

Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)

**1. NÁZOV LIEKU**

Convulex® 300 mg kapsuly

**2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU**

1 kapsula obsahuje:

liečivo: acidum valproicum

300 mg

**3. LIEKOVÁ FORMA**

kapsuly

Vzhľad: kapsuly staroruzovej farby z mäkkej želatíny, 6 minimov, oválne so šedým nápisom „300“.

**4. KLINICKÉ ÚDAJE**

**4. 1. Terapeutické indikácie**

Epilepsie:

- Primárne generalizované záchvaty a generalizované epilepsie

Typy záchvatov:

- absencie
- myoklonické záchvaty
- primárne generalizované tonicko-klonické záchvaty
- infantilné spazmy
- atonické záchvaty

Epileptické syndrómy:

- epilepsia s absenciami
- juvenilná myoklonická epilepsia (Janzov syndróm)
- fotosenzitívna epilepsia
- epilepsia s generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi pri zobúdzaní
- Lennoxov - Gastautov syndróm
- Westov syndróm

- Fokálne (parciálne) záchvaty a epilepsie so sekundárnou generalizáciou a bez nej.

Bipolárna afektívna porucha (manicko-depresívna):

Terapia akútnych manických epizód v rámci bipolárnej afektívnej poruchy I a II (manicko-depresívnej).

**4. 2. Dávkovanie a spôsob podávania**

Denná dávka by sa mala nastaviť v závislosti od veku a telesnej hmotnosti, avšak do úvahy treba brať aj individuálnu znášanlivosť kyseliny valproovej. Nebola zistená korelácia medzi dennou dávkou, koncentráciou v sére a terapeutickým účinkom a optimálna dávka sa určí hlavne na základe klinických výsledkov. Ak nie je možná kontrola záchvatov alebo pri podozrení na nežiaduce účinky využíva sa stanovenie plazmatickej koncentrácie kyseliny valproovej. Publikovaný účinný rozsah je zvyčajne 40 - 100 mg/l (300 - 700 µmol/l).

U pacientov, ktorí neužívajú iné antiepileptiká sa dávka zvyšuje postupne v 2 - 3 dňových intervaloch tak, aby sa optimálna dávka dosiahla o 1 týždeň.

U pacientov, ktorí užívajú iné antiepileptiká, má byť náhrada liekom Convulex 300 mg kapsuly postupná, optimálna dávka sa dosahuje o 2 týždne a predchádzajúci liek sa postupne obmedzí až vysadí.

Ak je nevyhnutná kombinácia s inými antiepileptikami, mala by sa uskutočniť postupne (pozri 4. 5. „Liekové interakcie“).

#### Epilepsie:

Odporúčaná začiatková dávka je 15 mg/kg telesnej hmotnosti denne, má sa zvyšovať o 5 - 10 mg/kg telesnej hmotnosti v týždňových intervaloch, až kým je pacient bez záchvatov.

Všeobecná schéma dávkovania: 30 mg/kg telesnej hmotnosti za deň.

Telesná hmotnosť	Priemerná dávka pre deti školského veku a dospelých
14 - 21 kg	1 - 2 kapsuly
21 - 32 kg	2 - 3 kapsuly
32 - 50 kg	3 - 5 kapsúl

Denná dávka má byť spravidla rozdelená do niekoľkých dávok. Pri monoterapii kyselinou valproovou môže byť celková denná dávka tiež podaná raz denne - večer (do maximálnej dávky 15 mg/kg telesnej hmotnosti/deň). Môže byť indikované monitorovanie krvných hladín (napr. pre sledovanie compliance, určovanie potenciálnej intoxikácie; pozri 5. 2. „Farmakokinetické vlastnosti“).

U pacientov predtým liečených inými liekmi má byť predchádzajúca antiepileptická medikácia postupne redukovaná.

#### Bipolárna afektívna porucha (manicko-depresívna) - (len dospelí pacienti):

Odporúčané začiatkové dávkovanie je 2 - 3 kapsuly (600 - 900 mg) denne, rozdelené do niekoľkých dávok. Silne agitovaní pacienti môžu dostávať do 5 kapsúl (1500 mg) na deň. Postupné zvýšenie dávky sa má uskutočniť v intervale 2- až 4-dní súčasne s monitorovaním plazmatických hladín (obvyklý terapeutický rozsah: medzi 50 a 125 mg/l), kým sa nepozoruje klinické zlepšenie alebo vedľajšie účinky.

