SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Convulex CR 500 mg
tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta obsahuje 500 mg valproátu sodného.

Pomocná látka so známym účinkom:
Tento liek obsahuje 70 mg sodíka v každej tablete s predĺženým uvoľňovaním.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Biele až takmer biele oválne tablety s predĺženým uvoľňovaním, s deliacou ryhou a vyrytým označením „CC5“ na jednej strane.
Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek sa používa v liečbe generalizovanej epilepsie, najmä s nasledujúcimi druhmi záchvatov:
- absencie,
- myoklonické záchvaty,
- tonicko- klonické záchvaty,
- atonické záchvaty,
- zmiešané záchvaty,

ako aj pri parciálnej epilepsii:
- jednoduché alebo komplexné záchvaty,
- sekundárne generalizované záchvaty,
- špecifické syndrómy (Westov, Lennoxov-Gastautov).

Liek sa tiež používa:
- v liečbe manickej epizódy u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou, u ktorých je liečba lítiom kontraindikovaná alebo nie je tolerovaná,
- na prevenciu výskytu manickej epizódy u dospelých pacientov s bipolárnou poruchou, ktorí priaznivo reagovali na liečbu valproátom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Denná dávka má byť nastavená v závislosti od veku a telesnej hmotnosti, avšak do úvahy treba brať aj individuálnu znášanlivosť valproátu sodného.

Tablety sa môžu deliť, nemajú sa hrýzť alebo drviť.

Liečba epilepsie

Terapeutická účinnosť je zvyčajne dosiahnutá pri plazmatických hladinách 40 - 100 mg/l, (300 - 700 µmol/l). Optimálne plazmatické hladiny sú odlišné medzi jednotlivcami a pravdepodobne aj u toho istého jedinca v rôznom čase.

Začiatočná fáza liečby Convulex CR tabletami (perorálne podávanie):
- U pacientov, ktorí neužívajú iné antiepileptiká sa dávka zvyšuje postupne v 2-3 dňových intervaloch tak, aby sa optimálna dávka dosiahla počas 1 týždňa.
- U pacientov, ktorí užívajú iné antiepileptiká, má byť náhrada Convulex CR tabletami postupná, optimálna dávka sa dosahuje počas 2 týždňov a predchádzajúci liek sa postupne obmedzuje až sa vysadí.
- Ak je nevyhnutná kombinácia s inými antiepileptikami, má sa uskutočniť postupne (pozri časť 4.5 Liekové a iné interakcie).

Dávkovanie

Začiatočná denná dávka je zvyčajne 10- 15 mg/kg, čo zodpovedá pre väčšinu pacientov (60- 100 kg) 1- 3 tabletám (500 mg). Dávka sa postupne titruje na optimálnu a je rozdelená do 1- 2 dávok denne. Na liečbu mánie spojenej s bipolárnou poruchou sa odporúča začiatočná denná dávka 20 mg/kg. Dávka sa má zvyšovať tak rýchlo ako je to možné, aby sa dosiahla najnižšia terapeutická dávka s požadovaným klinickým účinkom.

Dospelí
Bežná dávka je 20-30 mg/kg na deň, čo zodpovedá 2- 6 tabletám (500 mg), ak má pacient hmotnosť medzi 60- 100 kg. Ak sa pri takomto dávkovaní nedosiahne kontrola epileptických záchvatov, dávka sa môže ďalej zvyšovať. Ak denná dávka dosiahne viac ako 50 mg/kg (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní), pacienti sa majú starostlivo monitorovať.

Pediatrická populácia
U detí je bežná dávka okolo 30 mg/kg na deň.
U dospievajúcich je bežná dávka tak ako u dospelých 20 - 30 mg/kg na deň, čo zodpovedá 2 - 6 tabletám (500 mg), ak má pacient hmotnosť medzi 60 - 100 kg. Ak sa pri takomto dávkovaní nedosiahne kontrola epileptických záchvatov, dávka sa môže ďalej zvyšovať. Ak denná dávka dosiahne viac ako 50 mg/kg (pozri časť 4.4), pacienti sa majú starostlivo monitorovať.
Na používanie u detí vo veku do 11 rokov je v rámci perorálnych liekových foriem vhodnejšia forma sirup.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek
U pacientov s poruchou funkcie obličiek môže byť nevyhnutné znížiť dávku alebo u pacientov na hemodialýze môže byť nevyhnutné zvýšiť dávku. Valproát sodný je dialyzovateľný (pozri časť 4.9). Dávkovanie sa má upraviť podľa klinického monitorovania pacienta (pozri časť 4.4).

Manické epizódy u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou

Dospelí
Dennú dávku musí individuálne stanoviť a kontrolovať ošetrujúci lekár.
Úvodná odporúčaná denná dávka je 750 mg. Ďalej sa v klinických štúdiách ukázalo, že z hľadiska bezpečnostného profilu je akceptovateľná aj úvodná dávka 20 mg valproátu/kg telesnej hmotnosti.
Formy s predĺženým uvoľňovaním sa môžu podávať jedenkrát alebo dvakrát denne.
Dávka sa má zvyšovať tak rýchlo ako je to možné, aby sa dosiahli najnižšie terapeutické dávky s požadovaným klinickým účinkom. Denná dávka sa musí upraviť podľa klinickej odpovede, aby sa stanovila najnižšia účinná dávka individuálne pre každého pacienta.
Priemerná denná dávka sa pohybuje obvykle medzi 1 000 a 2 000 mg valproátu. Pacienti užívajúci denné dávky vyššie ako 45 mg/kg/deň telesnej hmotnosti musia byť dôkladne monitorovaní.

Pokračovanie liečby manických epizód v bipolárnej afektívnej poruche sa musí upraviť individuálne, s použitím najnižšej účinnej dávky.

Pediatrická populácia
Účinnosť Convulex CR u detí mladších ako 18 rokov pri liečbe manických epizód bipolárnej poruchy nebola stanovená. S ohľadom na informácie týkajúce sa bezpečnosti u detí pozri časť 4.8.

Dievčatá v detskom veku a ženy vo fertilnom veku

Liečbu valproátom musí začať a ďalej sledovať špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie alebo bipolárnej poruchy. Valproát sa má používať na liečbu u dievčat v detskom veku a žien vo fertilnom veku iba v prípade, pokiaľ nie sú účinné iné spôsoby liečby alebo ich pacientka netoleruje.
Valproát sa predpisuje a vydáva v súlade s Programom prevencie tehotenstva týkajúceho sa valproátu (pozri časti 4.3 a 4.4).
Valproát sa má prednostne predpisovať ako monoterapia a v najnižšej účinnej dávke, pokiaľ možno vo forme s predĺženým uvoľňovaním. Denná dávka sa má rozdeliť na najmenej dve jednotlivé dávky (pozri časť 4.6).

Muži
Odporúča sa, aby liečbu Convulexom začal a ďalej sledoval špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie alebo bipolárnej poruchy (pozri časti 4.4 a 4.6).

Spôsob podávania
Convulex CR tablety môžu užívať deti, ak sú schopné túto liekovú formu užívať.
Deliteľná forma lieku Convulex CR 500 mg umožňuje prispôsobiť dávku.

4.3 Kontraindikácie

Convulex je kontraindikovaný v nasledujúcich situáciách:

- precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok lieku uvedených v časti 6.1,
- akútna hepatitída,
- chronická hepatitída,
- ťažká hepatitída v osobnej alebo rodinnej anamnéze, spôsobená najmä liekmi,
- hepatálna porfýria,
- poruchy cyklu močoviny (pozri časť 4.4).

Valproát je kontraindikovaný u pacientov so známymi mitochondriálnymi poruchami zapríčinenými mutáciou jadrového génu kódujúceho mitochondriálny enzým polymerázu γ (POLG), ako je napr. Alpersov-Huttenlocherov syndróm, a u detí mladších ako dva roky, u ktorých je podozrenie, že majú poruchu súvisiacu s POLG (pozri časť 4.4).

