

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
50 mg/ml sirup

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE LIEKU

1 ml sirupu obsahuje 50 mg kyseliny valproovej.

Pomocné látky so známym účinkom: maltitol a sodík.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Sirup
Vzhľad: číra, bezfarebná až slabo žltá kvapalina.

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

Epileptické syndrómy:

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

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

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.

Epilepsie a bipolárna afektívna porucha (manicko-depresívna)

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).

Pediatrická populácia

Priemerná dávka pre deti:

7,5 – 14 kg	3 – 9 ml	150 – 450 mg
14 – 21 kg	6 – 12 ml	300 – 600 mg
21 – 32 kg	12 – 18 ml	600 – 900 mg

Inštrukcie na používanie dávkovacej striekačky pozri časť 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom.

Denná dávka sa má spravidla rozdeliť 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 časť 5.2).

U pacientov predtým liečených inými liekmi sa má predchádzajúca antiepileptická terapia postupne redukovať.

Spôsob podávania

Počas jedla alebo po jedle.

4.3 Kontraindikácie

Convulex je kontraindikovaný v nasledujúcich situáciách:

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1
- poruchy funkcie pečene (akútna hepatitída, chronická hepatitída, osobná alebo rodinná anamnéza ťažkej hepatitídy, hlavne spôsobenej liekmi, hepatálna porfýria)
- porucha funkcie pankreasu
- 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).

Špeciálna opatrnosť sa vyžaduje v nasledujúcich prípadoch:

- pri anamnéze hepatálnych alebo pankreatických ochorení, alebo abnormalitách kostnej drene
- pri hemoragickej diatéze
- pri renálnej dysfunkcii
- pri vrodených enzýmových 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 časť 4.8).

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 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 rámci), 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*.
- 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.

Lieky obsahujúce estrogén

Súbežné použitie s liekmi 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 liekmi obsahujúcimi estrogén.

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 užíva 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.

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 ľahko 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.

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

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

Náhle vysadenie kyseliny valproovej môže viesť k zvýšeniu frekvencie záchvatov.

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené suicídne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií s antiepileptikami ukázala malé zvýšenie rizika suicídnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika u nátriumvalproátu.

Pacientov je preto potrebné sledovať na príznaky a symptómy suicídnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicídnych myšlienok alebo správania.

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

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 vývoja, 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).

Upozornenie pre diabetikov:

Sirup Convulex obsahuje umelé sladidlá, preto ho môžu užívať aj diabetickí pacienti. Treba však počítať s obsahom karbohydrátov vo výške 0,05 sacharidových jednotiek v 1 ml sirupu. Sirup Convulex obsahuje roztok maltitolu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek.

Tento liek obsahuje 7,6 mg sodíka v 1 ml alebo 38 mg v 5 ml, čo zodpovedá 0,38 % alebo 1,9 % v tomto poradí WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Kyselina valproová vytláča fenytoín, fenobarbital a diazepam z väzby na plazmatickú bielkovinu, čo vedie k zvýšeniu neviazaných hladín týchto látok. Kyselina valproová inhibuje metabolizmus diazepam. Sérové hladiny primidónu sú zvýšené. Účinok etosuximidu sa potencie. Fenytoín, fenobarbital a primidón vedú k zvýšeniu klírensu a k zníženiu plazmatických hladín kyseliny valproovej. Súbežné 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 súbežné podávanie karbapenémov u pacientov stabilizovaných na kyseline valproovej nepovažuje za zvládnutelné, preto je nutné vyhnúť sa mu (pozri časť 4.4).

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 vylučovania tejto látky. Kyselina valproová potencie centrálny tlmivý účinok určitých liekov (napr. barbiturátov, primidónu, neuroleptík a antidepresív) a alkoholu.

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

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.

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.

Lieky 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.

Účinky kyseliny valproovej na laboratórne parametre:

Kyselina valproová sa čiastočne vylučuje do moču ako ketometabolit, 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 vytlačaniu tyreoidálnych hormónov z ich väzby na bielkovinu a k ich rýchlejšej metabolizácii, takže tyreoidálne funkčné testy môžu nesprávne viesť k podozreniu na hypothyreoidizmus.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Valproát je kontraindikovaný na liečbu bipolárnej poruchy počas tehotenstva. Valproát je kontraindikovaný na liečbu epilepsie počas tehotenstva, pokiaľ existuje iná alternatívna liečba epilepsie. Valproát je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.3 a 4.4).

Teratogenetita a účinky na vývoj

Užívanie valproátu samotného alebo 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.

Kongenitálne malformácie

Údaje získané z metaanalýzy (vrátane registrov a kohortových štúdií) ukázali, že 10,73% detí žien 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 zahrňujúce 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.

Vývojové poruchy

Údaje naznačujú, že expozícia valproátu *in utero* môže mať nežiaduce účinky na duševný a fyzický vývoj 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 rannom vývoji, ako napr. rozprávanie a neskôr chôdza, znížené intelektuálne schopnosti, slabé jazykové zručnosti, ako napr. 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 od materského 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 štúdiu.