Pre nižšie dávkovanie a na začiatku terapie sú k dispozícii Convulex 150 mg kapsuly a pre vyššie dávkovanie Convulex 500 mg kapsuly.

#### Spôsob podávania:

Kapsuly treba užiť vcelku, nerohrýznuté s tekutinou počas jedla alebo po jedle.

#### **4. 3. Kontraindikácie**

- precitlivosť na kyselinu valproovú
- poruchy funkcie pečene (akútna hepatitída, chronická hepatitída, osobná alebo rodinná anamnéza ťažkej hepatitídy, hlavne spôsobenej liekmi, hepatálna porfýria)
- poruchy funkcie pankreasu.

**Špeciálna opatrnosť** sa vyžaduje v nasledujúcich prípadoch:

- pri anamnéze hepatálnych alebo pankreatických ochorení, alebo abnormalitách kostnej drene  
Výnimočne sa vyskytlo ťažké poškodenie pečene, končiace niekedy až fatálne.
- pri hemoragickej diatéze
- pri renálnej dysfunkcii
- pri vrodených enzýmových poruchách
- pri degeneratívnych poruchách
- pri ťažkých typoch epileptických záchvatov
- u mentálne retardovaných detí
- pri organických poškodeniach mozgu
- u detí mladších ako 2 roky (lebo sú zvlášť citlivé na poškodenie pečene; pozri 4. 8. „Nežiaduce účinky“).

#### 4. 4. Speciálne upozornenia

Po 3 rokoch sa incidencia výrazne znižuje a postupne klesá s vekom.

Vo viacerých prípadoch sa poškodenie môže vyskytnúť počas prvých 6 mesiacov liečby.

Klinické symptómy umožňujú včasnú diagnózu. Hlavne u rizikových pacientov treba brať do úvahy nasledujúce príznaky, ktoré môžu predchádzať ikteru.

- nešpecifické symptómy, zvyčajne s náhlym začiatkom ako asténia, anorexia, letargia, ospalivosť, ktoré sú niekedy spojené s opakovaným vracaním a bolesťou brucha.

- u pacientov s epilepsiou, opakovanie záchvatov.

Pacienti (alebo v prípade detí ich rodina) by mali byť poučení, že v takýchto a akýchkoľvek iných prípadoch majú okamžite informovať lekára. Okamžite je potrebné klinické vyšetrenie a funkčné vyšetrenie pečene.

Testy funkcie pečene, parametre koagulácie (čas krvácania, Quickov test, plazmatický fibrinogén, počet trombocytov, agregácia trombocytov, tromboelastogram) a určenie sérovej amylázy a lipázy má byť urobené pred začiatkom liečby, ako aj pri každom zvýšení dávky a v dvojmesačných intervaloch počas liečby.

Terapia sa musí ihneď prerušiť, ak sa objaví jeden z nasledujúcich príznakov: hypofibrinogénia, poruchy koagulácie, zvýšenie transamináz na ich trojnásobnú hodnotu, zvýšenie alkalického fosfatázy alebo bilirubínu v sére, prvé príznaky toxického hepatitídy (patologické laboratórne hodnoty spolu s klinickými príznakmi).

Ak sú fakto zvýšené len transaminázy, treba znížiť dávku a monitorovať funkciu pečene a parametre koagulácie.

Funkcia pankreasu (amyláza, lipáza) má byť vyšetrená pred začiatkom terapie a opakovane počas liečby kyselinou valproovou a špeciálne, ak sa objaví nejasná bolesť brucha, príznaky organického poškodenia alebo hemoragických porúch. Pri prvých náznakoch pankreatitídy (abnormálne laboratórne hodnoty spojené s klinickými príznakmi) treba liečbu ihneď ukončiť.

U pacientov s renálnou insuficienciou môže byť potrebné dávku znížiť. Keďže monitorovanie plazmatickej koncentrácie môže skresľovať výsledky, dávka by sa mala upraviť na základe klinického monitorovania (pozri 5. 2. „Farmakokinetické vlastnosti“).