Liečba epilepsie
- počas tehotenstva, pokiaľ existuje iná vhodná alternatívna liečba (pozri časti 4.4 a 4.6),
- u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.4 a 4.6).

Liečba bipolárnej poruchy
- počas tehotenstva (pozri časti 4.4 a 4.6),
- u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.4 a 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Program prevencie tehotenstva

Valproát má vysoký teratogénny potenciál a u detí vystavených účinku valproátu *in utero* je vysoké riziko vrodených malformácií a porúch vývoja nervového systému (pozri časť 4.6).

Convulex CR 500 mg je kontraindikovaný v nasledujúcich situáciách:

Liečba epilepsie
• počas tehotenstva, pokiaľ existuje iná vhodná alternatívna liečba (pozri časti 4.4 a 4.6),
• u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.3 and 4.6).

Liečba bipolárnej poruchy
• počas tehotenstva (pozri časti 4.3 a 4.6),
• u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.3 and 4.6).

Podmienky Programu prevencie tehotenstva:

Predpisujúci lekár sa musí uistiť, že
• v každom prípade je nutné vyhodnotiť individuálne okolnosti zapojením pacientky do diskusie s cieľom prediskutovať terapeutické možnosti a uistiť sa, že pacientka rozumie rizikám a opatreniam potrebným na minimalizáciu týchto rizík,
• u všetkých pacientiek bola vyhodnotená možnosť otehotnenia,
• pacientka rozumie rizikám vrodených malformácií a porúch vývoja nervového systému, vrátane závažnosti týchto rizík u detí vystavených účinku valproátu *in utero* a je si ich vedomá,
• pacientka rozumie nutnosti absolvovať tehotenský test pred začatím liečby a podľa potreby počas nej,
• pacientka absolvovala poradenstvo o metódach antikoncepcie a je schopná dodržiavať pokyny zaisťujúce efektívnu antikoncepciu (ďalšie informácie nájdete v podsekcii Antikoncepcia tohto upozornenia v rámčeku), bez prerušenia počas celej doby trvania liečby valproátom.
• pacientka rozumie potrebe pravidelného (minimálne raz ročne) prehodnocovania liečby špecialistom so skúsenosťami s liečbou epilepsie alebo bipolárnej poruchy,
• pacientka rozumie potrebe skontaktovať sa so svojím lekárom, ihneď ako začne plánovať tehotenstvo, aby sa pred počatím a vysadením antikoncepcie zaistila včasná diskusia a prechod na alternatívne možnosti liečby,
• pacientka rozumie potrebe urgentne sa v prípade tehotenstva skontaktovať so svojím lekárom,
• pacientka dostala Informačnú príručku pre pacientku,
• pacientka potvrdila, že rozumie rizikám a potrebným opatreniam spojeným s užívaním valproátu (Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky).

Tieto podmienky sa vzťahujú aj na ženy, ktoré v súčasnosti nie sú sexuálne aktívne, pokiaľ lekár nemá presvedčivé dôkazy, že neexistuje riziko otehotnenia.

Dievčatá v detskom veku
• Predpisujúci lekár musí zaistiť, že rodičia/opatrovníci dievčat v detskom veku porozumeli nutnosti kontaktovať špecialistu ihneď ako sa u dievčaťa, užívajúceho valproát, vyskytne prvá menštruácia.
• Predpisujúci lekár sa musí uistiť, že rodičia/opatrovníci dievčat v detskom veku, u ktorých sa vyskytla prvá menštruácia, boli poskytnuté úplné informácie o možných rizikách vrodených malformácií a porúch vývoja nervového systému, vrátane závažnosti týchto rizík u detí vystavených účinku valproátu *in utero*.
• U pacientiek, u ktorých sa vyskytla prvá menštruácia musí lekár každý rok prehodnotiť potrebu liečby valproátom a zvážiť alternatívne možnosti liečby. Ak je valproát jediná vhodná liečba, je potrebné prediskutovať použitie účinnej antikoncepcie a ďalšie podmienky Programu prevencie

tehotenstva. Lekár má vynaložiť všetko úsilie, aby zmenil liečbu valproátom u pacientky na alternatívnu liečbu, predtým ako pacientka dosiahne dospelosť.

Tehotenský test
Pred začiatkom liečby valproátom musí byť vylúčené tehotenstvo. Liečba valproátom nesmie začať u žien vo fertilnom veku bez negatívneho výsledku tehotenského testu (tehotenský test z krvnej plazmy), potvrdeného zdravotníkom, aby sa vylúčilo neúmyselné použitie počas tehotenstva.

Antikoncepcia
Ženy vo fertilnom veku, ktorým je predpísaný valproát, musia užívať účinnú antikoncepciu bez prerušenia počas celej doby trvania liečby valproátom. Takýmto pacientkam musí byť poskytnutá komplexná informácia o prevencii tehotenstva a poradenstvo v prípade, že pacientka neužíva účinnú antikoncepciu. Má sa použiť aspoň jedna účinná metóda antikoncepcie (najlepšie nezávislá od užívateľky, akými sú vnútromaternicové teliesko alebo implantát) alebo dve doplnkové formy antikoncepcie, vrátane bariérovej metódy. V každom prípade majú byť pri výbere antikoncepčnej metódy zohľadnené individuálne okolnosti, vrátane diskusie s pacientkou a jej zapojenia a dodržiavania zvolených opatrení. Pacientka musí dodržiavať všetky pokyny o efektívnej antikoncepcii aj v prípade amenorey.

Produkty obsahujúce estrogén
Súbežné použitie s produktmi obsahujúcimi estrogén, vrátane hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej estrogén, môže potenciálne viesť k zníženiu účinnosti valproátu (pozri časť 4.5). Lekár má sledovať klinickú odpoveď (kontrola záchvatov alebo kontrola nálady) pri začatí alebo ukončení liečby produktmi obsahujúcimi estrogén.

Naopak, valproát neznižuje účinnosť hormonálnej antikoncepcie.

Každoročné prehodnotenie liečby špecialistom
Špecialista má aspoň raz ročne zhodnotiť, či je valproát pre pacientku najvhodnejšou liečbou. Špecialista má s pacientkou prediskutovať Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky na začiatku liečby a počas každoročnej prehliadky a uistiť sa, že pacientka porozumela jeho obsahu.

Plánovanie tehotenstva
Pokiaľ žena s epilepsiou plánuje otehotnieť, musí špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie prehodnotiť liečbu valproátom a zvážiť alternatívne možnosti liečby. Má sa vynaložiť všetko úsilie na prechod na vhodnú alternatívnu liečbu pred počatím a vysadením antikoncepcie (pozri časť 4.6). Ak zmena liečby nie je možná, žena má dostať ďalšie poradenstvo týkajúce sa rizík valproátu pre nenarodené dieťa, ktoré jej dopomôže k informovanému rozhodnutiu o plánovaní rodiny.
Pokiaľ žena s bipolárnou poruchou plánuje otehotnieť, musí sa poradiť so špecialistom so skúsenosťami s liečbou bipolárnej poruchy a liečba valproátom má byť prerušená a podľa potreby nahradená alternatívnou liečbou v období pred počatím a pred vysadením antikoncepcie.

V prípade tehotenstva
Pokiaľ žena užívajúca valproát otehotnie, musí byť okamžite odoslaná k špecialistovi, aby bola prehodnotená liečba valproátom a zvážené alternatívne možnosti liečby. Pacientky vystavené účinku valproátu počas tehotenstva a ich partneri musia byť odoslaní k špecialistovi so skúsenosťami v teratológii kvôli zhodnoteniu situácie a poradenstvu ohľadne exponovaného tehotenstva (pozri časť 4.6).

Lekárnik musí zaistiť, aby
- pri každom vydávaní valproátu bola pacientke poskytnutá Karta pre pacientku a pacientka rozumela jej obsahu,
- pacientky boli upozornené, aby v prípade plánovania alebo podozrenia na tehotenstvo liečbu valproátom neprerušovali, ale okamžite kontaktovali špecialistu.

