



Конвульсофин

инструкция для медицинского применения (листок-вкладыш) КЛС №5 от 28.05.2015

Международное непатентованное название: вальпроевая кислота

Лекарственная форма

Таблетки 300 мг

Химическая формула

2-пропиленвалериановая кислота в виде кальциевой соли

Состав

Одна таблетка содержит 333 мг кальция вальпроата дигидрата, что соответствует 300 мг кальция вальпроата.

Вспомогательные вещества: желатин, картофельный крахмал, осажденная двуокись кремния, тальк, магния стеарат.

Описание

Белые, круглые, плоские таблетки с риской с одной стороны, с фаской, с гладкой поверхностью, цельными краями и однородного вида.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептическое средство. АТС: N03AG01

Фармакодинамика

Вальпроевая кислота является противоэпилептическим средством, не имеющего структурного сходства с действующими веществами других противоэпилептических средств.

Механизм действия, как считается, обусловлен преимущественно повышением содержания гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) в центральной нервной системе (ЦНС) вследствие ингибирования фермента ГАМК-трансферазы. ГАМК снижает возбудимость и судорожную готовность моторных зон головного мозга. По другой гипотезе, вальпроат действует на участки постсинаптических рецепторов, имитируя или усиливая тормозящий эффект ГАМК.

Фармакокинетика

Абсорбция - высокая, пища незначительно снижает скорость абсорбции; биодоступность - 100 %. Т_{Стах} таблеток - 3-4 ч. С_{ss} достигается на 2-4 сут. приема (зависит от интервалов между приемами). Терапевтические концентрации в плазме крови колеблются в пределах 50-150 мг/л. Объем распределения - 0,2 л/кг. Связь с белками - 90-95 % при концентрации в плазме крови до 50 мг/л и снижается до 80-85 % при концентрации 50-100 мг/л (при уремии, гипотрофеинемии и циррозе связывание с белками снижено). Проникает через плацентарный барьер и ГЭБ; выделяется с грудным молоком (концентрация в грудном молоке составляет 1-10 % концентрации в плазме крови матери). Содержание в СМЖ коррелирует с величиной несвязанной с белками фракции. Метаболизируется путем глюкуронизации и окисления в печени, T_{1/2} - 12-16 ч. Вальпроевая кислота (1-3 %) и ее метаболиты (в виде конъюгатов, продуктов окисления, в т.ч. кетометаболитов) выводятся почками; небольшие количества выводятся с фекалиями и с выдыхаемым воздухом. При сочетании с др. лекарственными средствами T_{1/2} может составлять 6-8 ч. вследствие

индукции метаболических ферментов, у больных с нарушением функции печени, пожилых больных и детей до 18 мес. может быть значительно длительнее.

Показания к применению

Монотерапия или в комбинации с другими противоэпилептическими средствами:

- для лечения генерализованных эпилептических приступов: клонические, тонические, тонико-клонические, абсансы, миоклонические, атонические, синдром Леннокса-Гасто;
- для лечения парциальных эпилептических приступов: парциальные приступы с вторичной генерализацией или без нее.

Противопоказания

Гиперчувствительность, печеночная недостаточность, острый и хронический гепатит, нарушения функции поджелудочной железы, порфирия, геморрагический диатез, тромбоцитопения, детский возраст (до 6 лет), заболевания печени в анамнезе. С осторожностью - аплазия костного мозга; патологические изменения крови, органические заболевания головного мозга или; гипопроотеинемия, почечная недостаточность, беременность, лактация.

Комбинация с мефлохином и экстрактом зверобоя (см. «Лекарственное взаимодействие»)

Способ применения и дозы

Лечение вальпроатами должно проводиться под наблюдением врача, обладающего опытом лечения эпилепсии. При первичном назначении вальпроатов или при пересмотре схемы терапии решение о назначении вальпроатов следует тщательно рассмотреть с учетом ожидаемой терапевтической пользы и возможных рисков.

Предпочтительнее использовать монотерапию, в минимально эффективной дозе, а суточную дозу следует разделить на несколько небольших доз, которые принимают на протяжении всего дня. По сравнению с другими формами, более предпочтительным может быть использование препаратов с пролонгированным высвобождением вальпроата, поскольку это позволяет избежать высокой пиковой концентрации в плазме.

Во избежание побочных эффектов лечение начинают низкими дозами препарата, затем их постепенно повышают до оптимальных для больного суточных поддерживающих доз.

При монотерапии начальная доза КОНВУЛЬСОФИНА в общем составляет 5-10 мг/кг массы тела. Через каждые 4-7 дней эту дозу увеличивают примерно на 5 мг/кг. Средняя суточная доза для взрослых и больных пожилого и старческого возраста составляет 20 мг/кг массы тела, для подростков - 25 мг/кг массы тела и для детей - 30 мг/кг массы тела.