Renálnu funkciu a hladiny sérového amoniaku treba monitorovať v pravidelných intervaloch.

Pri poruche enzýmov zasahujúcich do cyklu tvorby močoviny, sú potrebné metabolické testy kvôli riziku hyperamonémie spôsobenej kyselinou valproovou.

Pre možné zvýšenie sklonu ku krvácaniu sa vyžaduje opatrnosť pri chirurgických alebo zubárskych zákrokoch.

Náhle vysadenie kyseliny valproovej môže viesť k zvýšeniu frekvencie záchvatov.

Nie sú k dispozícii žiadne kontrolované klinické štúdie u pacientov nad 65 rokov veku pre indikáciu „bipolárnej afektívnej poruchy“ (manicko-depresívnej).

Podobne ako u iných antiepileptik môže byť zaznamenané mierne zvýšenie pečenej enzýmov, hlavne na začiatku terapie. Toto zvýšenie je len prechodné a izolované, bez klinických príznakov.

U rizikových pacientov sa odporúča podrobné biologické vyšetrenie (vrátane protrombínového času), v prípade potreby je možné dávku upraviť a testy urobiť znova.

Monoterapia sa odporúča u detí starších ako 3 roky, ale je potrebné zvážiť riziko poškodenia pečene u týchto pacientov.

Treba sa vyhnúť súbežnému užívaniu salicylanov u detí starších ako 3 roky kvôli riziku toxického poškodenia pečene.

Pred začiatkom liečby, pred operáciou, v prípade spontánnych podliatín alebo krvácania sa odporúča urobiť krvné testy (krvný obraz, vrátane počtu trombocytov, čas zrážania a koagulačné testy) pozri 4. 8. „Nežiaduce účinky“.

Výnimočne sa počas liečby liekom Convulex 300 mg kapsuly zaznamenali poruchy imunity. Je potrebné zvážiť účinok lieku proti možnému riziku u pacientov s lupus erythematodes.

#### 4. 5. Liekové a iné interakcie

##### Účinok kyseliny valproovej na iné lieky:

##### **Neuroleptiká, MAO inhibítory, antidepresíva a benzodiazepíny**

Kyselina valproová potencuje účinok niektorých psychotropných liekov (napr. neuroleptík, MAO inhibítorov, antidepresív, barbiturátov, benzodiazepínov, primidónu). Odporúča sa preto klinické monitorovanie a úprava dávky podľa potreby.

##### **Fenobarbital**

Kyselina valproová môže vytláčať fenobarbital z väzby na plazmatickú bielkovinu, čo vedie k zvýšeniu neviazanej hladiny tejto látky (v dôsledku inhibície hepatálneho katabolizmu) zvyšuje plazmatickú koncentráciu fenobarbitalu a môže viesť k sedácií, najmä u detí. Preto sa odporúča klinické monitorovanie počas prvých 15 dní kombinovanej liečby s okamžitým znížením dávky fenobarbitalu, ak dôjde k sedácií a stanovením hladiny fenobarbitalu v plazme, ak je nutné.

##### **Primidón**

Kyselina valproová zvyšuje hladinu primidónu v plazme a zosilňuje jeho nežiaduce účinky (ako sedatívne), tieto účinky pri dlhodobej liečbe vymiznú. Klinické monitorovanie sa odporúča hlavne na začiatku kombinovanej liečby s úpravou dávky, ak je potrebné.

##### **Fenytoín**

Kyselina valproová zvyšuje celkovú hladinu fenytoínu v plazme. Okrem toho liek Convulex 300 mg kapsuly zvyšuje hladinu voľného fenytoínu a môže spôsobiť symptómy predávkovania (kyselina valproová uvoľňuje fenytoín z väzby na bielkoviny a znižuje jeho hepatálny katabolizmus). Preto sa odporúča klinické monitorovanie. V prípade, že sa stanovuje hladina v plazme, musí sa hodnotiť voľná forma.