Edukačné materiály
V záujme pomoci zdravotníckym pracovníkom a pacientkam vyvarovať sa expozícii účinku valproátu počas tehotenstva, poskytuje držiteľ rozhodnutia o registrácii edukačné materiály, aby zdôraznil varovanie a poskytol návody ohľadne užívania valproátu u žien vo fertilnom veku a detaily Programu prevencie tehotenstva. Informačná príručka pre pacientku a Karta pre pacientku majú byť poskytnuté všetkým ženám vo fertilnom veku, ktoré užívajú valproát.

Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky, musí byť použitý pri začiatku liečby a pri každoročnom špecialistom uskutočnenom prehodnocovaní liečby valproátom.

Použitie u pacientov mužského pohlavia

Retrospektívna observačná štúdia naznačuje zvýšené riziko porúch vývoja nervového systému (neuro-developmental disorders, NDD) u detí narodených mužom liečeným valproátom v období 3 mesiacov pred splodením dieťaťa v porovnaní s deťmi narodenými mužom liečeným lamotrigínom alebo levetiracetamom (pozri časť 4.6).

Ako preventívne opatrenie majú ošetrujúci lekári informovať pacientov mužského pohlavia o tomto možnom riziku (pozri časť 4.6) a prediskutovať potrebu zvážiť používanie účinnej antikoncepcie, a to aj u partnerky, počas užívania valproátu a minimálne 3 mesiace po ukončení liečby. Pacienti mužského pohlavia nemajú darovať spermie počas liečby a minimálne 3 mesiace po ukončení liečby.

Pacientov mužského pohlavia liečených valproátom má ošetrujúci lekár pravidelne kontrolovať, aby zhodnotil, či valproát zostáva pre pacienta najvhodnejšou liečbou. U pacientov mužského pohlavia, ktorí plánujú splodiť dieťa, sa majú zvážiť a prediskutovať vhodné alternatívy liečby. V každom prípade sa majú vyhodnotiť individuálne okolnosti. Podľa potreby sa odporúča poradiť so špecialistom, ktorý má skúsenosti s liečbou epilepsie alebo bipolárnej poruchy.

Pre zdravotníckych pracovníkov a pacientov mužského pohlavia sú k dispozícii edukačné materiály. Pacientom mužského pohlavia užívajúcim valproát sa má poskytnúť príručka pre pacienta mužského pohlavia.

Porucha funkcie pečene:
Podmienky vzniku
Výnimočne sa vyskytlo ťažké poškodenie pečene, končiace niekedy až fatálne.
Skúsenosti s epilepsiou dokazujú, že najrizikovejšou skupinou pacientov, najmä v prípade kombinovanej antikonvulzívnej terapie sú dojčatá a deti do 3 rokov s ťažkými epileptickými záchvatmi, predovšetkým tie s poškodením mozgu, mentálnou retardáciou a/alebo vrodenými metabolickými alebo degeneratívnymi poruchami.
Po dosiahnutí veku 3 rokov sa incidencia výrazne znižuje a s vekom postupne klesá.
Vo viacerých prípadoch sa poškodenie pečene môže vyskytnúť počas prvých 6 mesiacov liečby.

Klinické príznaky:
Klinické symptómy umožňujú včasnú diagnózu. Hlavne u rizikových pacientov treba brať do úvahy nasledujúce príznaky, ktoré môžu predchádzať ikteru (pozri časť 4.4):
- nešpecifické symptómy, zvyčajne s náhlym začiatkom, ako asténia, anorexia, letargia, ospalosť, ktoré sú niekedy spojené s opakovaným vracaním a bolesťou brucha,
- u pacientov s epilepsiou, opakovanie epileptických záchvatov, napriek tomu, že liečba pokračuje.

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

Diagnostika:
Pred začatím liečby a potom periodicky počas prvých šiestich mesiacov liečby sa majú vyšetrovať pečeňové testy. Najdôležitejšie vyšetrenie spomedzi vyšetrení monitorujúcich syntézu proteínov je protrombínový čas. Ak je protrombínový čas výrazne nízky súčasne s inými biologickými parametrami (výrazné zníženie fibrinogénu a koagulačných faktorov, zvýšenie hladiny bilirubínu a

transamináz) musí sa terapia liekom Convulex CR 500 mg prerušiť. Prerušenie je potrebné aj v prípade užívania salicylátov, keďže tieto sú metabolizované rovnakým spôsobom.

Pankreatitída
Veľmi zriedkavo bola hlásená ťažká pankreatitída, ktorá môže končiť smrťou. Najviac ohrozené sú malé deti. Toto riziko klesá s vekom. Rizikovými faktormi môžu byť ťažké epileptické záchvaty, neurologické poškodenia alebo antikonvulzívna liečba. Zlyhanie pečene s pankreatitídou zvyšuje riziko fatálneho konca.
Pacienti, ktorí majú akútne bolesti brucha majú byť okamžite vyšetrení. V prípade pankreatitídy sa má podávanie valproátu prerušiť.

Suicidálne myšlienky a správanie
Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií s antiepileptikami ukázala malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika u valproátu.
Pacientov je preto potrebné sledovať na príznaky a symptómy suicidálnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok alebo správania.

Pacienti so známym mitochondriálnym ochorením alebo s podozrením na mitochondriálne ochorenie
Valproát môže vyvolať alebo zhoršiť klinické prejavy základných mitochondriálnych ochorení zapríčinených mutáciami mitochondriálnej DNA, ako aj jadrového génu kódujúceho POLG. Konkrétne bolo hlásené akútne zlyhávanie pečene indukované valproátom a úmrtia súvisiace s pečeňou vo vyššej miere u pacientov s dedičnými neurometabolickými syndrómami zapríčinenými mutáciami génu pre mitochondriálny enzým polymerázu γ (POLG), ako je napr. Alpersov-Huttenlocherov syndróm.
U pacientov s rodinnou anamnézou alebo symptómami naznačujúcimi poruchu súvisiacu s POLG vrátane nevysvetlenej encefalopatie, ale bez obmedzenia na ňu, refraktérnej epilepsie (fokálnej, myoklonickej), *status epilepticus* pri prezentácii, oneskoreného vývinu, psychomotorickej regresie, axónovej senzorimotorickej neuropatie, myopatie, cerebelárnej ataxie, oftalmoplégie alebo komplikovanej migrény s okcipitálnou aurou prichádza do úvahy podozrenie na poruchy súvisiace s POLG. V súlade so súčasnou klinickou praxou sa musí vykonať testovanie mutácie POLG na diagnostické vyhodnotenie takýchto porúch (pozri časť 4.3).

Zhoršenie záchvatov
Rovnako ako pri iných antiepileptikách, u niektorých pacientov liečených valproátom môže dôjsť namiesto zlepšenia k reverzibilnému zhoršeniu frekvencie a závažnosti záchvatov (vrátane *status epilepticus)* alebo nástupu nových typov záchvatov. Pacienti majú byť poučení, aby v prípade zhoršenia záchvatov okamžite informovali lekára (pozri časť 4.8).

Opatrenia pri používaní
Funkčné pečeňové testy sa majú vykonať pred začatím liečby (pozri časť 4.3) a počas prvých šiestich mesiacov periodicky hlavne u rizikových pacientov (pozri časť 4.4). Podobne ako u iných antiepileptík môže byť zaznamenané mierne zvýšenie pečeňových enzýmov, hlavne na začiatku terapie. Toto zvýšenie je len prechodné a izolované, bez klinických príznakov.
U rizikových pacientov sa odporúča podrobné laboratórne vyšetrenie (vrátane protrombínového času), v prípade potreby je možné dávku upraviť a testy vykonať znova.

Krvné testy
Pred začatím liečby, pred operáciou alebo v prípade spontánnych podliatin alebo krvácania sa odporúča vykonať krvné testy (krvný obraz, vrátane počtu trombocytov, čas zrážania a koagulačné testy) (pozri časť 4.8).