В некоторых случаях терапевтическое действие препарата полностью проявляется только через 4-6 недель лечения. Поэтому необходимо следить за тем, чтобы увеличение суточной дозы произошло постепенно. Если КОНВУЛЬСОФИН назначают вместе с другими противоэпилептическими средствами или для замещения предшествующего препарата, то дозу ранее принимаемого препарата, в особенности фенобарбитала, сразу понижают.

Полный переход на лечение КОНВУЛЬСОФИНОМ производят медленно, постепенно понижая дозу ранее принимаемого препарата.

Так как ферментоиндуцирующее действие других противоэпилептических средств обратимо, то примерно через 4-6 недель после последнего приема такого противоэпилептического средства необходимо контролировать концентрацию вальпроевой кислоты в сыворотке крови и при необходимости снижать суточную дозу. Концентрация вальпроевой кислоты в сыворотке крови (определенная перед приемом всей первой суточной дозы) не должна превышать 100 мкг/мл.

Обычно руководствуются следующей ориентировочной схемой применения препарата:

Возраст	Вес (кг)	Доза (мг вальпроевой кислоты/в сутки)	Количество таблеток
Взрослые	Свыше 60	1200-2100	4-7
Подростки от 14 лет	Около 40-60	600- 1500	2-5
Дети: от 7 до 14 лет	Около 25-40	600- 1200	2-4

У больных с почечной недостаточностью следует учитывать повышение концентрации свободной вальпроевой кислоты в сыворотке крови и в соответствии с этим снижать суточную дозу КОНВУЛЬСОФИНА.

Таблетки КОНВУЛЬСОФИНА принимают во время или после еды, не разжевывая и запивая небольшим количеством жидкости.

По указанию врача суточную дозу препарата распределяют на 2-4 приема в день.

Дозы и длительность применения КОНВУЛЬСОФИНА устанавливает врач индивидуально для каждого больного.

Побочные действия

Оценка нежелательных эффектов основана на нижеследующих данных о частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), иногда ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), в отдельных случаях (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Часто: анемия, тромбоцитопения.

Иногда: панцитопения, лейкопения.

Редко: угнетение функции костного мозга (в том числе истинная эритроцитарная аплазия), агранулоцитоз, макроцитарная анемия, макроцитоз.

Описаны отдельные случаи снижения уровня фибриногена и увеличения времени кровотечения, обычно не имеющих клинических последствий особенно при использовании высоких доз препарата. Вальпроат оказывает ингибирующий эффект на вторую фазу агрегации тромбоцитов.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: тремор.

Часто: экстрапирамидные расстройства, ступор, сонливость, судороги, ухудшение памяти, головная боль, нистагм, головокружение может возникнуть через несколько минут после внутривенного введения и, обычно, проходит в течение нескольких минут.

Иногда: кома, сонливость, обратимый паркинсонизм, атаксия, парестезия.

Редко: обратимая деменция, связанная с обратимой мозговой атрофией, когнитивные

расстройства. Ступор и летаргия иногда приводят к преходящей коме / энцефалопатии; эти случаи были изолированными или связанными с учащением приступов конвульсий на фоне вальпроата, их частота снижалась по прекращении лечения или после снижения дозы.

Такие состояния возникали чаще всего при комбинированном лечении (особенно, в комбинации с фенобарбиталом или топираматом) или после резкого повышения дозы вальпроата.

Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения

Часто: тугоухость.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Иногда: плевральный выпот.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота.

Часто: рвота, гингивальные заболевания (в основном гиперплазия десен), стоматит, боли в желудке, диарея, возникающие в начале лечения и обычно, проходящие через несколько дней, не требуя отмены препарата.

Иногда: панкреатит, иногда со смертельным исходом.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Иногда: почечная недостаточность.

Редко: энурез, тубулоинтерстициальный нефрит, обратимый синдром Фанкони, но механизм действия препарата при таком состоянии остается невыясненным.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Часто: повышенная чувствительность, временное и/или дозозависимое выпадение волос.

Иногда: отек Квинке, сыпь, изменение текстуры, цвета волос, изменение скорости роста волос.

Редко: токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенс-Джонсона, многоформная эритема, лекарственная сыпь в сочетании с эозинофилией и системными симптомами.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Иногда: снижение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, находящихся на длительном лечении препаратом. Механизм, посредством которого препарат влияет на метаболизм костной ткани, не выявлен.

Редко: системная красная волчанка, рабдомиолиз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Часто: гипонатриемия.

Редко: гипераммониемия. Возможны случаи изолированной и умеренной гипераммониемии, не сопровождающиеся изменениями со стороны показателей функции печени; отмены препарата не требуется. Вместе с тем, известны случаи гипераммониемии, протекающей с неврологическими симптомами (вплоть до комы) и требующей проведения дополнительных анализов.

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Редко: миелодиспластический синдром.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Иногда: синдром несоответствующей секреции АДГ, гиперандрогения (гирсутизм, вирилизм, акне, облысение по мужскому типу и / или повышение уровня андрогенов).