##### **Karbamazepín**

V prípade podávania kyseliny valproovej s karbamazepínom sa zaznamenala klinická toxicita, pretože kyselina valproová môže zosilniť toxický účinok karbamazepínu. Súbežné podávanie karbamazepínu môže plazmatické hladiny kyseliny valproovej zvýšiť alebo znížiť. Klinické monitorovanie sa odporúča najmä na začiatku kombinovanej liečby, s úpravou dávky, ak je potrebné.

##### **Lamotrigín**

Kyselina valproová môže spomaliť metabolizmus lamotrigínu a zvýšiť jeho polčas eliminácie. V prípade potreby sa dávka musí upraviť (dávka lamotrigínu sa zníži). Predpokladá sa, zatiaľ (nedokázané), že riziko vzniku vyrážky narastá pri súbežnom užívaní lamotrigínu s kyselinou valproovou.

##### **Zidovudín**

Kyselina valproová môže zvýšiť hladinu zidovudínu v plazme až na toxickú.

##### Účinky iných liekov na kyselinu valproovú

Antiepileptiká s enzýmovým účinkom (vrátane fenytoínu, fenobarbitalu, karbamazepínu) znižujú hladinu kyseliny valproovej v sére. V prípade kombinovanej liečby sa dávka musí upraviť na základe hodnôt krvných hladín.

Na druhej strane kombinácia felbamátu a kyseliny valproovej môže zvýšiť koncentráciu kyseliny valproovej v sére. Je potrebné monitorovať hladinu kyseliny valproovej v krvi.

Meflochin urýchľuje metabolizmus kyseliny valproovej a má konvulzívne účinky. V prípade kombinovanej liečby sa môžu preto vyskytnúť epileptické záchvaty.

V prípade súbežného užívania kyseliny valproovej a látok, ktoré sa silne viažu na plazmatické bielkoviny (napr. aspirín), sa môže zvýšiť hladina voľnej kyseliny valproovej v sére.

Sledovanie protrombinového času by sa malo robiť v prípade súbežného užívania vitamín K dependentných antikoagulantí.

Hladina kyseliny valproovej v sére sa môže zvýšiť (ako výsledok spomalenia metabolizmu v pečeni) v prípade súbežného užívania s cimetidínom alebo erytromycínom.

**Panipeném/neuropeném:** Zníženie krvnej hladiny kyseliny valproovej (niekedy spojené aj so záchvatmi) sa pozorovalo pri kombinácii s panipenémom alebo neuropenémom. Ak sa tieto antibiotiká musia užívať, odporúča sa dôsledné monitorovanie hladiny kyseliny valproovej v krvi.

Kyselina valproová môže vytláčať diazepam z väzby na plazmatickú bielkovinu, čo vedie k zvýšeniu neviazanej hladiny tejto látky. Kyselina valproová inhibuje metabolizmus diazepamu. Účinok etosuximidu sa potencuje. Fenytoín, fenobarbital a primidón vedú k zvýšeniu clearance a k zníženiu plazmatických hladín kyseliny valproovej. V zriedkavých prípadoch môže súbežné podávanie klonazepamu privodiť status absencií. V prípade kombinácie liečby s inými antiepileptikami je preto potrebné presne zistiť krvné hladiny (monitorovanie liekov). Súbežné užívanie felbamátu vedie k zvýšeniu plazmatických hladín kyseliny valproovej. Súbežné podávanie lamotrigínu zvyšuje polčas vylúčovania tejto látky.

Kyselina valproová potencuje centrálnu tlmivú účinok alkoholu.

Pôsobenie inhibítorov agregácie trombocytov (kyseliny acetylsalicylovej), antikoagulancií kumarínového typu a heparínu sa potencuje.

Podľa viacerých štúdií salicyláty vytláčajú kyselinu valproovú z jej väzby na sérový albumín a menia jej metabolizmus, čo môže vyústiť do toxických koncentrácií kyseliny valproovej (to je klinicky závažné hlavne u detí). Súbežné užívanie hepatotoxických liekov môže potencovať možné nežiaduce účinky kyseliny valproovej na pečeň.

Interakcie s perorálnymi kontraceptívami neboli hlásené.

#### Účinky kyseliny valproovej na laboratórne parametre:

Kyselina valproová sa čiastočne vylučuje do moču ako keto-metabolit, čo môže viesť k falošne pozitívnemu výsledku testu na ketolátky v moči u diabetických pacientov.

