

## 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 150 mg mäkké kapsuly  
Convulex 300 mg mäkké kapsuly  
Convulex 500 mg mäkké kapsuly

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Convulex 150 mg mäkké kapsuly  
Každá mäkká kapsula obsahuje 150 mg kyseliny valproovej.

Convulex 300 mg mäkké kapsuly  
Každá mäkká kapsula obsahuje 300 mg kyseliny valproovej.

Convulex 500 mg mäkké kapsuly  
Každá mäkká kapsula obsahuje 500 mg kyseliny valproovej.

Pomocná látka so známym účinkom: sorbitol

Convulex 150 mg mäkké kapsuly obsahuje 4,7 mg sorbitolu v každej kapsule.  
Convulex 300 mg mäkké kapsuly obsahuje 7,7 mg sorbitolu v každej kapsule.  
Convulex 500 mg mäkké kapsuly obsahuje 12,7 mg sorbitolu v každej kapsule.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná kapsula, mäkká

Convulex 150 mg mäkké kapsuly  
Želatinová kapsula s gastrorezistentným pot'ahom, staroružovej farby, oválna.

Convulex 300 mg mäkké kapsuly  
Želatinová kapsula s gastrorezistentným pot'ahom, staroružovej farby, oválna.

Convulex 500 mg mäkké kapsuly  
Želatinová kapsula s gastrorezistentným pot'ahom, staroružovej farby, podlhovastá.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Epilepsie:

- Primárne generalizované záchvaty a generalizované epilepsie

Typy záchvatov:

- absencie
- myoklonické záchvaty

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

Epileptické syndrómy:

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

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

#### Bipolárna afektívna porucha (manicko-depresívna):

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

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

### Dávkovanie

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

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

U pacientov, ktorí užívajú iné antiepileptiká, má byť náhrada Convulex kapsulami postupná, optimálna dávka sa dosahuje o 2 týždne a predchádzajúci liek sa postupne obmedzí až vysadí. Ak je nevyhnutná kombinácia s inými antiepileptikami, má sa uskutočniť postupne (pozri časť 4.5 Liekové a iné interakcie).

### 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).

#### 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).

### Epilepsie:

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

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

*Convulex 150 mg mäkké kapsuly*

| Telesná hmotnosť | Priemerná dávka pre deti |
|------------------|--------------------------|
| 7,5 - 14 kg      | 1 - 3 kapsuly            |
| 14 - 21 kg       | 2 - 4 kapsuly            |
| 21 - 32 kg       | 4 - 6 kapsúl             |

*Convulex 300 mg mäkké kapsuly*

| Telesná hmotnosť | Priemerná dávka pre deti |
|------------------|--------------------------|
| 14 - 21 kg       | 1 - 2 kapsuly            |
| 21 - 32 kg       | 2 - 3 kapsuly            |
| 32 - 50 kg       | 3 - 5 kapsúl             |

*Convulex 500 mg mäkké kapsuly*

Convulex 500 mg mäkké kapsuly sú vhodné na užívanie pre pacientov už nastavených na kyselinu valproovú, ktorí potrebujú vysoké dávkovanie, ako aj pre večerné dávkovanie tak, že terapeutické hladiny môžu byť udržiavané do rána.

| Telesná hmotnosť | Priemerná dávka pre dospelých a dospievajúcich |
|------------------|------------------------------------------------|
| 32 - 50 kg       | 1 - 3 kapsuly                                  |
| 50 - 90 kg       | 3 - 5 kapsúl                                   |

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 Farmakokinetické vlastnosti).

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

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

*Convulex 150 mg mäkké kapsuly*

Odporúčané začiatkové dávkovanie je 4 – 6 kapsúl (600 – 900 mg) denne, rozdelené do niekoľkých dávok. Silne agitovaní pacienti môžu dostávať do 10 kapsúl (1500 mg) na deň. Postupné zvýšenie dávky sa má uskutočniť v intervale 2 až 4 dní súčasne s monitorovaním plazmatických hladín (obvyklý terapeutický rozsah: medzi 50 a 125 mg/l), kým sa nepozoruje klinické zlepšenie alebo vedľajšie účinky.

Pre vyššie dávkovanie sú k dispozícii tiež Convulex 300 mg mäkké kapsuly a Convulex 500 mg mäkké kapsuly.