Редко: гипотиреоз.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: кровотечение.

Иногда: васкулит

Общие расстройства и нарушения вместе введения

Иногда: понижение температуры тела, периферический отек в нетяжелой форме.

Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований

Часто: увеличение массы тела.

Поскольку увеличение массы тела является фактором риска развития синдрома поликистозных яичников, необходим тщательный контроль веса тела больных.

Редко: снижение факторов свертываемости крови (как минимум, одного), искажение результатов коагуляционных тестов (таких, как удлинение протромбинового времени, удлинение активированного частичного тромбопластинового времени, удлинение тромбинового времени, удлинение МНО), дефицит витамина Н, дефицит биотинидазы.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Часто: повреждение печени.

Нарушения со стороны половых органов и молочной железы

Часто: дисменорея.

Иногда: аменорея.

Редко: мужское бесплодие, поликистоз яичников.

Нарушения психики

Часто: Спутанность сознания, галлюцинации, агрессивность, беспокойство, нарушение внимания.

Редко: аномальное поведение, психомоторная гиперактивность, нарушение обучаемости.

Данные нарушения наблюдаются преимущественно в педиатрической популяции.

Передозировка

В терапевтических концентрациях в сыворотке крови (от 50 до 100 мкг/мл) вальпроевая кислота обладает относительно низкой токсичностью. Очень редко наблюдались острые отравления вальпроевой кислотой при концентрации её в сыворотке крови, превышающей 100 мкг/мл.

Из литературы известны отдельные случаи острой и хронической передозировки со смертельным исходом.

Симптомы передозировки.

Картина отравления характеризуется состоянием спутанности сознания, сильным успокоением, вплоть до наступления комы, слабостью мышц и снижением или полным отсутствием рефлексов.

В отдельных случаях наблюдались гипотензия, сужение зрачков, нарушения со стороны сердечно-сосудистой или дыхательной системы, отёк мозга, метаболический ацидоз и гипернатриемия.

Высокие концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови вызывали как у взрослых, так и у детей отклоняющиеся от нормы неврологические нарушения, как, например, повышенная склонность к развитию припадков и поведенческие расстройства.

Меры, предпринимаемые при передозировке.

Специфический антидот до сих пор не известен. Поэтому терапию ограничивают общими лечебными мероприятиями, направленными на выведение лекарственного средства из организма и поддержание жизненно важных функций.

Если возможно, то сначала в период до 30 минут после приема лекарства вызывают рвоту или промывают желудок, затем вводят активированный уголь. За больным устанавливают интенсивное врачебное наблюдение. Эффективными могут быть гемодиализ и форсированный диурез. Менее эффективен при этом перитонеальный диализ. С гемоперфузией через активированный уголь, а также с полным замещением плазмы крови пострадавшего и переливанием крови ещё не накоплен достаточный опыт. По этой причине рекомендуется проводить интенсивное симптоматическое лечение без специальных методов обезвреживания яда, особенно у детей, но с контролем концентрации лекарственного средства в сыворотке крови.

В одном случае было описано эффективное внутривенное введение налоксона с целью прояснения сознания.

Меры предосторожности

Начало применения противоэпилептического препарата может сопровождаться возобновлением эпилептических припадков или возникновением тяжелых приступов или развитием у больного новых типов припадков, независимо от спонтанных флуктуаций, наблюдаемых при некоторых эпилептических состояниях.

Таблетки вальпроата следует применять с осторожностью (относительные противопоказания):

- Детям младшего возраста, которые нуждаются одновременного лечения несколькими противоэпилептическими средствами;
- Детям с тяжелыми формами приступов.

Особое внимание необходимо уделять при лечении пациентов, страдающих:

- поражением костного мозга;
- нарушениями обмена веществ, особенно врожденного нарушения функций ферментов;
- почечной недостаточностью и гипопроотеинемией;
- системной красной волчанки.

Следует проявлять особую осторожность пациентам склонным к кровотечениям.

Заболевания печени.

Условия возникновения.

Сообщалось о случаях тяжелого поражения печени, иногда с летальным исходом.

Опыт лечения эпилепсии свидетельствует о том, что в группу наибольшего риска относятся младенцы и дети до 3 лет с тяжелой эпилепсией, особенно связанной с повреждением головного мозга, задержкой умственного развития и/или метаболическими или дегенеративными заболеваниями генетического происхождения, особенно при комплексной противосудорожной терапии. У детей в возрасте от 3 лет частота возникновения таких осложнений значительно меньше и постепенно снижается с возрастом.

Большинство случаев возникновения тяжелых поражений печени отмечаются в течение первых 6 месяцев лечения, в основном между 2-м и 12-й неделями применения препарата, и при одновременном применении других противоэпилептических средств.

Лабораторное исследование функции печени следует проводить до начала лечения и периодически в течение первых 6 месяцев лечения, особенно у пациентов, относящихся к группе риска. Такие пациенты также должны находиться под пристальным контролем.