V závislosti od plazmatickej koncentrácie môže viesť kyselina valproová k vytláčaniu tyreoidálnych hormónov z ich väzby na bielkovinu a k ich rýchlejšej metabolizácii, takže tyreoidálne funkčné testy môžu nesprávne viesť k podozreniu na hypotyreoidizmus.

#### **4. 6. Používanie v gravidite a počas laktácie**

##### Riziko spojené s užívaním kyseliny valproovej

Štúdie na zvieratách (myši, potkany, králiky) dokázali, že kyselina valproová môže indukovať teratogenicitu. U človeka boli pozorované defekty neurálnej trubice (spina bifida, myelomeningokéla). Frekvencia týchto účinkov sa odhaduje od 1% do 2%. Vyskytli sa prípady dysmorfie na tvári. Pozorovalo sa niekoľko prípadov viacnásobných malformácií, najmä končatín. Frekvencia týchto účinkov nie je úplne známa. Preto sa má počas gravidity používať najnižšie účinné dávkovanie kyseliny valproovej. Pokiaľ je to možné, treba sa vyhnúť kombinácii s inými antiepileptikami.

##### V súvislosti s vyššie uvedenými údajmi

Ak ženy plánujú graviditu, je to príležitosť na prehodnotenie antiepileptickej liečby a malo by sa uvažovať s doplnkovým podávaním folátu.

Počas gravidity by antiepileptická liečba kyselinou valproovou nemala byť prerušená, ak to nie je nevyhnutné. Odporúča sa monoterapia, mala by sa užívať minimálna účinná denná dávka, rozdelená do niekoľkých dávok počas dňa. Aj v tomto prípade je potrebné špeciálne antenatálne vyšetrenie, aby sa zachytili možné poškodenia neurálnej rúry alebo iné malformácie.

Počas prvých troch mesiacov gravidity sa nemá začínať liečba kyselinou valproovou.

Ak gravidná žena už užíva ako antiepileptickú liečbu kyselinu valproovú, liek by nemal byť náhle vysadený, pretože vysadením sa riskuje zvýšenie frekvencie záchvatov alebo indukcia status epilepticus, čo môže byť životu nebezpečné pre matku aj dieťa. Hladiny kyseliny valproovej treba monitorovať (terapeutický rozsah).

Pri iných indikáciách, ako je epilepsia sa má kyselina valproová užívať počas gravidity len po veľmi dôkladnom zvážení úžitku a rizika.

U detí epileptických matiek liečených antiepileptikami sa celkovo vyskytla malformácia 2 - 3 krát častejšie (asi 3%) ako u ostatnej populácie. Napriek zvýšenému počtu detí postihnutých malformáciou v prípade kombinovanej liečby, vzťah medzi jednotlivými súčasťami liečby a malformáciami nebol definovaný.

Najčastejšie sa vyskytujúce malformácie boli labiálny rozštep a kardiovaskulárna malformácia.

Odporúča sa prerušiť dojčenie.

#### Riziko u novorodencov

Vo výnimočných prípadoch sa zaznamenal u novorodencov, ktorých matky užívali kyselinu valproovú počas gravidity, hemoragický syndróm. Tento syndróm je vo vzťahu s hypofibrinogémiou. Vyskytla sa tiež afibrinémia, ktorá môže byť fatálna.

Hypofibrinémia býva spojená so znížením koagulačných faktorov. Avšak tento syndróm musí byť odlišný od zníženia vitamín-K závislých faktorov indukovaných fenobarbitalom a enzymaticky pôsobiacimi liekmi. Preto je potrebné sledovať krvný obraz, hladinu fibrinogénu v plazme, koagulačné faktory u novorodencov.

#### Laktácia

Exkrécia kyseliny valproovej do materského mlieka je nízka, s koncentráciou 1 - 10% sérových koncentrácií matky.

Doteraz u dojčených detí, ktoré boli monitorované počas neonatálneho obdobia, neboli pozorované žiadne klinické účinky.

