

## 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 300 mg/ml kvapky  
perorálne roztokové kvapky

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml obsahuje 300 mg kyseliny valproovej.

Pomocné látky so známym účinkom: Tento liek obsahuje približne 42,9 mg sodíka na 1 ml roztoku, čo zodpovedá približne 2,15 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálne roztokové kvapky  
Bezfarebný perorálny roztok.

### 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

### 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).

#### Dávkovanie

##### Epilepsia:

Denná dávka má byť spravidla rozdelená do niekoľkých dávok. Pri monoterapii nátriumvalproátom môže byť celková denná dávka tiež podaná raz denne - večer (do maximálnej dávky 15 mg/kg telesnej hmotnosti/deň).

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 epileptických záchvatov alebo pri podozrení na nežiaduce účinky využíva sa stanovenie plazmatickej koncentrácie kyseliny valproovej.

#### **Monoterapia**

##### *Dospelí*

Najprv sa denne podáva 600 mg (5 – 10 mg/kg telesnej hmotnosti), postupne sa táto dávka zvyšuje o 5 – 10 mg/kg v 3 – 7 denných intervaloch až do chvíle, keď pacient netrpí epileptickými záchvatmi. Platí všeobecne pri dennom dávkovaní v rozmedzí 1000 mg – 2000 mg (20 – 30 mg/kg telesnej hmotnosti). V prípade, že nie je dosiahnutý uspokojivý výsledok obmedzenia epileptických záchvatov pri tomto dávkovaní, môže sa denná dávka zvýšiť na 2500 mg.

##### *Pediatrická populácia*

Najprv sa denne podáva 10 – 20 mg / kg telesnej hmotnosti. Postupne sa dávka zvyšuje o 5 – 10 mg / kg v 3 – 7 denných intervaloch až do chvíle, keď pacient netrpí epileptickými záchvatmi. Platí všeobecne pri dennom dávkovaní 20 – 30 mg/kg telesnej hmotnosti (pozri orientačnú tabuľku dávkovania). V prípade, že nie je dosiahnutý uspokojivý výsledok obmedzenia epileptických záchvatov pri tomto dávkovaní, môže sa denná dávka zvýšiť na 35 mg / kg telesnej hmotnosti. V individuálnych prípadoch môžu byť denne potrebné dávky vyššie ako 40 mg / kg telesnej hmotnosti.

V prípade detského pacienta, ktorý denne potrebuje dávky presahujúce 40 mg / kg telesnej hmotnosti, je nutná pravidelná kontrola klinických chemických a hematologických parametrov.

Deti nad 20 kg telesnej hmotnosti: odporúčaná začiatková dávka je 300 mg / deň.

##### *Starší pacienti*

Farmakokinetika valproátu môže byť zmenená u starších pacientov. Dávka sa má stanoviť podľa kontroly epileptických záchvatov (pozri tiež časť 5.2).

*Pre valproát sú odporúčané nasledovné denné dávky:*

| Vek                                  | Telesná hmotnosť  | Priemerná denná dávka |               |
|--------------------------------------|-------------------|-----------------------|---------------|
|                                      |                   | mg/deň                | ml/deň        |
|                                      | (kg)              |                       |               |
| 3 - 6 mesiacov                       | cca. 5,5 – 7,5 kg | 150                   | 0,5 ml        |
| 6 - 12 mesiacov                      | cca. 7,5 - 10 kg  | 150 - 300             | 0,5-1 ml      |
| 1 - 3 roky                           | cca. 10 - 15 kg   | 300 - 450             | 1-1,5 ml      |
| 3 - 6 rokov                          | cca. 15 - 20 kg   | 450 - 600             | 1,5-2 ml      |
| 7 - 11 rokov                         | cca. 20 - 40 kg   | 600 - 1200            | 2-4 ml        |
| 12 - 17 rokov                        | cca. 40 - 60 kg   | 1000 - 1500           | cca. 3,5-5 ml |
| Dospelí (vrátane starších pacientov) | ≥. 60 kg          | 1200 - 2100           | 4-7 ml        |

*Pacienti s renálnou insuficienciou a/alebo dysfunkciou obličiek*

Môže byť potrebné dávku znížiť. Keďže monitorovanie plazmatickej koncentrácie môže skresľovať výsledky, dávka sa má upraviť na základe klinického monitorovania (pozri tiež časť 5.2).