Тяжелые нарушения функции печени и поджелудочной железы, которые угрожают жизни больного, наблюдаются редко, обычно в течение первых 6 месяцев лечения.

От таких последствий страдают преимущественно дети в возрасте до 15 лет, особенно если они страдают от многочисленных заболеваний, для лечения которых применяется комплексная терапия.

Клинические проявления (анорексия, тошнота, рвота, боль в желудке, непереносимость привычных продуктов питания, непереносимость вальпроевой кислоты, повышенная утомляемость, повышение частоты/тяжести приступов, гематомы/носовые кровотечения, отеки век, нижних конечностей, желтуха) наблюдаются еще до изменения лабораторных показателей. Таким образом, клиническое наблюдение за пациентами важнее, чем данные лабораторных анализов.

Предостережения.

Ранняя диагностика базируется преимущественно на клинической картине. Прежде всего, следует учитывать два типа симптомов, которые могут предшествовать желтухе, особенно у пациентов группы риска:

- во-первых, неспецифические системные симптомы, обычно возникают внезапно, такие как астения, анорексия, повышенная утомляемость, сонливость, внезапно и иногда сопровождаются многократной рвотой и болью в животе, повторяющиеся;
- во-вторых, рецидив эпилептических припадков, несмотря на надлежащее соблюдение курса лечения.

Рекомендуется сообщить пациенту или, если это ребенок, то его родителям, что при появлении такой клинической картины необходимо немедленно обратиться к врачу за консультацией. Кроме клинического обследования, следует немедленно провести печеночные пробы.

Диагностика.

Перед началом и в течение первых 6 месяцев лечения необходимо периодически проводить печеночные пробы. Среди классических тестов важнейшими являются тесты, отражающие белково-синтетическую функцию печени, особенно ПВ (протромбиновое время).

При подтверждении аномально низкого показателя ПВ, особенно при наличии отклонений от нормы других лабораторных показателей (значительное снижение уровня фибриногена и факторов свертывания крови, повышение уровня билирубина и трансаминаз) лечение вальпроатом кальция необходимо прекратить. В качестве меры предосторожности следует отменить также и производные салицилатов, если они принимались одновременно, поскольку салицилаты используют общие с вальпроатом пути метаболизма.

Как и при большинстве противоэпилептических средств, повышение печеночных ферментов при применении вальпроевой кислоты обычно возникает в начале лечения и является временным.

Детям без проявлений побочного действия необходимо проводить общий и биохимический анализы крови, в том числе тромбоцитов, аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, при каждой второй консультации, а также определение показателей свертываемости крови. После 12 месяцев терапии, в течение которых не наблюдалось проявлений побочных явлений, количество консультаций у врача можно уменьшить до 2-3 в год.

Панкреатит

В очень редких случаях наблюдались тяжелые формы панкреатита, иногда с летальным исходом. Пациенты, у которых наблюдаются тошнота, рвота или острая боль в животе, должны подлежать немедленному медицинскому осмотру (включая измерение уровня

амилазы сыворотки крови). Маленькие дети относятся к группе особого риска; этот риск снижается с увеличением возраста. Тяжелые судорожные припадки и тяжелые неврологические нарушения в сочетании с антиконвульсантами могут быть факторами риска. Если панкреатит развивается на фоне печеночной недостаточности, то риск возникновения летальных случаев значительно возрастает. При панкреатите применения вальпроевой кислоты следует прекратить.

Немедленное прекращение приема препарата необходимо в случаях необоснованного ухудшения общего состояния, появления клинических признаков нарушения функции печени или патологии поджелудочной железы, склонности к кровотечению, повышения более чем в 2-3 раза уровня печеночных трансаминаз, даже без клинических симптомов (следует также рассмотреть возможность индуктивного влияния на синтез энзимов лекарственного препарата, применяемого одновременно), незначительного повышения уровня печеночных трансаминаз (повышение показателя в 1,5-2 раза), что сопровождается острой лихорадкой, резкой сменой показателей свертывания крови.

В течение первых 6 месяцев применения препарата рекомендуется проведение ежемесячного контроля клинических данных и показателей лабораторных анализов детей (примерно в возрасте от 15 лет) и взрослых, в каждом случае эти показатели проверяются перед началом лечения.

Женщины репродуктивного возраста.

Вальпроаты не должны назначаться девочкам, женщинам репродуктивного возраста, и беременным женщинам, вследствие выраженного тератогенного эффекта и повышенного риска нарушений развития плода при внутриутробном воздействии, за исключением случаев, когда другие альтернативные лекарственные средства неэффективны или не переносятся.

Женщины репродуктивного возраста, должны использовать эффективные методы контрацепции во время применения вальпроатов и должны быть проинформированы о рисках, связанных с применением данного препарата во время беременности.

Вальпроаты противопоказаны у беременных женщин и женщин репродуктивного возраста, которые не используют эффективные методы контрацепции во время применения вальпроатов.