*Convulex 300 mg mäkké kapsuly*

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

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

*Convulex 500 mg mäkké kapsuly*

Odporúčané začiatkové dávkovanie je 1 – 2 kapsuly (500 - 1000 mg) denne, rozdelené do niekoľkých dávok. Silne agitovaní pacienti môžu dostávať do 3 kapsúl (1500 mg) na deň. Postupné zvýšenie dávky sa má uskutočniť v intervale 2 až 4 dní súčasne s monitorovaním plazmatických hladín (obvyklý terapeutický rozsah: medzi 50 a 125 mg/l), kým sa nepozoruje klinické zlepšenie alebo vedľajšie účinky.

Pre nižšie dávkovanie a na začiatku terapie sú k dispozícii Convulex 150 mg mäkké kapsuly a Convulex 300 mg mäkké kapsuly.

### *Pediatrická populácia*

Účinnosť Convulexu 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.

### Spôsob podávania:

Kapsuly treba užiť vcelku, nerozhryznuté s tekutinou počas jedla alebo po jedle (perorálne použitie).

## **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)
- poruchy funkcie pankreasu

Valproát je kontraindikovaný u pacientov so známymi mitochondriálnymi poruchami zapríčinenými mutáciou jadrového génu kódujúceho mitochondriálny enzým polymerázu  $\gamma$  (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 na zabránenie 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.
- Výnimočne sa vyskytlo ťažké poškodenie pečene, končiace niekedy až fatálne:
- pri hemoragickej diatéze
- pri renálnej dysfunkcii
- pri vrodených enzýmových poruchách
- pri degeneratívnych poruchách
- pri ťažkých typoch epileptických záchvatov
- u mentálne retardovaných detí
- pri organických poškodeniach mozgu
- u detí mladších ako 2 roky (lebo sú zvlášť citlivé na poškodenie pečene; pozri časť 4.8 Nežiaduce účinky).

## **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 zaistujúce 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 svojim 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 svojim 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.

#### 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 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 ošetrojúci 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 ošetrojúci 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.

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

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

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

- nešpecifické symptómy, zvyčajne s náhlym začiatkom ako asténia, anorexia, letargia, ospalosť, ktoré sú niekedy spojené s opakovaným vracaním a bolesťou brucha,
- u pacientov s epilepsiou, opakovanie záchvatov.

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.

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 alkalickéj fosfatázy alebo bilirubínu v sére, prvé príznaky toxickéj 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.

#### 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.

U pacientov s renálnou insuficienciou môže byť potrebné dávku znížiť. Keďže monitorovanie plazmatickej koncentrácie môže skresľovať výsledky, dávka sa má upraviť na základe klinického monitorovania (pozri časť 5.2 Farmakokinetické vlastnosti).

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

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

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

Náhle vysadenie kyseliny valproovej môže viesť k zvýšeniu frekvencie záchvatov.

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

Podobne ako u iných 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 biologické vyšetrenie (vrátane protrombínového času), v prípade potreby je možné dávku upraviť a testy urobiť znova.

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

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

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

Výnimočne sa počas liečby Convulex kapsulami zaznamenali poruchy imunity. Je potrebné zvážiť účinok lieku proti možnému riziku u pacientov s lupus erythematosus.

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 kyseliny valproovej.

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.

Súčasné užívanie kyseliny valproovej/valproátu sodného a karbapenémov sa neodporúča (pozri časť 4.5 Liekové a iné interakcie).

#### 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  $\gamma$  (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 senzomotorickej 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).

#### **Tento liek obsahuje sorbitol**

Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave. Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

#### 4.5 Liekové a iné interakcie

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

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

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

##### **Fenobarbital**

Kyselina valproová môže vytláčať fenobarbital z väzby na plazmatickú bielkovinu, čo vedie k zvýšeniu neviazanej hladiny tejto látky (v dôsledku inhibície hepatálneho katabolizmu) zvyšuje plazmatickú koncentráciu fenobarbitalu a môže viesť k 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.

##### **Primidón**

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

##### **Fenytoín**

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

##### **Karbamazepín**

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 zvládateľné, preto je nutné vyhnúť sa mu (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

##### **Lamotrigín**

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

##### **Zidovudín**

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

##### **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 kyselinu valproovú

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

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

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

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

Sledovanie protrombínového času sa má robiť v prípade súbežného užívania **vitamín K dependentných antikoagulancií**.