Pacienti so systémovým lupus erythematosus
Výnimočne sa počas liečby liekom Convulex CR 500 mg zaznamenali poruchy imunity, je potrebné zvážiť prínos liečby liekom Convulex CR 500 mg oproti možnému riziku u pacientov s *lupus erythematodes*.

Závažné kožné nežiaduce reakcie a angioedém
V súvislosti s liečbou valproátom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (*severe cutaneous adverse reactions,* SCAR), ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými symptómami (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms,* DRESS), multiformný erytém a angioedém. Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch závažných kožných prejavov a majú byť starostlivo sledovaní. V prípade, ak sa spozorujú prejavy SCAR alebo angioedému, je potrebné okamžité vyšetrenie, a ak sa potvrdí diagnóza SCAR alebo angioedému, liečba sa musí ukončiť.

Poruchy cyklu močoviny
Pri poruche enzýmov zasahujúcich do cyklu tvorby močoviny sú potrebné metabolické testy kvôli riziku hyperamoniémie spôsobenej valproátom (pozri časť 4.3).

Súbežné užívanie kyseliny valproovej/valproátu sodného a karbapenémov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Zvýšenie telesnej hmotnosti
Pacienti majú byť upozornení na možné riziko zvýšenia telesnej hmotnosti na začiatku terapie a má sa zvoliť vhodná stratégia na minimalizovanie tohto rizika (pozri časť 4.8).

Deficit karnitín-palmitoyl-transferázy (CPT) typu II
Pacienti s deficitom karnitín-palmitoyl-transferázy (CPT) typu II musia byť upozornení na vyššie riziko rabdomyolýzy pri užívaní valproátu.

Alkohol
Počas liečby valproátom sa neodporúča konzumovať alkohol.

Pediatrická populácia
Monoterapia sa odporúča u detí mladších ako 3 roky, ale pred začatím liečby je potrebné zvážiť možný prínos oproti riziku poškodenia pečene alebo pankreatitídy u týchto pacientov (pozri časť 4.4).

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

Renálna insuficiencia
U pacientov s renálnou insuficienciou môže byť potrebné dávku znížiť. Keďže monitorovanie plazmatickej koncentrácie môže byť zavádzajúce, dávku prispôsobujeme výsledkom klinického monitorovania (pozri 5.2).

Sodík
Tento liek obsahuje 70 mg sodíka na jednu tabletu s predĺženým uvoľňovaním, čo zodpovedá 3,5% WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok valproátu na iné lieky:

Neuroleptiká, MAO inhibítory, antidepresíva a benzodiazepíny
Valproát môže zosilňovať účinok niektorých psychotropných látok ako sú neuroleptiká, MAO inhibítory, antidepresíva a benzodiazepíny. Odporúča klinické monitorovanie a úprava dávky podľa potreby.

Lítium
Valproát nemá žiadny účinok na hladinu lítia v sére.

Alkohol
Valproát môže zosilniť účinky alkoholu.

Fenobarbital
Valproát zvyšuje plazmatickú koncentráciu fenobarbitalu (v dôsledku inhibície hepatálneho katabolizmu) a môže viesť k sedácii, najmä u detí. Preto sa odporúča klinické monitorovanie počas prvých 15 dní kombinovanej liečby s okamžitým znížením dávky fenobarbitalu, ak dôjde k sedácii a stanovením hladiny fenobarbitalu v plazme, ak je nutné.

Primidon
Valproát zvyšuje hladinu primidónu v plazme a zosilňuje jeho nežiaduce účinky (ako napr. sedatívne), tieto účinky pri dlhodobej liečbe prestanú. Klinické monitorovanie sa odporúča najmä na začiatku kombinovanej liečby s úpravou dávky, ak je potrebné.

Fenytoín
Valproát znižuje celkovú hladinu fenytoínu v plazme. Okrem toho valproát 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 fenytoínu v plazme, musí sa hodnotiť voľná forma.

Karbamazepín
V prípade podávania valproátu s karbamazepínom sa zaznamenala klinická toxicita, pretože valproát môže zosilniť toxický účinok karbamazepínu.
Klinické monitorovanie sa odporúča najmä na začiatku kombinovanej liečby s úpravou dávky, ak je potrebné.

Lamotrigín
Valproát znižuje metabolizmus lamotrigínu a zvyšuje polčas lamotrigínu približne o dvojnásobok. Táto interakcia môže spôsobiť zvýšenú toxicitu lamotrigínu, najmä závažnú kožnú vyrážku. Preto sa odporúča klinické monitorovanie a v prípade potreby úprava dávky (dávka lamotrigínu sa zníži).

Zidovudín
Valproát môže zvýšiť hladinu zidovudínu v plazme až na toxickú.

Felbamát
Kyselina valproová môže znížiť priemerný klírens felbamátu až o 16 %.

Olanzapín
Kyselina valproová môže znížiť plazmatickú koncentráciu olanzapínu.

Rufinamid
Kyselina valproová môže viesť k zvýšeniu plazmatickej hladiny rufinamidu. Toto zvýšenie je nezávislé od koncentrácie kyseliny valproovej. Opatrnosť je potrebná najmä u detí, keďže tento účinok je výraznejší u tejto populácie.

Propofol
Kyselina valproová môže viesť k zvýšeniu krvnej hladiny propofolu. Pri súbežnom podávaní s valproátom je potrebné zvážiť zníženie dávky propofolu.

Nimodipín
U pacientov súbežne liečených valproátom sodným a nimodipínom môže byť expozícia nimodipínu zvýšená o 50%. V prípade hypotenzie má byť preto dávka nimodipínu znížená.

Klozapín
Súbežná liečba valproátom a klozapínom môže zvýšiť riziko neutropénie a myokarditídy vyvolanej klozapínom. Ak je súbežné použitie valproátu s klozapínom nevyhnutné, vyžaduje sa starostlivé sledovanie oboch udalostí.

Účinky iných liekov na valproát

Antiepileptiká
Antiepileptiká indukujúce hepatálne enzýmy (vrátane fenytoínu, fenobarbitalu, karbamazepínu) znižujú hladinu valproátu v sére. V prípade kombinovanej liečby sa dávka musí upraviť na základe sledovania klinickej odpovede a plazmatických hladín.

Na druhej strane, kombinácia felbamátu a valproátu môže zvýšiť koncentráciu valproátu v sére. Je potrebné monitorovať hladinu valproátu v krvi.
Hladiny metabolitov kyseliny valproovej môžu byť zvýšené v prípade súbežného užívania s fenytoínom alebo fenobarbitalom. U pacientov liečených týmito dvoma liekmi sa musia preto starostlivo sledovať príznaky a prejavy hyperamoniémie.

Meflochín
Meflochín urýchľuje metabolizmus valproátu a má konvulzívne účinky. V prípade kombinovanej liečby sa môžu preto vyskytnúť epileptické záchvaty.

Látky silne sa viažuce na bielkoviny
V prípade súbežného použitia valproátu a látok, ktoré sa silne viažu na bielkoviny (napr. kyselina acetylsalicylová), sa môže zvýšiť hladina voľného valproátu v sére.

Vitamín K dependentné antikoagulanciá
Sledovanie protrombínového času sa má vykonávať v prípade súčasného užívania vitamínu K dependentných antikoagulancií.

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

Karbapenémy
Karbapenémy (panipeném, meropeném, imipeném, atď.): Súčasné podávanie kyseliny valproovej a karbapenémov spôsobilo zníženie hladiny kyseliny valproovej v krvi (60-100 % zníženie v priebehu dvoch dní). Z dôvodu rýchleho nástupu a rozsahu tohto poklesu sa súčasné podávanie karbapenémov u pacientov stabilizovaných na kyseline valproovej nepovažuje za zvládnuteľné, a preto sa mu je nutné vyhnúť (pozri časť 4.4). Ak nie je možné vyhnúť sa liečbe týmito antibiotikami, je nutné dôkladne sledovať hladinu valproátu v krvi.