### **Kombinovaná liečba**

Pri začatí liečby Convulex kvapkami u pacientov, ktorí užívajú iné antikonvulzíva, je potrebné postupne znižovať ich dávkovanie. Začiatok liečby Convulex kvapkami má byť postupný. Cieľovú dávku treba dosiahnuť po približne 2 týždňoch. V prípade, že sa Convulex kvapky používajú v kombinácii s inými antikonvulzívami, ktoré vyvolávajú aktivitu pečenných enzýmov (napr. fenytoín, fenobarbital alebo karbamazepín), môže byť nevyhnutné zvýšiť dennú dávku o 5 – 10 mg/kg telesnej hmotnosti.

Keď sú odstránené uvedené enzymatické vyvolávače, je možné zachovať zodpovedajúcu kontrolu nad epileptickými záchvatmi pri zníženej dávke Convulex roztoku. V prípade, že sa súbežne podávajú barbituráty a hlavne, ak dôjde k zaznamenaniu ich ukladania (najmä u detí), je potrebné znížiť dávku barbiturátov.

*Bipolárna afektívna porucha: (len dospelí pacienti)*

Liečba akútnych príznakov: Odporúčané začiatkové dávkovanie je 600 - 900 mg denne, rozdelené do niekoľkých dávok. Silne agitovaní pacienti môžu dostávať do 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.

Prevenia opakujúcich sa epizód: bežné denné dávky sú medzi 1000 a 2000 mg.

Pre vyššie dávkovanie sú k dispozícii tiež Convulex 500 mg 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

Kvapky treba podávať zriedené s polovicou pohára vody, počas jedla alebo po jedle.

Balenie obsahuje striekačku, ktorá umožňuje presné dávkovanie.

### **4.3 Kontraindikácie**

Convulex je kontraindikovaný v nasledujúcich situáciách:

- Precitlivosť 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.

#### 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 abnormitách 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).

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).

#### **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 rámciku), 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 vnútro maternicové 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 vydaní 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.

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

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

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

- nešpecifické symptómy, zvyčajne s náhlym začiatkom ako asténia, anorexia, letargia, 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 toxickej 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.

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

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 hyperamoniémie 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 epileptických 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 pečenej enzýmov, hlavne na začiatku terapie. Toto zvýšenie je len prechodné a izolované, bez klinických príznakov.

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

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

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

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

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

#### 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 sensorimotorickej 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).

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

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

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

## 4.5 Liekové a iné interakcie

### Účinok kyseliny valproovej na iné lieky:

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

Kyselina valproová potenciuje centrálné tlmivý účinok určitých liekov (napr. neuroleptiká, MAO inhibítory, antidepresíva, barbituráty, benzodiazepíny). 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 (ako sedatívne), tieto účinky pri dlhodobej liečbe vymiznú. Klinické monitorovanie sa odporúča hlavne na začiatku kombinovanej liečby s úpravou dávky, ak je potrebné.

#### **Fenytoín**

Kyselina valproová zvyšuje celkovú hladinu fenytoínu v plazme. Okrem toho liek Convulex 300 mg/ml kvapky 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 súbežné podávanie karbapenémov u pacientov stabilizovaných na kyseline valproovej nepovažuje za zvládnutelné, a preto sa mu je nutné vyhnúť (pozri časť 4.4).

#### **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.

### 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 s epileptickými záchvatmi) sa pozorovalo pri kombinácii s panipenémom alebo neuropenémom. Ak sa tieto antibiotiká musia užívať, odporúča sa dôsledné monitorovanie hladiny kyseliny valproovej v krvi.

Kyselina valproová môže vytláčať diazepam z väzby na plazmatickú bielkovinu, čo vedie k zvýšeniu neviazanej hladiny tejto látky. Kyselina valproová inhibuje metabolizmus diazepam. Účinok etosuximidu sa potencieje. 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 počas vylučovania tejto látky.

Kyselina valproová potencieje centrálny tlmivý účinok alkoholu.