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

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

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

Kyselina valproová potencie centrálnu tlmivú účinok 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 mení 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.

### **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 hypotyreoidizmus.

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

### **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).**

#### Teratogenita a vývojové poruchy pri expozícii *in utero*

U zvierat boli teratogénne účinky preukázané (u myší, potkanov a králikov). Existujú experimentálne dôkazy na zvieratách, že vysoké plazmatické hladiny a veľkosť jednotlivých dávky sú spojené s defektmi neurálnej trubice.

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.

#### Kongenitálne 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.

#### Poruchy vývoja nervového systému pri expozícii *in utero*

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 ranom vývoji, ako napr. rozprávanie a neskôr chôdza, znížené intelektuálne schopnosti, slabé jazykové zručnosti (rozprávanie a porozumenie) a problémy s pamäťou.

Inteligentný 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 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 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.

#### 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 jednotlivej 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).

Indikácia „manické epizódy pri bipolárnej afektívnej poruche“

Tento liek nemá byť používaný počas gravidity a u žien v plodnom veku, pokiaľ to nie je nevyhnutne potrebné (teda v situáciách, že iná liečba je neúčinná alebo nie je tolerovaná). Ženy v plodnom veku majú počas liečby používať účinnú antikoncepciu.

#### 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 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, krče a poruchy kŕmenia).

#### Muži a možné riziko porúch vývoja nervového systému u detí otcov liečených valproátom v období 3 mesiacov pred splodením dieťaťa

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 zámery 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 spermatogéza bez expozície valproátu).

Ako preventívne opatrenie majú ošetrojúci 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 ošetrojúci lekár pravidelne kontrolovať, aby zhodnotil, či je valproát pre daného pacienta najvhodnejšou liečbou. U pacientov mužského pohlavia, ktorí plánujú splodiť dieťa, sa majú zväžiť 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 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 Convulex kapsulami 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

Convulex kapsuly majú 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 Convulex kapsuly dobre tolerujú. Nežiaduce účinky sa vyskytujú len v zriedkavých prípadoch a sú častejšie pri plazmatických hladinách nad 100 mg/l a pri užívaní Convulex kapsúl 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

Najčastejšie zaznamenané nežiaduce účinky súvisia s gastrointestinálnym systémom. Nauzea, vracanie a anorexia sa vyskytujú prevažne na začiatku liečby a vymiznú pri prispôbení dávky a pri užívaní počas jedla alebo po jedle. Bola hlásená zvýšená chuť do jedla, prírastok hmotnosti, bolesť žalúdka, kŕče v žalúdku, hnačka a obštipácia.

#### Poruchy nervového systému

Často sa vyskytli prechodné a/alebo od dávky závislé nežiaduce účinky: jemný posturálny tremor a somnolencia.

*Zriedkavé:* útlm, závrat, bolesť hlavy, depresívne stavy, agresia, mimovoľné pohyby, hyperaktivita, tonické kŕče, ataxia, poruchy koordinácie, 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.

Vyskytli sa izolovane alebo boli sprevádzané častými záchvatmi počas liečby a k zníženiu došlo po prerušení liečby alebo znížení dávky.

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

*Veľmi zriedkavé:* vyskytli sa prípady reverzibilnej demencie spojenej s reverzibilnou cerebrálnou atrofiou. Zaznamenal sa izolovaný reverzibilný parkinsonizmus.

Bol opísaný aj výskyt syndrómu podobného Reyovmu.

#### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

*Menej časté:* pleurálny výpotok (eozinofilný).

#### Poruchy oka

Nystagmus a diplopia.

#### Poruchy krvi a lymfatického systému

Boli hlásené hematologické zmeny zahŕňajúce trombocytopéniu, útlm agregácie trombocytov (druhá fáza), neutropéniu, lymfocytózu, hypofibrinogéniu alebo predĺženie času krvácania, zvyčajne bez iných klinických príznakov a v zriedkavých prípadoch aj anémiu, leukocytopéniu alebo pancytopéniu (útlm kostnej drene).

#### Poruchy metabolizmu a výživy

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

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

Zriedkavo bola hlásená obezita.