Obmedzené údaje naznačujú, že u detí vystavených valproátu *in utero* sa môžu s väčšou pravdepodobnosťou vyvinúť príznaky poruchy pozornosti/hyperaktivity (ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disorder).

Ženy vo fertilnom veku

Lieky obsahujúce estrogén

Lieky 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).

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.

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.

Z dostupných údajov sa predpokladá, že na liečbu gravidných pacientok sa má uprednostniť protikrčová monoterapia. Dávkovanie sa musí pred počatím prehodnotiť a použiť sa má najnižšia účinná dávka, v rozdelených dávkach, keďže abnormálne výsledky počas gravidity majú sklon sa spájať s vyšším celkovým denným dávkovaním a veľkosťou jednotlivéj dávky. Incidencia poškodení neurálnej trubice stúpa so zvyšujúcim sa dávkovaním, najmä pri dávkovaní nad 1000 mg denne. Podávanie v niekoľkých rozdelených dávkach počas dňa a použitie formy s predĺženým uvoľňovaním je vhodnejšie a zabráni sa tak vysokým vrcholovým plazmatickým hladinám.

Účinná antiepileptická liečba valproátom nemá byť počas gravidity prerušená bez posúdenia prínosu a rizík lekárom so skúsenosťami s liečbou epilepsie a bipolárnej afektívnej poruchy. Avšak je potrebné špeciálne prenatálne sledovanie, aby sa zachytili prvé známky možného poškodenia neurálnej trubice alebo iných malformácií. Gravidity majú byť starostlivo vyšetrené ultrazvukom a ďalšími vhodnými metódami (pozri časť 4.4).

Riziko u novorodencov

- U novorodencov, ktorých matky užívali valproát počas gravidity, boli hlásené s frekvenciou výskytu veľmi zriedkavo prípady hemoragického syndrómu. Tento hemoragický syndróm súvisí s trombocytopéniou, hypofibrinogéniou a/alebo znížením ďalších koagulačných faktorov. Taktiež bola hlásená afibrinogénia, ktorá môže byť fatálna. Avšak tento syndróm je potrebné odlišiť 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 poruchy kŕmenia).

Dojčenie

Valproát sa vylučuje do materského mlieka s koncentráciou v rozmedzí 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/prerušiť liečbu sirupom Convulex 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 u mužov (pozri časť 4.8). Kazuistiky ukazujú, že poruchy fertility sú po ukončení liečby reverzibilné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Sirup Convulex má vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Reaktivita môže byť natoľko porušená, hlavne v kombinácii s alkoholom a na začiatku liečby, že je zmenená spôsobilosť pacienta viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje. Konzumácii alkoholu sa treba vyhýbať.

4.8 Nežiaduce účinky

Vo všeobecnosti sa sirup Convulex dobre toleruje. Nežiaduce účinky sa vyskytujú len v zriedkavých prípadoch a sú častejšie pri plazmatických hladinách nad 100 mg/l a keď sa sirup Convulex užíva v kombinovanej liečbe.

Klasifikácia frekvencií nežiaducich účinkov je rozdelená nasledovne:

Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Vzhľadom na nekompletnosť údajov, nemôžu byť frekvencie určené pre všetky nežiaduce účinky.

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Časté: nauzea, vracanie a anorexia sa vyskytujú prevažne na začiatku liečby a vymiznú pri prispôbení dávky a pri užívaní počas jedla alebo po jedle. Bola hlásená zvýšená chuť do jedla, prírastok na hmotnosti, bolesť žalúdka, kŕče v žalúdku, hnačka a obštipácia.

Poruchy nervového systému:

Zriedkavé: útlm, závrat, bolesť hlavy, depresívne stavy, agresia, mimovoľné pohyby, hyperaktivita, tonické kŕče, ataxia, poruchy koordinácie, tremor, asterixis, dysartria, diplopia. V ojedinelých prípadoch boli niekoľko dní po dosiahnutí terapeutickej plazmatickej hladiny pozorované stavy zmätenosti, stupor a kóma; v týchto prípadoch je predpoklad, že ide o paradoxný účinok u pacientov s predchádzajúcimi psychickými poruchami.

Bol opísaný aj výskyt syndrómu podobného Reyovmu.

Poruchy oka:

Nystagmus a diplopia.

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Hlásené hematologické zmeny zahŕňajú trombocytopéniu, útlm agregácie trombocytov, neutropéniu, lymfocytózu, hypofibrinogéniu a v extrémne zriedkavých prípadoch aj anémiu a útlm kostnej drene.

Poruchy metabolizmu a výživy:

Bola hlásená hyperamonémia, vzostup hladín sérového glycínu a pokles hladín karnitínu.

Zriedkavo bola hlásená obezita.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Často boli hlásené poruchy nechtu a nechťového lôžka.

