> під час проведення курсу терапії із застосуванням фенітоїну або підвищення дози Конвульсофіну<sup>®</sup>, може підвищитись рівень концентрації вільного фенітоїну у крові (концентрації не зв'язаного з білками фенітоїну, тобто його дієвого вмісту), без підвищення загального рівня концентрації фенітоїну у сироватці крові. Це може підвищувати ризик виникнення побічних явищ, особливо у формі ушкодження мозкової діяльності (дивись розділ „Побічні реакції”).

При одночасному застосуванні вальпроєвої кислоти разом з карбамазепіном, симптоми, що спостерігаються, можуть бути пояснені посиленням токсичного впливу карбамазепіну вальпроєвою кислотою. Ретельне стеження за клінічним станом пацієнтів є особливо необхідним на перших етапах проведення комбінованої терапії. За показаннями, дозу слід зменшити.

Вальпроат заміщує діазепам у поєднанні з альбуміном плазми крові та пригнічує його метаболізм. При проведенні комбінованої терапії може підвищуватись концентрація вільного діазепаму та кліренс у плазмі крові, а також скорочення кількості фракцій вільного діазепаму (на 25–20 %). Однак тривалість періоду напіввиведення зберігається незмінною.

Одночасне застосування вальпроату та лоразепаму призводить до зниження кліренсу лоразепаму в плазмі крові до 40 %.

У разі одночасного призначення вальпроєвої кислоти з клоназепамом рівень концентрації фенітоїну у сироватці крові у дітей може підвищитись.

Вальпроєва кислота може пригнічувати метаболізм ламотриджину, отже, за показниками, дозу слід зменшити. Існує підозра, оскільки є окремі повідомлення про випадки тяжких шкірних реакцій, що

комбінована терапія із застосуванням ламотриджину та препаратів, що містять вальпроєву кислоту, призводить до підвищення ризику проявів шкірних реакцій. Ці реакції спостерігались у період 6 тижнів після початку комбінованої терапії, прояви частково зникали після припинення застосування препаратів, а іноді тільки після відповідного лікування.

Вальпроєва кислота може підвищувати рівень концентрації фелбамату у сироватці крові на 50 %.

Таким же чином вальпроєва кислота впливає на метаболізм та зв'язування з білками плазми крові інших діючих речовин, наприклад, кодеїну.

У поєднанні з барбітуратами, препаратами нейрорептичної дії та антидепресантами, вальпроєва кислота може посилювати заспокійливу дію цих засобів на центральну нервову систему. У разі проведення такої комбінованої терапії, пацієнти потребують ретельного нагляду, у разі необхідності, дозу препарату слід відповідно зменшити.

Вальпроєва кислота частково метаболізується в організмі до утворення кетонівих тіл, отже, при лікуванні хворих на цукровий діабет з підозрою на кетоацидоз необхідно враховувати можливість хибнопозитивної реакції при проведенні проб на виділення кетонівих тіл.

Вальпроєва кислота може спричинити підвищення рівня концентрації зидовудину у сироватці крові, що, у свою чергу, збільшує токсичний вплив зидовудину.

#### ***в) Інші взаємодії.***

Оскільки препарат не має індуктивних властивостей щодо ензимів, застосування вальпроєвої кислоти не знижує дію протизаплідних гормональних препаратів („пігулок”).

Слід особливо наголосити, що потенційно токсичні для печінки лікарські препарати, так само як і алкоголь, можуть посилювати токсичний вплив вальпроєвої кислоти на печінку.

У пацієнтів, в історії хвороби яких спостерігались судоми за типом абсансу, одночасне застосування препаратів, що містять вальпроєву кислоту та клоназепам, може спричинити стан абсансу.

#### **Фармакологічні властивості.**

##### *Фармакодинаміка.*

Вальпроєва кислота є протиепілептичним засобом, який не має структурної подібності з діючими речовинами інших протиепілептичних засобів. Механізм дії вальпроєвої кислоти, як вважається, заснований на збільшенні вмісту гальмуючого нейромедіатора гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) внаслідок пригнічуючого впливу на пресинаптичні ділянки на метаболізм ГАМК та/або внаслідок безпосереднього впливу на ділянки постсинаптичних рецепторів, яке полягає у зміні здатності мембран проводити калій.

##### *Фармакокінетика.*

Після перорального застосування за рахунок дисоціації кальцієвої солі швидко утворюється вальпроєва кислота. Вона має високу ліпофільність і тому швидко і майже повністю всмоктується у травному тракті.

Максимальна концентрація лікарського засобу у плазмі крові досягається через

1–4 години. Лінійної залежності концентрації лікарського засобу у плазмі крові від дози не існує. Середній терапевтичний рівень активної речовини у плазмі крові становить 40–100 мкг/мл. При перевищенні верхньої межі цього рівня слід враховувати посилення побічних дій майже до рівня розвитку інтоксикації.

На 90–95 % вальпроєва кислота зв'язується з білками плазми крові. Період напіввиведення вальпроєвої кислоти з плазми крові при монотерапії у середньому становить 12-16 годин і при тривалій терапії залишається постійним.

Вальпроєва кислота майже повністю метаболізується у печінці. Приблизно 20 % введеної дози після ниркової екскреції виявляється у сечі у вигляді глюкуроніду складного ефіру. Менше 5 % введеної дози

– у вигляді вальпроевої кислоти. Головним метаболітом є 3-кетовальпроева кислота.

Відомо, що вальпроева кислота здатна проникати крізь плаценту та у грудне молоко. Після досягнення постійної концентрації, концентрація речовини у грудному молоці становить до 10 % від рівня у сироватці крові.

**Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** білі, круглі, плоскі таблетки, з розподільчою рискою з одного боку, гладенькою поверхнею, непошкодженими краями та однакового вигляду.

**Термін придатності.**

5 років.

Забороняється застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

**Умови зберігання.**

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 100 таблеток у флаконі.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АВД.фарма ГмбХ і Ко. КГ. Клоке Фарма-Сервіс ГмбХ.

**Місцезнаходження виробника.** Вазаштрассе 50, 01445 Радебойль, Німеччина.

Штрассбургер Штрассе 77, 77767 Аппенвайер, Німеччина.