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Často boli hlásené poruchy nechty a nechťového lôžka.

Alergické kožné reakcie (exantém) sa objavujú veľmi zriedkavo. Vo výnimočných prípadoch sa môže vyskytnúť toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém. Boli pozorované jednotlivé prípady petechiálneho krvácania a sklonu k tvoreniu hematómov. Môže sa vyskytnúť vypadávanie vlasov reverzibilné ako aj ireverzibilné, avšak príčiny a účinky vo vzťahu ku kyseline valproovej neboli dokázané.

Hyperpigmentácia bola hlásená s neznámou frekvenciou.

#### Poruchy obličiek a močových ciest

*Časté:* inkontinencia moču

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

#### Laboratórne a funkčné vyšetrenia

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

#### Poruchy pečene a žlčových ciest

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

Riziko rozvoja fatálnej hepatotoxicity je výrazne zvýšené u detí mladších ako 2 roky ktoré sú liečené kombinovanou antiepileptickou terapiou, alebo majú vrodené metabolické poruchy, ťažké záchvaty a sú 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, niekedy až smrteľné.

#### Poruchy ciev

Vyskytli sa prípady vaskulitídy.  
Môžu sa objaviť edémy.

#### Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Zriedkavo poruchy menštruácie (amenorea alebo nepravidelné krvácanie) a galaktorea.

#### 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, svalovou hypotóniou, miózou a s centrálnym respiračným útlmom.

Symptómy môžu byť rôzne a záchvaty sa vyskytli pri veľmi vysokých koncentráciách v plazme.

Zaznamenali sa prípady intrakraniálnej hypertenzie podmienenej cerebrálnym edémom.

Ako liečbu možno skúsiť výplach žalúdka (mal by sa uskutočniť do 10 - 12 hodín po užití), podávanie aktívneho uhlia a zavedenie hemoperfúzie, monitorovanie kardiálnych a respiračných parametrov.

Respirátor sa má použiť len v podmienkach intenzívnej starostlivosti. Úspešne bol použitý naloxon ako antidotum.

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

## **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. Dobrá účinnosť a rýchla aktivita kyseliny valproovej pri liečbe akútnych manických epizód u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou (manicko-depresívnou) sa demonštrovali v rade placebom kontrolovaných klinických štúdií. Účinnosť kyseliny valproovej pri dlhodobej liečbe mánie (viac ako 3 týždne) sa zatiaľ neskúmala v klinickom skúšaní.

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

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### *Absorpcia*

Liečivo sa uvoľňuje z kapsúl rezistentných na žalúdočnú šťavu len v tenkom čreve a tu sa absorbuje. Biologická dostupnosť kyseliny valproovej je pri perorálnom alebo intravenóznom podaní takmer 100%.

### *Distribúcia*

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

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

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

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

### *Metabolizmus*

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

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

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

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

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.

## 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 spermatogenezu 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 subkutánnych fibrosarkómov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

sorbitol 83 %, nekryštalizujúci roztok  
glycerol 85 %  
želatína  
oxid titaničitý (E 171)  
oxid železitý červený (E172)  
kyselina chlorovodíková  
kyselina metakrylová s etylakrylátom 1 : 1 30 % disperzia kopolyméru  
triethylcitrát  
makrogol 6000  
glycerol-monostearát 45-55 typ II.

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov.

### **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**

**Convulex 150 mg mäkké kapsuly**  
Al/PVC/PVDC blister alebo Al/PVC blister.  
Veľkosť balenia: 100 mäkkých kapsúl

**Convulex 300 mg mäkké kapsuly**  
Al/PVC/PVDC blister alebo Al/PVC blister.  
Veľkosť balenia: 100 mäkkých kapsúl

**Convulex 500 mg mäkké kapsuly**  
Al/PVC/PVDC blister alebo Al/PVC blister.  
Veľkosť balenia: 100 mäkkých kapsúl

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Rakúsko

**8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Convulex 150 mg mäkké kapsuly: 21/0032/77-S

Convulex 300 mg mäkké kapsuly: 21/0481/13-S

Convulex 500 mg mäkké kapsuly: 21/0482/13-S

**9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18.augusta 1977

Dátum posledného predĺženia registrácie: 24.apríla 2007

**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

03/2025