Rifampicín
Rifampicín môže znižovať hladinu valproátu v krvi, čoho dôsledkom je nedostatočný terapeutický účinok. Preto pri súbežnom podávaní valproátu s rifampicínom sa môže vyžadovať úprava dávky valproátu.

Inhibítory proteázy
Inhibítory proteázy ako napríklad lopinavir, ritonavir znižujú pri súbežnej liečbe sérové hladiny valproátu.

Cholestyramín
Cholestyramín môže viesť pri súbežnom podávaní k zníženiu plazmatických hladín valproátu.

Produkty obsahujúce estrogén, vrátane hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej estrogén
Estrogény sú induktormi izoforiem UDP-glukuronozyltransferázy (UGT), ktoré sa podieľajú na glukuronidácii valproátu, a môžu zvýšiť klírens valproátu, čo môže mať za následok zníženie sérovej

koncentrácie valproátu a potenciálne znížiť účinnosť valproátu (pozri časť 4.4). Treba zvážiť sledovanie hladiny valproátu v sére.
Naopak, valproát neindukuje hepatálne enzýmy, takže neznižuje účinok estrogén-progestagénov u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu.

Metamizol
Súbežné užívanie valproátu s metamizolom, induktorom metabolických enzýmov vrátane CYP2B6 a CYP3A4, môže spôsobiť zníženie plazmatickej koncentrácie valproátu s potenciálnym znížením klinickej účinnosti.
Preto sa pri súbežnom užívaní valproátu a metamizolu odporúča opatrnosť; klinická odpoveď a/alebo hladina lieku sa má vhodným spôsobom monitorovať.

Ďalšie interakcie
Súbežné podávanie valproátu a topiramátu alebo acetazolamidu bolo spojené s encefalopatiou a/alebo hyperamoniémiou. Pacienti liečení týmito dvomi liečivami majú byť pozorne monitorovaní na prítomnosť príznakov a symptómov hyperamoniemickej encefalopatie.

Kvetiapín
Súbežné užívanie valproátu a kvetiapínu môže zvýšiť riziko neutropénie/leukopénie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Convulex CR 500 mg sa nemá podávať dievčatám v detskom veku, dospievajúcim dievčatám, ženám vo fertilnom veku a gravidným ženám. Použiť sa smie iba v prípade, ak nie sú účinné alternatívne spôsoby liečby alebo ich pacientka netoleruje. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu. U žien, ktoré plánujú graviditu, sa musí pred počatím vynaložiť všetko úsilie prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu, ak je to možné.

Ženy vo fertilnom veku

Produkty obsahujúce estrogén
Produkty obsahujúce estrogén, vrátane hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej estrogén, môžu zvýšiť klírens valproátu, čo môže mať za následok zníženie koncentrácie valproátu v sére a potenciálne znížiť jeho účinnosť. (pozri časti 4.4 a 4.5).

Gravidita a ženy vo fertilnom veku

Liečba epilepsie
- **Valproát je kontraindikovaný počas tehotenstva, pokiaľ existuje iná vhodná alternatívna liečba.**
- **Valproát je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.3 a 4.4).**

Liečba bipolárnej poruchy
- **Valproát je kontraindikovaný počas tehotenstva.**
- **Valproát je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.3 a 4.4).**

Riziko spojené s epileptickými záchvatmi
Tonicko-klonické záchvaty matky a *status epilepticus* s hypoxiou počas tehotenstva prinášajú mimoriadne riziko smrti pre matku a plod.

Teratogenita a vývojové poruchy pri expozícii *in utero*
U žien, užívanie valproátu samotného alebo aj v kombinácii s inými liekmi je spojené s poruchami u detí po narodení. Dostupné údaje naznačujú, že pri antiepileptickej polyterapii s valproátom je vyššie riziko výskytu kongenitálnych malformácií ako pri užívaní valproátu samotného.

Preukázalo sa, že valproát prechádza placentárnou bariérou u živočíšnych druhov aj u ľudí (pozri časť 5.2).
U zvierat: teratogénne účinky sa preukázali u myší, potkanov a králikov (pozri časť 5.3).

Vrodené malformácie pri expozícii *in utero*
Údaje získané z metaanalýzy (vrátane registrov a kohortových štúdií) ukázali, že 10,73 % detí matiek s epilepsiou, ktoré užívali v priebehu gravidity valproát samotný, majú vrodené poruchy (95 % CI: 8,16 - 13,29). Jedná sa o vyššie riziko závažných malformácií ako u bežnej populácie, u ktorej sa toto riziko pohybuje okolo 2-3 %. Riziko je závislé od dávky, avšak nie je možné stanoviť prahovú dávku, pod ktorou by žiadne riziko neexistovalo.

Dostupné údaje ukazujú zvýšený výskyt menej závažných aj ťažkých malformácií. Medzi najčastejšie typy malformácií patria poruchy neurálnej trubice, dysmorfizmus tváre, rázštep pery a podnebia, kraniostenóza, poruchy srdca, obličiek a urogenitálneho traktu, poruchy končatín (vrátane bilaterálnej aplázie rádia) a viacpočetné anomálie zahŕňajúce rôzne telesné systémy.

Expozícia valproátu in utero môže tiež viesť k poškodeniu sluchu alebo strate sluchu spôsobenej malformáciami uší a/alebo nosa (sekundárny účinok) a/alebo priamou toxicitou na funkciu sluchu. Prípady popisujú jednostrannú aj obojstrannú stratu sluchu alebo problémy so sluchom. Výsledky neboli vo všetkých prípadoch hlásené. Vo väčšine nahlásených prípadov nedošlo k náprave.

Expozícia valproátu *in utero* môže spôsobiť očné malformácie (vrátane kolobómov, mikroftalmu), ktoré boli hlásené v súvislosti s inými kongenitálnymi malformáciami. Tieto očné malformácie môžu mať vplyv na zrak.

Poruchy vývoja nervového systému pri expozícii *in utero*

Údaje naznačujú, že expozícia valproátu *in utero* môže mať nežiaduce účinky na duševný a fyzický vývin exponovaných detí. Zdá sa, že riziko je závislé od dávky, avšak na základe dostupných údajov nemožno stanoviť prahovú dávku, pod ktorou riziko nehrozí. Presné gestačné obdobie tohto rizika je nejasné a možnosť rizika v priebehu celej gravidity nemožno vylúčiť.
Štúdie u detí predškolského veku vystavených valproátu *in utero* ukazujú, že až 30-40 % vykazuje oneskorenie v ranom vývine, ako napr. rozprávanie a neskôr chôdza, znížené intelektuálne schopnosti, slabé jazykové zručnosti (rozprávanie a porozumenie) a problémy s pamäťou.
Inteligenčný kvocient (IQ) meraný u detí v školskom veku (6 rokov), ktoré boli vystavené valproátu *in utero*, bol v priemere o 7-10 bodov nižší ako u detí, ktoré boli vystavené iným antiepileptikám. Hoci pôsobenie ďalších faktorov nemožno vylúčiť, existujú dôkazy, že riziko mentálnej poruchy u detí vystavených valproátu môže byť nezávislé na materskom IQ.
K dispozícii sú iba obmedzené údaje o dlhodobých výsledkoch.
Dostupné údaje naznačujú, že deti vystavené valproátu *in utero* majú zvýšené riziko porúch autistického spektra (približne trojnásobne) a detského autizmu (približne päťnásobne) v porovnaní s bežnou populáciou zahrnutou v štúdii.
Obmedzené údaje naznačujú, že u detí vystavených valproátu *in utero* sa môžu s väčšou pravdepodobnosťou vyvinúť príznaky poruchy pozornosti/hyperaktivity (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder,* ADHD).