#### **4. 7. Ovplyvnenie schopnosti viesť motorové vozidlá a obsluhovať stroje**

Reaktivita môže byť natoľko porušená, hlavne v kombinácii s alkoholom a na začiatku liečby, že je zmenená spôsobilosť pacienta viesť motorové vozidlo alebo obsluhovať stroje. Konzumácií alkoholu sa treba vyhýbať.

#### **4. 8. Nežiaduce účinky**

Vo všeobecnosti sa liek Convulex 300 mg kapsuly dobre toleruje. Nežiaduce účinky sa vyskytujú len v zriedkavých prípadoch a sú častejšie pri plazmatických hladinách nad 100 mg/l a pri užívaní lieku Convulex 300 mg kapsuly v kombinovanej liečbe.

#### Trávacie ťažkosti

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce účinky súvisia s gastrointestinálnym systémom. Nauzea, vracanie a anorexia sa vyskytujú prevažne na začiatku liečby a vymiznú pri prispôbení dávky a pri užívaní počas jedla alebo po jedle. Referovalo sa aj o zvýšenej chuti do jedla, prírastku na hmotnosti, bolesti žalúdka, kŕčoch žalúdka, hnačke a obštipácii.

#### Neurologické ťažkosti

Zriedkavé nežiaduce účinky zahŕňajú útlm, závrat, bolesť hlavy, depresívne stavy, agresiu, mimovoľné pohyby, hyperaktivitu, tonické kŕče, ataxiu, poruchy koordinácie, tremor, asterixis, dysartriú, nystagmus a diplopiu. V ojedinelých prípadoch boli niekoľko dní po dosiahnutí terapeutickú plazmatickú hladinu pozorované stavy zmätenosti, stupor a kóma; v týchto prípadoch sa domnievalo, že ide o paradoxný účinok u pacientov s predchádzajúcimi psychickými poruchami.

Vyskytli sa ako izolované alebo boli sprevádzané častými záchvatmi počas liečby a znížili sa po prerušení liečby alebo znížení dávky.

Tieto prípady sa častejšie vyskytli počas kombinovanej terapie (najmä s fenobarbitalom) alebo po náhlym zvýšení dávky kyseliny valproovej.

Veľmi zriedkavo sa vyskytli prípady reverzibilnej demencie spojené s reverzibilnou cerebrálnou atrofiou. Zaznamenal sa izolovaný reverzibilný parkinsonizmus.

#### Hematologické zmeny

Hlásené hematologické zmeny zahŕňajú trombocytopéniu, útlm agregácie trombocytov (druhá fáza), neutropéniu, lymfocytózu, hypofibrinogémiu alebo predĺženie času krvácania, zvyčajne bez iných klinických príznakov a v zriedkavých prípadoch aj anémiu, leukocytopéniu alebo pancytopéniu (útlm kostnej drene). Bola hlásená aj hyperamonémia, vzostup hladín sérového glycinu a pokles hladín karnitínu.

Často sa môžu vyskytnúť prípady izolovanej alebo stredne ťažkej hyperamonémie bez zmeny funkcie pečene a mali by byť dôvodom pre prerušenie liečby. Vyskytla sa tiež hyperamonémia spojená s neurologickými symptómami. V takýchto prípadoch sú potrebné ďalšie vyšetrenia.

Alergické kožné reakcie (exantém) sa objavujú veľmi zriedka. Vo výnimočných prípadoch sa môže vyskytnúť toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém.

Boli pozorované jednotlivé prípady petechiálneho krvácania, sklonu k tvoreniu hematómov a prechodnej straty vlasov. Bol opísaný aj výskyt syndrómu podobného Reyeovmu.

Počas liečby kyselinou valproovou sa môže vyskytnúť reverzibilný Fanconiho syndróm, avšak mechanizmus účinku nie je známy.

Zmeny v laboratórnych parametroch hepatálnych funkcií (zvýšenie ALT, AST, LAP, gammaGT, alkalickej fosfatázy, bilirubínu) sú počas liečby časté, ale normalizujú sa obyčajne po prispôbení dávky. Pri výskyte klinických príznakov poškodenia pečene (recidivujúce ťažkosti v epigastriu, vracanie, anorexia, únava, asténia, ikterus, ascites, hepatická encefalopatia) treba liečbu ihneď prerušiť.