При назначении вальпроатов пациентка должна быть проинформирована в отношении:

- рисков врожденных и последующих нарушений развития;
 - рисков, связанных с применением вальпроатов во время беременности;
 - необходимости использования эффективной контрацепции;
 - необходимости регулярного пересмотра лечения;
- необходимости своевременной консультации в случае наступления беременности или планирования беременности.

Почечная недостаточность

В случаях лечения пациентов, страдающих от почечной недостаточности и гипопропротеинемии, следует учитывать возможность повышения концентрации свободной вальпроевой кислоты в сыворотке крови. Такие случаи требуют соответствующего уменьшения суточной дозы препарата.

Система крови

Перед началом терапии или хирургическим вмешательством, а также в случае появления спонтанных гематом или кровотечений, рекомендуется провести анализ крови (определить формулу крови, включая определение количества тромбоцитов, время кровотечения и коагуляционные тесты). В случаях одновременного применения препаратов-антагонистов витамина А обязательным является тщательный надзор за изменениями показателя Квика.

Системная красная волчанка

Хотя применение лекарственных средств, содержащих вальпроевую кислоту, приводит к реакции со стороны иммунной системы в очень редких случаях, пациентам с признаками красной волчанки такие препараты следует назначать только после тщательного взвешивания соотношения польза-риск.

Гипераммониемия

Проведение терапии с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, может вызвать повышение концентрации аммиака в сыворотке крови (гипераммониемия). Следовательно, в случаях проявления таких признаков как апатия, сонливость, рвота, гипотония, а также повышение частоты приступов следует проверить уровень концентрации аммиака и вальпроевой кислоты в сыворотке крови. В случае необходимости суточную дозу препарата следует уменьшить. В случаях подозрения на уже существующие ферментные нарушения цикла образования мочевины, уровень концентрации аммиака в сыворотке крови следует определить до начала терапии с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту.

Увеличение массы тела.

В начале лечения пациентов следует информировать о риске увеличения массы тела и принимать соответствующие меры, чтобы уменьшить этот эффект.

Суицидальное мышление и поведение

Сообщалось о случаях развития суицидального мышления и поведения у пациентов, принимавших противосудорожные препараты. Проведенные клинические испытания противосудорожных средств выявили небольшой риск возникновения суицидального мышления и поведения. Механизм этого явления неизвестен, и по имеющимся данным не исключена возможность его возникновения и для вальпроата. Таким образом, следует тщательно отслеживать у пациентов признаки суицидального мышления и поведения и назначать соответствующее лечение. Пациентам (и категориям пациентов) необходимо рекомендовать обращаться к врачу сразу же после появления признаков развития суицидального мышления и поведения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Не рекомендуется применять этот препарат совместно с ламотриджином.

Одновременно применять вальпроевую кислоту и карбапенемы средства не рекомендуется.

Одновременное применение с вальпроевой кислотой/вальпроатом натрия не рекомендуется.

Прочее

Следует помнить также, что в начале проведения терапии с применением препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, может наблюдаться тошнота, иногда сопровождающаяся рвотой и потерей аппетита. Эти симптомы проходят сами или вследствие уменьшения суточной дозы препарата.

Следует следить за тем, чтобы пациенты не принимали кислых напитков и охлажденных пищевых продуктов одновременно с применением таблеток препарата.

В случаях, когда побочные эффекты возникают независимо от дозы вальпроевой кислоты, препарат рекомендуется прекратить.

Пациенты, которые перенесли заболевание костного мозга, должны находиться под постоянным наблюдением.

Беременность и кормление грудью.

Вальпроаты назначают девочкам, женщинам репродуктивного возраста, и беременным женщинам только в случае неэффективности терапии другими противосудорожными лекарственными средствами, или невозможности по причине непереносимости.

Женщинам репродуктивного возраста во время применения вальпроатов необходимо использовать эффективную контрацепцию. Если женщина планирует беременность, то необходимо перейти на другую противосудорожную терапию до наступления беременности.

Применение вальпроатов связано с дозозависимым риском неблагоприятных исходов беременности, как в случае монотерапии, так и при их применении в комбинации с другими лекарственными средствами. Имеющиеся данные предполагают, что применение вальпроатов в сочетании с другими противосудорожными лекарственными средствами, ассоциируется с более высоким риском неблагоприятных исходов беременности, чем при использовании вальпроатов в качестве монотерапии.

Риск врожденных пороков развития

Данные мета-анализа (включая данные регистров и когортных исследований) показали, что частота врожденных пороков развития у детей, матери которых во время беременности принимали вальпроаты в качестве монотерапии, составляла 10,73%. В общей популяции частота развития врожденных пороков составляет 2-3%. Имеющиеся данные свидетельствуют о дозозависимости данного явления, однако минимальная действующая доза, при которой отсутствует риск развития пороков, не установлена.

Доступные данные показали повышенный риск развития малых и больших пороков развития.