Pokiaľ žena plánuje tehotenstvo

Pokiaľ žena s epilepsiou plánuje otehotnieť, musí špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie prehodnotiť liečbu valproátom a zvážiť alternatívne možnosti liečby. Má sa vynaložiť všetko úsilie na prechod na vhodnú alternatívnu liečbu pred počatím a vysadením antikoncepcie (pozri časť 4.6). Ak nie je zmena liečby možná, má žena dostať ďalšie poradenstvo týkajúce sa rizík valproátu pre nenarodené dieťa, ktoré jej dopomôžu k informovanému rozhodnutiu o plánovaní rodiny.

Pokiaľ žena s bipolárnou poruchou plánuje otehotnieť, musí sa poradiť so špecialistom so skúsenosťami s liečbou bipolárnej poruchy a liečba valproátom má byť prerušená a podľa potreby nahradená alternatívnou liečbou v období pred počatím a pred vysadením antikoncepcie.

- Tonicko-klonické záchvaty a *status epilepticus* s hypoxiou matky počas gravidity môžu predstavovať určité riziko smrti pre matku a plod.
- U žien, ktoré plánujú graviditu alebo sú gravidné, sa musí liečba valproátom prehodnotiť.
- U žien, ktoré plánujú graviditu, sa musí pred počatím vynaložiť všetko úsilie prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu, ak je to možné.

Tehotné ženy

Valproát je kontraindikovaný na liečbu bipolárnej poruchy počas tehotenstva. Valproát je kontraindikovaný na liečbu epilepsie počas tehotenstva, pokiaľ existuje vhodná alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.4).

Ak pacientka užívajúca valproát otehotnie, musí byť okamžite odoslaná k lekárovi, ktorý zváži alternatívne možnosti liečby. Počas tehotenstva môžu materské tonicko-klonické záchvaty a *status epilepticus* s hypoxiou predstavovať veľké riziko úmrtia pre matku a nenarodené dieťa.

Pokiaľ tehotná žena, napriek známym rizikám valproátu počas tehotenstva a po dôkladnom zvážení alternatívnej liečby, musí za výnimočných okolností valproát užívať, odporúča sa:
- užívať najnižšiu účinnú dávku a rozdeliť dennú dávku do niekoľkých malých dávok užívaných v priebehu dňa. Použitie liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním môže byť výhodnejšie ako iné liekové formy, aby sa zabránilo vysokým vrcholovým plazmatickým koncentráciám (pozri časť 4.2).

Všetky pacientky, ktoré boli vystavené účinku valproátu počas tehotenstva a taktiež ich partneri musia byť odoslaní k špecialistovi so skúsenosťami v teratológii kvôli zhodnoteniu situácie a poradenstvu ohľadne exponovaného tehotenstva. Musí sa uskutočniť špecializované prenatálne monitorovanie, aby sa zaistil možný výskyt defektov neurálnej trubice alebo iných malformácií. Podávanie kyseliny listovej pred otehotnením môže znížiť riziko defektov neurálnej trubice, ktoré sa môžu vyskytnúť u všetkých tehotenstiev. Dostupné údaje však nenaznačujú, že je podávanie kyseliny listovej prevenciou výskytu vrodených porúch alebo malformácií spôsobených valproátom.

Liečba valproátom sa nesmie ukončiť bez opätovného prehodnotenia pomeru prínosu a rizík liečby valproátom pre pacientku lekárom so skúsenosťami s liečbou epilepsie alebo bipolárnej poruchy.

<u>Riziko u novorodencov</u>
- U novorodencov, ktorých matky užívali valproát počas gravidity, boli hlásené s frekvenciou výskytu veľmi zriedkavo prípady hemoragického syndrómu. Tento hemoragický syndróm súvisí s trombocytopéniou, hypofibrinogenémiou a/alebo znížením ďalších koagulačných faktorov. Taktiež bola hlásená afibrinogémia, ktorá môže byť fatálna. Avšak tento syndróm je potrebné odlíšiť od poklesu faktorov vitamín K vyvolaných fenobarbitalom a enzymatickými induktormi. Preto sa musí u novorodencov vyšetriť počet krvných doštičiek, hladina fibrinogénu v plazme, koagulačné faktory a urobiť koagulačné testy.
- U novorodencov ktorých matky užívali valproát počas tretieho trimestra gravidity, boli hlásené prípady hypoglykémie.
- U novorodencov, ktorých matky užívali valproát počas gravidity, boli hlásené prípady hypotyreózy.
- U novorodencov, ktorých matky užívali valproát počas posledného trimestra gravidity, sa môže vyskytnúť syndróm z vysadenia (ako je najmä nepokoj, podráždenosť, nadmerná vzrušivosť, nervozita, hyperkinéza, tonické poruchy, tras, kŕče a problémy s príjmom potravy).

<u>Muži a možné riziko porúch vývoja nervového systému u detí otcov liečených valproátom v období 3 mesiace pred splodením dieťaťa</u>
Retrospektívna observačná štúdia v 3 severských krajinách naznačuje zvýšené riziko porúch vývoja nervového systému (*neuro-developmental disorders,* NDD) u detí (vo veku od 0 do 11 rokov)

narodených mužom liečeným valproátom v monoterapii v období 3 mesiacov pred splodením dieťaťa v porovnaní s deťmi, ktoré sa narodili mužom liečeným lamotrigínom alebo levetiracetamom v monoterapii, so súhrnným upraveným pomerom rizika (hazard ratio, HR) 1,50 (95 % CI: 1,09-2,07). Upravené kumulatívne riziko NDD sa pohybovalo v rozmedzí 4,0 % až 5,6 % v skupine s valproátom oproti 2,3 % až 3,2 % v skupine tvorenej monoterapiou lamotrigínom/levetiracetamom. Štúdia nebola dostatočne veľká na preskúmanie súvislostí so špecifickými podtypmi NDD a obmedzenia štúdie zahŕňali možné zámeny indikácií a rozdiely v čase následného sledovania medzi skupinami exponovanými liekom. Priemerný čas následného sledovania detí v skupine s valproátom sa pohyboval v rozmedzí 5,0 a 9,2 rokov v porovnaní so 4,8 a 6,6 rokmi u detí v skupine s lamotrigínom/levetiracetamom. Celkovo je možné zvýšené riziko NDD u detí otcov liečených valproátom 3 mesiace pred splodením dieťaťa, no príčinná súvislosť úlohy valproátu nie je potvrdená. Okrem toho štúdia nehodnotila riziko NDD u detí narodených mužom, ktorí ukončili užívanie valproátu na obdobie dlhšie ako 3 mesiace pred splodením dieťaťa (t. j. bola umožnená nová spermatogenéza bez expozície valproátu).

Ako preventívne opatrenie majú ošetrujúci lekári informovať pacientov mužského pohlavia o tomto možnom riziku a prediskutovať potrebu zvážiť používanie účinnej antikoncepcie, a to aj u partnerky, počas užívania valproátu a minimálne 3 mesiace po ukončení liečby (pozri časť 4.4). Pacienti mužského pohlavia nemajú darovať spermie počas liečby a minimálne 3 mesiace po ukončení liečby.

Pacientov mužského pohlavia liečených valproátom má ošetrujúci lekár pravidelne kontrolovať, aby zhodnotil, či je valproát pre daného pacienta najvhodnejšou liečbou. U pacientov mužského pohlavia, ktorí plánujú splodiť dieťa, sa majú zvážiť a prediskutovať vhodné alternatívy liečby. V každom prípade sa majú vyhodnotiť individuálne okolnosti. Podľa potreby sa odporúča poradiť so špecialistom, ktorý má skúsenosti s liečbou epilepsie alebo bipolárnej poruchy.

Dojčenie
Valproát sa vylučuje do materského mlieka s koncentráciou od 1 do 10 % hladiny v sére matky. U dojčených novorodencov/dojčiat liečených žien boli hlásené hematologické poruchy (pozri časť 4.8).
Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť liečbu tabletami Convulex CR 500 mg sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa oproti prínosu liečby pre ženu.