Veľmi zriedka sa zaznamenalo ťažké hepatické poškodenie, ktoré sa môže objaviť počas prvých 6 mesiacov liečby nezávisle od úrovne dávkovania.

Riziko rozvoja fatálnej hepatotoxicity bolo značne zvýšené u detí mladších ako 2 roky, liečených kombinovanou antiepileptickou terapiou, alebo mali vrodené metabolické poruchy, ťažké záchvaty a boli mentálne retardované alebo u detí s organickými mozgovými léziami.

Veľmi zriedkavo boli zaznamenané i prípady ochorení pankreasu (akútna pankreatitída) s vysokými hladinami plazmatických amyláz a lipáz a podobnými ťažkosťami, niekedy až smrteľné.

Vyskytli sa prípady vaskulitídy.

Môžu sa objaviť edémy, zriedka i poruchy menštruácie (amenoroe alebo nepravidelné krvácanie) a galaktoroe.

Často sa vyskytli prechodné a/alebo dávkovo závislé spôsobené nežiaduce účinky: vypadávanie vlasov, jemný posturálny tremor a somnolencia.

Môže sa vyskytnúť vypadávanie vlasov reverzibilné ako aj irreverzibilné, avšak príčiny a účinky vo vzťahu ku kyselíne valproovej neboli dokázané.

**4. 9. Predávkovanie**

Akútne predávkovanie vedie ku kóme spojenej s hyporeflexiou a areflexiou, svalovou hypotóniou, mŕtvotou a s centrálnym respiračným útlmom.

Symptómy môžu byť rôzne a záchvaty sa vyskytli pri veľmi vysokých koncentráciách v plazme. Boli zaznamenané prípady imtrakraniálnej hypertenzie podmienenej cerebrálnym edémom.

Ako liečbu možno skúsiť výplach žalúdka (mal by sa uskutočniť do 10 - 12 hodín po užití), podávanie aktívneho uhlia a zavedenie hemoperfúzie, monitorovanie kardiálnych a respiračných parametrov. Respirátor sa má použiť len v podmienkach intenzívnej starostlivosti. Zaznamenané bolo i úspešné použitie naloxonu ako antidota.

Pri výraznom predávkovaní môže nastať až smrť, napriek tomu sa zvyčajne dosahujú priaznivé výsledky.

**5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

**5. 1. Farmakodynamické vlastnosti**

**Farmakoterapeutická skupina: antiepileptikum**

**ATC: N03AG01**

Kyselina valproová je nasýtená jednoducho rozvetvená masťná kyselina, čím sa odlišuje štruktúrou od ostatných - cyklických - antiepileptických liekov.

Farmakologický účinok kyseliny valproovej je pravdepodobne spôsobený jej pôsobením na metabolizmus kyseliny gamma-aminomaslovej (GABA). Aktivácia dekarboxylázy kyseliny glutámovej a inhibícia GABA- transaminázy vedie k silnému zvýšeniu koncentrácie GABA v synaptózómoch a v intersynaptickej štrbine. Ako inhibičný neurotransmitter GABA tími pre- a postsynaptické výboje, a tým zabraňuje šíreniu záchvatovej aktivity. Psychotropná aktivita kyseliny valproovej vedie k lepšej vizuomotorickej koordinácii a zvýšenej koncentrácii. Dobrá účinnosť a rýchla aktivita kyseliny valproovej pri liečbe akútnych manických epizód u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou (manicko-depresívnou) sa demonštrovali v rade placebo kontrolovaných klinických štúdií. Účinnosť kyseliny valproovej pri dlhodobej liečbe mánie (viac ako 3 týždne) sa zatiaľ neskúmala v klinickom skúšaní.

V niektorých in vitro štúdiách valproan stimuloval replikáciu HIV-1 vírusu, avšak, tento účinok bol obmedzený, nekonštantný, nezávislý od dávky a nebol pozorovaný u ľudí.

## 5. 2. Farmakokinetické vlastnosti

Účinná látka sa uvoľňuje z kapsúl rezistentných na žalúdočnú šťavu len v tenkom čreve a tu sa rezorbuje.

Biologická dostupnosť kyseliny valproovej je pri perorálnom alebo intravenóznom podaní takmer 100%.