Наиболее часто встречались пороки развития нервной трубки, лицевой дисморфизм, расщелина верхней губы и неба, краниостеноз, пороки развития сердца, почек, урогенитальной системы, конечностей (включая билатеральную аплазию лучевой кости), множественные пороки развития.

Риск нарушений развития

Имеющиеся данные свидетельствуют о связи между внутриутробным воздействием вальпроатов и риском задержки умственного и физического развития. Полагают, что применение вальпроатов связано с дозозависимым риском неблагоприятных исходов беременности. На основании имеющихся данных, минимальная действующая доза (пороговая), при применении которой отсутствует риск развития пороков, не установлена. По данным исследований, проведенных среди детей дошкольного возраста, подвергшихся внутриутробному воздействию вальпроатов, выявлено, что до 30 - 40% этих детей имели признаки задержки раннего развития, такие как задержка развития речи и/или ходьбы, низкий уровень умственных способностей, слабые языковые навыки и проблемы с памятью.

Коэффициент умственного развития (IQ), измеренный у 6-ти летних детей, в анамнезе которых внутриутробное воздействие вальпроатами, был в среднем на 7 – 10 баллов ниже, чем у детей, подвергшихся воздействию других противоэпилептических средств. Хотя роль сопутствующих факторов исключить нельзя, имеются доказательства, что у детей, которые подверглись воздействию вальпроатов, риск нарушений умственных способностей может быть независимым от материнской IQ.

Имеющиеся данные показывают, что дети, которые подверглись воздействию вальпроатов внутриутробно, подвержены повышенному риску развития расстройств аутистического спектра (примерно в три раза) и детского аутизма (примерно в пять раз) по сравнению с общей популяцией.

Ограниченные данные предполагают, что дети, подвергшиеся воздействию вальпроатов внутриутробно, возможно более склонны к развитию симптомов синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ).

Женщины репродуктивного возраста

Необходимо исключить наличие беременности у женщины до назначения вальпроатов. Если женщина планирует беременность или забеременела, принятие решения о применении вальпроатов следует тщательно рассмотреть с учетом ожидаемой

терапевтической пользы и рисков. Если женщина планирует беременность, то до ее наступления необходимо, если возможно, перейти на другую противосудорожную терапию.

Если на основании тщательной переоценки соотношения польза/риск принято решение продолжить терапию вальпроатов у беременной женщины, следует соблюдать следующие рекомендации:

- необходимо использовать минимальную эффективную дозу.
- суточную дозу следует разделить на несколько небольших доз и принимать на протяжении всего дня.
- по сравнению с другими формами, более предпочтительным может быть использование препаратов с пролонгированным высвобождением, чтобы избежать высокой пиковой концентрации.
- использование препаратов фолиевой кислоты до беременности может снизить риск развития дефектов нервной трубки, одного из самых распространенных врожденных пороков развития. Тем не менее, по имеющимся данным, использование препаратов фолиевой кислоты не способно предотвратить развитие врожденных дефектов или пороков развития, вызываемых вальпроатами.
- необходимо установить специализированный пренатальный мониторинг за развитием плода с целью своевременного выявления развития дефектов нервной трубки и других врожденных пороков.

Риск для новорожденного

Сообщалось об очень редких случаях развития геморрагического синдрома у новорожденных, матери которых принимали вальпроаты во время беременности. Геморрагический синдром связан с тромбоцитопенией, гипофибриногемией, и/или снижением других факторов свертываемости. Сообщалось также о случаях афибриногемии, возможно с летальным исходом. Геморрагический синдром следует отличать от синдрома дефицита витамина К, индуцируемого приемом фенобарбиталов и ферментативных индукторов. После рождения у новорожденного следует определить число тромбоцитов, фибриногена в плазме крови, а также коагуляционные факторы.

Случаи гипогликемии зарегистрированы у новорожденных, матери которых принимали вальпроаты во время 3-триместра беременности.

Случаи гипотиреоза зарегистрированы у новорожденных, матери которых принимали вальпроаты во время беременности.

Если мать во время последнего триместра беременности принимала вальпроаты, у новорожденного может развиваться синдром отмены (возбуждение, раздражительность, повышенная возбудимость, синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, гиперкинезия, изменения тонуса, тремор, судороги, нарушение кормления).

Грудное вскармливание

Вальпроаты выделяются в грудное молоко в концентрации, составляющей от 1 до 10% от их концентрации в сыворотке крови матери. Если мать в период кормления грудью принимала вальпроаты, у новорожденных и грудных детей наблюдались гематологические нарушения.

Необходимо принять решение о прекращении грудного вскармливания, либо прекращении применения вальпроатов женщиной.

Фертильность

Были получены сообщения о развитии аменореи, поликистоза яичников и повышении уровня тестостерона у женщин, принимающих вальпроаты. Вальпроаты могут также нарушать фертильность у мужчин. Нарушения фертильности носят обратимый характер после прекращения приема вальпроатов.

Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами

В начале лечения конвульсофином, при назначении его в высоких дозах или комбинировании с другими лекарственными средствами, влияющими на центральную нервную систему, со стороны ЦНС могут возникать такие симптомы, как, например, сонливость, спутанность сознания, которые - независимо от лечебного действия на основное заболевание - могут настолько ослаблять способность больных быстро реагировать на неожиданные события, что они не могут водить автотранспорт или обслуживать машины, а также выполнять работы, связанные с угрозой падения с высоты или авариями. Это явление особенно сильно выражается при одновременном употреблении алкоголя.

Лекарственное взаимодействие

При необходимости одновременного применения вальпроевой кислоты с другими препаратами противосудорожного действия необходимо учитывать возможность их взаимодействия. Поэтому необходимо следить за уровнем концентрации активных веществ в сыворотке крови.

Одновременное применение с препаратами, которые могут вызывать приступы или снижать судорожный порог, что должно быть учитываться. К таким препаратам относится большинство антидепрессантов (имипрамин, селективные ингибиторы захвата серотонина), нейролептики (фенотиазины и бутирофенонов), мефлохин, хлорохин, бупроприон, трамадол.

а) Влияние других препаратов на вальпроевую кислотуПротивосудорожные средства

Противосудорожные средства, индуцирующие синтез ферментов, такие как фенобарбитал, фенитоин, примидон и карбамазепин, могут ускорять выведение вальпроевой кислоты из организма и тем самым уменьшать действие препарата.

Фелбамат

Применение фелбамата является причиной повышения в линейной зависимости от дозы, концентрации в сыворотке крови свободной вальпроевой кислоты на 18%.

Мефлохин

Мефлохин усиливает распад вальпроевой кислоты. Одновременное применение этих препаратов может стать причиной эпилептического приступа.

Зверобой продырявленный

Риск снижения концентрации противосудорожного препарата в плазме крови и уменьшение его эффективности.

Карбапенемы

В случае одновременного применения с карбапенемами наблюдается снижение концентрации вальпроевой кислоты на 60-100% в течение 2 дней. Вследствие быстрого начала взаимодействия и значительному снижению концентрации вальпроевой кислоты следует избегать их одновременного применения больным, достигли стабилизации состояния.

Циметидин, эритромицин и флуоксетин

Концентрация вальпроевой кислоты в сыворотке крови может повышаться при одновременном применении препарата с циметидином, эритромицином и флуоксетином. Однако есть отдельные сообщения о снижении концентрации вальпроевой кислоты в сыворотке крови вследствие одновременного применения препарата с флуоксетином.

Ацетилсалициловая кислота

Одновременное применение препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, и антикоагулянтов, а также ацетилсалициловой кислоты, может приводить к усилению

кровотечения у пациентов. Кроме того, ацетилсалициловая кислота снижает способность вальпроевой кислоты к связыванию с белками плазмы крови.

В случае лихорадки и наличия болевого симптома, особенно у младенцев и детей младшего возраста, запрещено одновременно назначать применение препаратов, содержащих вальпроевую кислоту и ацетилсалициловую кислоту. В случаях одновременного назначения рекомендуется регулярно проводить проверку показателей свертывания крови.

Одновременное применение вальпроата и препаратов, имеющих высокую степень связывания с белками плазмы крови (салицилаты, фенилбутазон, жирные кислоты), может привести к увеличению концентрации циркулирующего вальпроата в плазме крови. Рифампицин может уменьшать уровень вальпроата в крови, что приводит к отсутствию его терапевтической эффективности. При одновременном применении с рифампицином может возникнуть необходимость в коррекции дозы вальпроата.

С азтреонамом: риск возникновения судорог из-за снижения концентрации вальпроевой кислоты в плазме крови. Необходимо клиническое наблюдение за состоянием больного, определение концентрации препаратов в плазме крови и, возможно, коррекция дозы противосудорожного препарата при лечении антибактериальным препаратом и после его отмены.

С нимодипином (перорально и парентерально): усиление гипотензивного эффекта нимодипина из-за повышения его концентрации в плазме крови (снижение его метаболизма под действием вальпроата).

б) Влияние вальпроевой кислоты на другие лекарственные средства

Нейролептики, ингибиторы MAO, антидепрессанты и бензодиазепины

В сочетании с барбитуратами, препаратами нейролептического действия, антидепрессантами и бензодиазепинами вальпроевая кислота может усиливать угнетающее действие этих средств на центральную нервную систему. В случае проведения такой комбинированной терапии пациенты нуждаются в тщательном наблюдении, в случае необходимости дозу препарата следует соответственно уменьшить.

Фенобарбитал

Повышение концентрации фенобарбитала в сыворотке крови, что может выражаться в усилении седативного действия (особенно у детей). В таких случаях дозы фенобарбитала или примидона следует уменьшить (примидон во время метаболизма частично превращается в фенобарбитал). Поэтому рекомендуется обеспечение пристального надзора за пациентами, особенно касается первых двух недель проведения комбинированной терапии.