Fertilita
U žien užívajúcich valproát boli hlásené amenorea, polycystické vaječníky a zvýšené hladiny testosterónu (pozri časť 4.8). Podávanie valproátu môže taktiež narušiť fertilitu mužov (pozri časť 4.8). Kazuistiky ukazujú, že poruchy fertility sú po ukončení liečby reverzibilné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti majú byť upozornení na riziko možnej ospalosti najmä v prípade antikonvulzívnej polyterapie alebo terapie kombinovanej s benzodiazepínmi (pozri časť 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce účinky sú rozdelené podľa orgánových tried a na základe frekvencie výskytu sa delia na: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (z dostupných údajov).

Vrodené, familiárne a genetické poruchy
Vrodené malformácie a vývinové poruchy (pozri časti 4.4 a 4.6).

Poruchy pečene a žlčových ciest
Časté: poškodenie pečene (pozri časť 4.4).

Poruchy gastrointestinálneho traktu
Veľmi časté: nauzea.

Časté: vracanie, poruchy ďasien (najmä hyperplázia ďasien), stomatitída, bolesť v hornej oblasti brucha a hnačka sa často vyskytli u niektorých pacientov na začiatku terapie, ale zvyčajne vymizli po niekoľkých dňoch bez prerušenia liečby.
Menej časté: pankreatitída, niekedy až smrteľná (pozri 4.4).

Poruchy metabolizmu a výživy
Časté: hyponatriémia, zvýšenie telesnej hmotnosti*.
* Keďže zvýšenie telesnej hmotnosti je rizikový faktor pre syndróm polycystických vaječníkov, musí sa starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).
Zriedkavé: hyperamoniémia (pozri časť 4.4)*, obezita.
* Môžu sa objaviť prípady izolovanej a stredne ťažkej hyperamoniémie bez zmeny funkcie pečene, čo nemôže byť dôvodom na prerušenie liečby. Vyskytla sa tiež hyperamoniémia združená s neurologickými symptómami. V takýchto prípadoch sú potrebné ďalšie vyšetrenia (pozri časť 4.4).

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)
Zriedkavé: myelodysplastický syndróm.

Poruchy nervového systému
Veľmi časté: tremor.
Časté: extrapyramidálna porucha, stupor*, somnolencia, kŕče*, zhoršenie pamäti, bolesť hlavy, nystagmus
Menej časté: kóma*, encefalopatia*, letargia* (pozri nižšie), reverzibilný parkinsonizmus, ataxia, parestézia, zhoršenie záchvatov (pozri časť 4.4)..
Zriedkavé: prípady reverzibilnej demencie súvisiace s reverzibilnou atrofiou mozgu, kognitívne poruchy, diplopia.
* Stupor a letargia, ktoré niekedy vedú k prechodnej kóme/encefalopatii; sa vyskytli izolované alebo spojené s nárastom kŕčov počas liečby a ich počet klesol po prerušení liečby alebo znížení dávky. Tieto prípady sa častejšie vyskytli počas kombinovanej terapie (najmä s fenobarbitalom alebo topiramátom) alebo po náhlom zvýšení dávky valproátu.

Poruchy krvi a lymfatického systému
Časté: anémia, trombocytopénia.
Menej časté: pancytopénia, leukopénia.
Zriedkavé: zlyhanie kostnej drene, vrátane aplázie červenej zložky kostnej drene, agranulocytóza, makrocytická anémia, makrocytóza.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia
Zriedkavé: zníženie koagulačných faktorov (najmenej jeden), abnormálne koagulačné testy (napr. predĺžený protrombínový čas, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, predĺžený trombínový čas, predĺžené INR) (pozri časti 4.4 a 4.6), biotínová deficiencia/biotinidázová deficiencia.

Vzhľadom na to, že valproát sa vylučuje predovšetkým obličkami čiastočne vo forme ketolátok, môžu u pacientov s diabetom vyjsť falošne pozitívne testy na vylučovanie ketónov.

Poruchy kože a podkožného tkaniva
Časté: precitlivenosť, prechodná a/alebo od dávky závislá alopécia, poruchy nechtov a nechtového lôžka.
Menej časté: angioedém, vyrážka, porucha vlasov (abnormálna štruktúra vlasov, zmena farby vlasov, abnormálny rast vlasov).
Zriedkavé: toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm, multiformný erytém, liekový hypersenzitívny syndróm [*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms* (DRESS) *syndrome*].
Neznáme: hyperpigmentácia.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva
Menej časté: zníženie kostnej denzity, osteopénia, osteoporóza a zlomeniny u pacientov, ktorí sú dlhodobo liečení valproátom. Mechanizmus, ktorým valproát ovplyvňuje kostný metabolizmus, zatiaľ nebol určený.
Zriedkavé: systémový *lupus erythematosus* (pozri časť 4.4), rabdomyolýza (pozri časť 4.4).

Poruchy endokrinného systému
Menej časté: syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH), hyperandrogenizmus (hirzutizmus, virilizmus, akné, alopécia mužského typu a/alebo zvýšená hladina androgénov).
Zriedkavé: hypotyreóza (pozri časť 4.6).

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov
Časté: dysmenorea.
Menej časté: amenorea.
Zriedkavé: mužská neplodnosť, polycystické vaječníky.

Poruchy ciev
Časté: hemorágia (pozri časti 4.4 a 4.6).
Menej časté: vaskulitída.

Poruchy ucha a labyrintu
Časté: hluchota.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:
Menej časté: pleurálny výpotok (eozinofilný).

Poruchy obličiek a močových ciest
Časté: inkontinencia moču
Menej časté: zlyhanie obličiek
Zriedkavé: enuréza, tubulointersticiálna nefritída, reverzibilný Fanconiho syndróm, avšak mechanizmus účinku nie je zatiaľ známy.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania
Menej časté: hypotermia, nezávažný periférny edém.

Psychické poruchy
Časté: stav zmätenosti, halucinácie, agresia*, agitácia*, porucha pozornosti*.
Zriedkavé: abnormálne správanie*, psychomotorická hyperaktivita*, poruchy učenia*.
* Tieto nežiaduce účinky sú pozorované najmä u detskej populácie.

Pediatrická populácia
Bezpečnostný profil valproátu v pediatrickej populácii je porovnateľný s dospelými, niektoré nežiaduce účinky sú však závažnejšie alebo hlavne pozorované u pediatrickej populácie. U dojčiat a malých detí, najmä vo veku do 3 rokov, existuje mimoriadne riziko závažného poškodenia pečene. Malé deti sú tiež osobitne vystavené riziku pankreatitídy. Tieto riziká sa s pribúdajúcim vekom znižujú (pozri časť 4.4). U pediatrickej populácie sa v zásade pozorujú psychiatrické poruchy, ako sú agresia, agitovanosť, poruchy pozornosti, abnormálne správanie, psychomotorická hyperaktivita a poruchy učenia.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie
Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Príznaky masívneho akútneho predávkovania zvyčajne zahŕňajú kómu so svalovou hypotóniou, hyporeflexiou, miózou, poruchami dýchania, metabolickou acidózou, hypotenzia a obehový kolaps/šok. Po závažnom predávkovaní môže nastať smrť, zvyčajne však predávkovanie nevyústi do fatálneho konca.
Symptómy môžu byť rôzne a epileptické záchvaty sa vyskytli pri veľmi vysokých koncentráciách v plazme. Boli zaznamenané prípady intrakraniálnej hypertenzie podmienenej cerebrálnym edémom. Prítomnosť obsahu sodíka v liekových formách valproátu môže viesť v prípade predávkovania k hypernatriémii.
Nemocničná liečba po predávkovaní má byť symptomatická: výplach žalúdka, môže byť prínosný, ak sa uskutoční do 10 - 12 hodín po užití, monitorovanie kardiálnych a respiračných parametrov.
V niektorých izolovaných prípadoch bol úspešne použitý naloxón. V prípade závažného predávkovania sa úspešne použila hemodialýza a hemoperfúzia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, deriváty vyšších alifatických kyselín
ATC kód: N03AG01

Valproát sodný je antikonvulzívum.