Distribúcia je obmedzená hlavne do krvi s rýchlou výmenou do extracelulárnej tekutiny.

Vrchol plazmatických hladín sa dosahuje o 2 - 3 hodiny po podaní. Súčasný príjem potravy nemá vplyv na množstvo absorbovanej účinnej látky. Rovnovážny stav (steady state) plazmatických hladín sa dosahuje o 2 - 4 dni v závislosti od intervalov dávkovania. Terapeutický rozsah leží väčšinou medzi 50 - 100 mg/l (približne 300 - 600  $\mu\text{mol/l}$ ) u pacientov s epilepsiou a medzi 50 - 125 mg/l (300 - 750  $\mu\text{mol/l}$ ) u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou (manicko-depresívnou).

80 - 95% kyseliny valproovej sa viaže na plazmatické proteíny. Väzba na plazmatické proteíny je závislá od dávky a od saturácie.

Molekuly kyseliny valproovej môžu byť dialyzované, avšak len voľná forma (približne 10%) sa vylučuje.

Na rozdiel od väčšiny iných antiepileptík kyselina valproová neindukuje svoju degradáciu a ani degradáciu iných látok napr. estroprogestatív. Je to v dôsledku absencie enzým indukujúceho efektu zahŕňajúceho cytochróm P450.

Biologický polčas je 8 - 20 hodín. U detí je zvyčajne kratší.

Koncentrácie kyseliny valproovej v likvore dobre korelujú s voľným podielom účinnej látky v plazme. Prechádza cez placentu. Ak sa podáva dojčiacim matkám do materského mlieka prechádza vo veľmi malej koncentrácii (1 - 10% celkovej koncentrácie v sére).

Len 1 - 3 % podanej dávky sa vylúči nezmenené obličkami. Prevažná časť podlieha glukuronizácii a oxidácii v pečeni. Metabolity sa vylučujú obličkami. Plazmatický polčas eliminácie kolíše individuálne medzi 9 - 16 hodinami a je zvýšený u pacientov s hepatálnym poškodením.

## 5. 3. Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie na zvieratách dokázali, že kyselina valproová má teratogénny potenciál. Pri dávkach vysoko prevyšujúcich ľudskú terapeutickú dávku sa pozorovali abnormality kostry u mláďat myší a potkanov. Primárne zasahujú rebrá a stavce, ale tiež sa vyskytli faciálne dysmorfie a defekty neurálnej trubice. Štúdie chronickej toxicity pri dávkach väčších ako 250 mg/kg u potkanov a väčších ako 90 mg/kg u psov demonštrujú testikulárnu atrofiu, degeneráciu ductus deferens a insuficientnú spermatogézu ako aj patologické zmeny v pľúcach a v prostate.

Testy mutagenity u baktérií a u potkanov a myší boli negatívne. Dlhodobé štúdie kancerogenity sa robili u potkanov a myší. Potkaní samci, ktorí dostávali extrémne vysoké dávky, mali zvýšený výskyt subkutánných fibrosarkómov.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6. 1. Zoznam pomocných látok

sorbitolum 83 % non cristallisable, glycerolum 85 %, gelatína, titanii dioxidum (E171), ferrí oxidum rubrum (E172), acidum hydrochloricum, lacca, ferrí oxidum nigrum (E 172), hydroxypropylmethylcellulosum, dibutylis phthalas

### 6. 2. Inkompatibility

Nie sú známe.

### 6. 3. Čas použiteľnosti

60 mesiacov.

### 6. 4. Upozornenia na podmienky a spôsob skladovania

Uchovávať pri teplote do 25°C.

Potrebné chrániť pred svetlom.

### 6. 5. Vlastnosti a zloženie obalu, veľkosť balenia

Blistre, ktoré sú zložené z PVC/PVCD fólie a hliníkovej fólie, písomná informácia pre užívateľa, papierová skladačka.

Veľkosť balenia: 100 kapsúl

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII  
GEROT Pharmazeutika GmbH, Viedeň, Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO  
21/0032/77-S

9. DÁTUM REGISTRÁCIE/ DÁTUM PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE  
Dátum predĺženia registrácie:

10. DÁTUM POSLEDNEJ REVÍZIE TEXTU