Примидон

Вальпроевая кислота повышает плазменные уровни примидона с усилением его побочных эффектов (таких как седация); эти признаки исчезают при длительном лечении.

Рекомендуемый клинический надзор и, при необходимости, коррекция дозы, особенно в начале применения комбинированной терапии.

Фенитоин

В случаях дополнительного назначения вальпроевой кислоты во время проведения курса терапии с применением фенитоина или повышение дозы препарата может повыситься уровень концентрации свободного фенитоина в крови (концентрации не связанному с белками фенитоина), без повышения общего уровня концентрации фенитоина в сыворотке крови. Это может повышать риск возникновения побочных явлений, особенно в форме нарушения мозговой деятельности.

Карбамазепин

При одновременном применении вальпроевой кислоты с карбамазепином, симптомы, наблюдаемые можно объяснить усилением токсического воздействия карбамазепина вальпроевой кислотой. Тщательный надзор за клиническим состоянием пациентов

особенно необходимо на первых этапах проведения комбинированной терапии. При необходимости дозу следует уменьшить.

Ламотриджин

Вальпроевая кислота может подавлять метаболизм ламотриджина, следовательно, при необходимости, дозу следует уменьшить. Существует подозрение, поскольку есть отдельные сообщения о случаях тяжелых кожных реакций, что комбинированная терапия с применением ламотриджина и препаратов, содержащих вальпроевую кислоту, приводит к повышению риска проявлений кожных реакций. Эти реакции наблюдались в период 6 недель после начала комбинированной терапии, проявления частично исчезали после прекращения применения препаратов, а иногда только после соответствующего лечения.

Зидовудин

Вальпроевая кислота может вызывать повышение концентрации зидовудина в сыворотке крови, что, в свою очередь, увеличивает токсическое воздействие зидовудина.

Витамин К-зависимые антикоагулянты

Антикоагулянтный эффект варфарина и других антикоагулянтов кумаринового ряда может повышаться вследствие замещения плазменных протеиновых связей вальпроевой кислотой.

Следует внимательно контролировать протромбиновое время.

Диазепам

Вальпроат замещает диазепам в сочетании с альбумином плазмы крови и подавляет его метаболизм. При проведении комбинированной терапии может повышаться концентрация свободного диазепам и клиренс в плазме крови, а также сокращение количества фракций свободного диазепам (на 25-20%). Однако продолжительность периода полувыведения сохраняется неизменной.

Фелбамат

Вальпроевая кислота может повышать уровень концентрации фелбамата в сыворотке крови на 50%.

Другие

Одновременное применение вальпроата и лоразепама приводит к снижению клиренса лоразепама в плазме крови до 40%.

В случае одновременного назначения вальпроевой кислоты с клоназепамом уровень концентрации фенитоина в сыворотке крови у детей может повыситься.

Таким же образом вальпроевая кислота влияет на метаболизм и связывание с белками плазмы крови других действующих веществ, например, кодеина.

Вальпроевая кислота частично метаболизируется в организме до образования кетоновых тел, следовательно, при лечении больных сахарным диабетом с подозрением на кетоацидоз необходимо учитывать возможность ложно-положительной реакции при проведении проб на выделение кетоновых тел.

в) Другие взаимодействия.

Одновременное применение вальпроата с топираматом сопровождается появлением энцефалопатии и/или гипераммониемии. Пациенты, которые принимают эти два препарата, требуют тщательного наблюдения с целью выявления возможных признаков и симптомов энцефалопатии, вызванной гипераммониемией.

Поскольку препарат не имеет индуктивных свойств по энзимов, применение вальпроевой кислоты не снижает действие противозачаточных гормональных препаратов.

Следует особо подчеркнуть, что потенциально токсичные для печени лекарственные препараты, так как алкоголь, могут усиливать токсическое воздействие вальпроевой кислоты на печень.

У пациентов, в истории болезни которых наблюдались судороги по типу абсанса, одновременное применение препаратов, содержащих вальпроевую кислоту и клоназепам, может повлиять на состояние абсанса.

Вальпроевая кислота не влияет на уровень лития в сыворотке крови.

Вальпроат усиливает седативный эффект алкоголя.

При одновременном применении вальпроевой кислоты, сертралина (антидепрессант) и рисперидона (нейролептик) у пациентов с шизоаффективными нарушениями возникает кататония.

Форма выпуска

По 100 таблеток в полиэтиленовом флаконе белого цвета с полиэтиленовой натягиваемой крышкой и контролем первого вскрытия. По 1 флакону с инструкцией по применению в картонной коробке.

Срок годности

5 лет

Не использовать после окончания срока годности.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

Порядок отпуска из аптек

Отпускается из аптек по рецепту врача

Тева ГмбХ, Граф-Арко-Штрассе 3, 89079 Ульм, Германия

Произведено:

Клоке Фарма-Сервис ГмбХ, Штрассбургер штрассе 77, 77767 Аппенвейер,
Германия