Najpravdepodobnejším spôsobom účinku valproátu je zosilnenie inhibičného účinku gamaaminomaslovej kyseliny (GABA) prostredníctvom pôsobenia na ďalšiu syntézu alebo ďalší metabolizmus GABA.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologická dostupnosť valproátu sodného je po perorálnom alebo intravenóznom podaní takmer 100%.

Distribučný objem je obmedzený hlavne na krv a rýchlo sa obmieňajúcu extracelulárnu tekutinu. Koncentrácia kyseliny valproovej v cerebrospinálnom moku sa blíži k hodnotám jej koncentrácie v plazme.
Valproát prechádza cez placentárnu bariéru u zvierat a u ľudí
- U zvierat prechádza valproát placentou do podobnej miery ako u ľudí.
- U ľudí, bola koncentrácia valproátu v pupočnej šnúre u novorodencov pri pôrode hodnotená v niekoľkých publikáciách. Koncentrácia valproátu v sére pupočnej šnúry, ktorá predstavuje koncentráciu valproátu v plode, bola podobná alebo mierne vyššia ako u matiek.

Pri podávaní dojčiacim matkám sa vylučuje do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách (medzi 1 – 10 % celkovej koncentrácie v sére).

Pri perorálnom podávaní sa rovnovážna plazmatická koncentrácia dosiahne pomerne rýchlo - za 3 až 4 dni; pri intravenóznom podaní sa rovnovážna plazmatická koncentrácia dosiahne o niekoľko minút a potom sa udržuje intravenóznou infúziou.

Valproát sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny, táto väzba závisí od dávky a saturácie.

Molekula valproátu môže byť dialyzovaná, ale len voľná forma (približne 10 %) sa vylučuje.

Na rozdiel od iných antiepileptík valproát sodný nezvyšuje svoju vlastnú degradáciu, a ani degradáciu iných látok, napr. estrogénprogestatív. Je to v dôsledku absencie enzým indukujúceho efektu zahŕňajúceho cytochróm P450.

Biologický polčas je cca 8 až 20 hodín. U detí je zvyčajne kratší.

Valproát sodný sa vylučuje najmä močom po metabolizácii konjugáciou s kyselinou glukurónovou a beta-oxidáciou.

Od 10 rokov majú deti a dospievajúci klírens valproátu podobný tým, ktoré sú hlásené u dospelých. U pediatrických pacientov mladších ako 10 rokov sa systémový klírens valproátu mení s vekom. U novorodencov a dojčiat do 2 mesiacov je klírens valproátu znížený v porovnaní s dospelými a je najnižší priamo po narodení. V prehľade odbornej literatúry vykázal polčas valproátu u dojčiat do dvoch mesiacov značnú variabilitu v rozmedzí od 1 do 67 hodín. U detí vo veku 2 - 10 rokov je klírens valproátu o 50 % vyšší ako u dospelých.

Vlastnosti lieku Convulex CR 500 mg:
V porovnaní s filmom obalenými tabletami je Convulex CR 500 mg ako forma s predĺženým uvoľňovaním charakterizovaná pri ekvivalentných dávkach:
- eliminációu obdobia latencie po podaní,
- predĺženou absorpciou,
- podobnou biologickou dostupnosťou,
- koncentrácia celkovej a voľnej formy (C_{max}) je nižšia (zníženie C_{max} o približne 25%, ale hladina je relatívne stabilná v rozmedzí od 4 do 14 hodín po podaní),
- v súvislosti s tým, koncentrácie kyseliny valproovej sú homogénne distribuované počas 24 hodín. Pri dávkovaní dvakrát denne je výchylka kolísania koncentrácií polovičná.
- výraznejšia lineárna závislosť dávky a plazmatickej koncentrácie (celkovej a voľnej).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita a mutagenita

Valproát nemal mutagénny účinok na baktérie ani na bunky myšieho lymfómu *in vitro*, ani neindukoval DNA reparačnú aktivitu v primárnej kultúre hepatocytov u potkanov. Avšak, *in vivo* v teratogénnych dávkach sa dosiahli protichodné výsledky v závislosti od spôsobu podania.

Po perorálnom podaní, prevažná cesta podávania u ľudí, valproát neindukoval chromozomálne aberácie v kostnej dreni potkanov ani nemal dominantne letálny účinok u myší.

Intraperitoneálna injekcia valproátu zvýšila výskyt zlomov DNA a poškodenia chromozómov u hlodavcov.

Navyše, v publikovaných štúdiách bol hlásený vyšší výskyt výmeny sesterských chromatíd u epileptických pacientov vystavených valproátu v porovnaní s neliečenými zdravými jedincami. Avšak, protichodné výsledky boli získané pri porovnávaní údajov epileptických pacientov liečených valproátom s údajmi u neliečených epileptických pacientov. Klinický význam týchto DNA/chromozomálnych nálezov nie je známy.

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií karcinogenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná toxicita
Valproát indukoval teratogénne účinky (malformácie rôznych orgánových systémov) u myší, potkanov a králikov.
Po *in utero* expozícii boli hlásené poruchy správania u prvej generácie potomstva myší a potkanov.
Po akútnej *in utero* expozícii prvej generácie teratogénnym dávkam valproátu boli taktiež pozorované niektoré zmeny správania v 2. generácii, a tieto boli menej výrazné v 3. generácii myší.
Základný mechanizmus a klinický význam týchto zistení nie sú známe.

Štúdie na zvieratách preukázali, že expozícia valproátu *in utero* vedie k morfologickým a funkčným zmenám sluchového systému u potkanov a myší.

V štúdiách toxicity s opakovaným dávkovaním boli u dospelých potkanov a psov, po perorálnom podaní dávok 1250 mg/kg/deň a 150 mg/kg/deň, v uvedenom poradí, hlásené degenerácia/atrofia semenníkov alebo abnormality v spermatogenéze a zníženie hmotnosti semenníkov.
U potkaních mláďat bol pokles hmotnosti semenníkov pozorovaný iba pri dávkach presahujúcich maximálnu tolerovanú dávku (od 240 mg/kg/deň intraperitoneálne alebo intravenózne) a bez súvisiacich histopatologických zmien. Pri tolerovaných dávkach (do 90 mg/kg/deň) neboli pozorované žiadne účinky na samčie reprodukčné orgány. Na základe týchto údajov sa mláďatá nepovažovali za náchylnejšie na testikulárne nálezy ako dospelí jedinci. Relevantnosť testikulárnych nálezov u pediatrickej populácie je neznáma.
V štúdii fertility na potkanoch valproát v dávkach do 350 mg/kg/deň nemenil reprodukčnú schopnosť samcov. Mužská neplodnosť však bola identifikovaná ako nežiaduci účinok u ľudí (pozri časti 4.6 a 4.8).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:
kyselina citrónová, monohydrát
etylcelulóza
amónno-metakrylátový kopolymér (typ B) (obsahuje kyselinu sorbovú)
mastenec
oxid kremičitý, koloidný hydratovaný
stearát horečnatý

Obal tablety:
amónno-metakrylátový kopolymér (typ A & B) (obsahuje kyselinu sorbovú)
mastenec
karmelóza, sodná soľ
oxid titaničitý (E 171)
trietylcitrát
vanilín

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 6 mesiacov pri teplote neprevyšujúcej 25°C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Nádobu uchovávajte dobre uzavretú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Obal:
a) Jantárová sklenená fľaša (hydrolitická rezistencia typu III, Ph.Eur.) s HDPE bielym skrutkovacím poistným uzáverom a s HDPE bielym trhacím pásikom, ďalej zabalené do lepenkovej škatule.
b) HDPE valcová fľaša uzatvorená LDPE poistným vrchnákom, s LDPE trhacím pásikom a LDPE tesniacou vložkou, ďalej zabalené do lepenkovej škatule.

Veľkosť balenia: 50 alebo 100 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

21/0418/10-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 21. júna 2010
Dátum predĺženia registrácie: 20. decembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2026