Alergické kožné reakcie sa objavujú veľmi zriedkavo. Boli pozorované jednotlivé prípady petechiálneho krvácania, sklonu k tvoreniu hematómov a prechodnej straty vlasov.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

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, dávenie, 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.

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Riziko rozvoja fatálnej hepatotoxicity bolo značne zvýšené u detí mladších ako 2 roky, ktoré dostali kombinovanú antiepileptickú terapiu alebo mali vrodené metabolické poruchy, ťažké záchvaty a boli mentálne retardované alebo u detí s organickými mozgovými léziami.

Veľmi zriedkavo boli zaznamenané i prípady ochorenia pankreasu (akútna pankreatitída) s vysokými hladinami plazmatických amyláz a lipáz a podobnými ťažkosťami.

Poruchy ciev:

Môžu sa objaviť edémy.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

Zriedkavo poruchy menštruácie a galaktorea.

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté: inkontinencia moču

Kongenitálne, familiárne a genetické poruchy

Vrodené malformácie a vývojové poruchy (pozri časti 4.4 a 4.6).

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

Akútne predávkovanie vedie ku kóme spojenej s hyporeflexiou a areflexiou a s centrálnym respiračným útlmom.

Ako liečbu možno skúsiť výplach žalúdka, podávanie aktívneho uhlia a zavedenie hemoperfúzie. Respirátor sa má použiť len v podmienkach intenzívnej starostlivosti. Úspešne bol použitý naloxón ako antidotum.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, deriváty vyšších alifatických kyselín

ATC kód: N03AG01

Kyselina valproová je nasýtená jednoducho rozvetvená mastná kyselina, čím sa odlišuje štruktúrou od ostatných cyklických antiepileptických liekov. Farmakologický účinok kyseliny valproovej je pravdepodobne spôsobený jej pôsobením na metabolizmus kyseliny gammaaminomaslovej (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 tlmí pre- a postsynaptické výboje, a tým zabraňuje šíreniu záchvatovej aktivity. Psychotropná aktivita kyseliny valproovej vedie k lepšej vizuomotorickej koordinácii a zvýšenej koncentrácii.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Účinná dávka sa resorbuje v gastrointestinálnom trakte. Vrchol plazmatických hladín sa dosahuje 1 - 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 µmol/l).

80 - 95 % kyseliny valproovej sa viaže na plazmatické proteíny.

Koncentrácie kyseliny valproovej v likvore dobre korelujú s voľným podielom účinnej látky v plazme. Len 1 - 3 % podanej dávky sa vylúčia 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.

Pre svoju príjemnú chuť sa sirup Convulex používa hlavne na liečbu malých detí.

Sirup Convulex obsahuje roztok maltitolu, náhradu cukru, ktorý nie je odbúravateľný na kyseliny cukru kyselinotvornými baktériami a preto nemôže podporné pôsobiť na zubný kaz.

Od 10 rokov majú deti a dospelávajúci 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.

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 skeletu u mláďat myši 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 myši boli negatívne. Dlhodobé štúdie kancerogenity sa robili u potkanov a myši. Potkaní samci, ktorí dostávali extrémne vysoké dávky, mali zvýšený výskyt subkutánných fibrosarkómov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

hydroxid sodný
roztok maltitolu (800 mg/ml, ako náhrada cukru)
metylparabén (1,0 mg/ml)
propylparabén (0,4 mg/ml)
sodná soľ sacharínu (1,0 mg/ml)
cyklamát sodný (3,0 mg/ml)
chlorid sodný
malinová príchuť
broskyňová príchuť
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

5 rokov

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 6 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

Uchovávať v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z hnedého skla, polyetylénový dávkovač (kalibrácia v mg a ml) s polystyrénovým piestom.

Veľkosť balenia: 100 ml alebo 300 ml

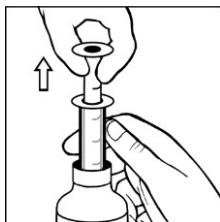
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

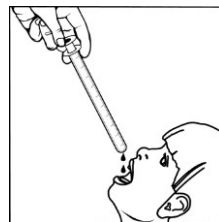
Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.



1. Zatláčte piest na doraz do striekačky a vložte striekačku do fľaše.



2. Vytiahnite piest smerom hore, kým nedosiahnete značku predpísaného množstva lieku (dávkovanie je vyznačené v ml aj v mg). Zopakujte procedúru ak je nutné, kým dosiahnete celkové požadované množstvo sirupu.



3. Stlačením piestu dole aplikujte predpísané množstvo priamo do úst dieťaťa alebo použite lyžicu alebo pohár. Uistite sa, že celá predpísaná dávka bola podaná.



4. Po každom použití uzavrite fľašu a dôkladne očistite striekačku vodou. Skladujte fľašu aj striekačku v originálnom vonkajšom obale lieku.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
8502 Lannach
Rakúsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

21/0037/82 - S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 1. júla 1982

Dátum predĺženia registrácie: 20. januára 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2022