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

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 potencievať 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-glukuronozytransferázy (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 keto-metabolit, čo môže viesť k falošne pozitívnemu výsledku testu na ketolátky v moči u diabetických pacientov.

V závislosti od plazmatickej koncentrácie môže viesť kyselina valproová k 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**

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 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.

#### *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 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 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.

. 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 jednotlivých dávok. 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 rizika 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 afibrinogenémia, ktorá môže byť fatálna. Avšak tento syndróm je potrebné odlíšiť od poklesu faktorov vitamín K vyvolaných fenobarbitalom a enzymatickými induktormi. Preto sa musí u novorodencov vyšetriť počet krvných doštičiek, hladina fibrinogénu v plazme, koagulačné faktory a urobiť koagulačné testy.

- U novorodencov, ktorých matky užívali valproát počas tretieho trimestra gravidity, boli hlásené prípady hypoglykémie.
- U novorodencov, ktorých matky užívali valproát počas gravidity, boli hlásené prípady hypotyreózy.
- U novorodencov, ktorých matky užívali valproát počas posledného trimestra gravidity, sa môže vyskytnúť syndróm z vysadenia (ako je najmä nepokoj, podráždenosť, nadmerná vzrušivosť, nervozita, hyperkinéza, tonické poruchy, tras, kŕče a 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 Convulex kvapkami 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**

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

## **4.8 Nežiaduce účinky**

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

V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce účinky usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Odhad frekvencie: veľmi časté  $\geq 1/10$  %; časté  $\geq 1$  % –  $< 10$  %; menej časté  $\geq 0,1$  % –  $< 1$  %; zriedkavé  $\geq 0,01$  % –  $< 0,1$  %; veľmi zriedkavé  $< 0,01$  %.

### Poruchy krvi a lymfatického systému:

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

### Poruchy imunitného systému:

Vyskytli sa prípady vaskulitídy.

### Poruchy endokrinného systému:

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

#### Poruchy metabolizmu a výživy:

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

*Zriedkavo* bola hlásená obezita.

#### Poruchy nervového systému:

*Zriedkavé:* útlm, závrat, bolesť hlavy, depresívne stavy, agresiu, mimovoľné pohyby, hyperaktivita, tonické kŕče, ataxia, poruchy koordinácie, tremor, asterixis, dysartria, nystagmus a diplopia.

V ojedinelých prípadoch boli niekoľko dní po dosiahnutí terapeutickú plazmatickej hladiny pozorované stavy zmätenosti, stupor a kóma; v týchto prípadoch ide o paradoxný účinok u pacientov s predchádzajúcimi psychickými poruchami.

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 spojennej s reverzibilnou cerebrálnou atrofiou. Zaznamenal sa izolovaný reverzibilný parkinsonizmus.

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu:

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

#### Poruchy pečene a žlčových ciest:

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.

*Veľmi zriedkavé:* ťažké hepatické poškodenie, ktoré sa môže objaviť počas prvých 6 mesiacov liečby nezávisle od úrovne dávkovania. Riziko rozvoja fatálnej hepatotoxicity bolo značne zvýšené u detí mladších ako 2 roky, liečených kombinovanou antiepileptickou terapiou, alebo mali vrodené metabolické poruchy, ťažké záchvaty a boli mentálne retardované alebo u detí s organickými mozgovými léziami.

*Veľmi zriedkavé:* boli zaznamenané aj prípady ochorenia pankreasu (akútna pankreatitída) s vysokými hladinami plazmatických amyláz a lipáz a podobnými ťažkosťami, niekedy až smrteľné.

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Alergické kožné reakcie (exantém) sa objavujú veľmi zriedka. Vo výnimočných prípadoch sa môže vyskytnúť toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém. Boli pozorované jednotlivé prípady petechiálneho krvácania, sklonu k tvoreniu hematómov a prechodnej straty vlasov. Bol opísaný aj výskyt syndrómu podobného Reyovmu.

*Časté:* porucha nechty a nechtového lôžka; vyskytli sa prechodné a/alebo dávkovo závislé spôsobené nežiaduce účinky: vypadávanie vlasov, jemný posturálny tremor a somnolencia.

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

#### Poruchy obličiek a močových ciest:

*Časté:* inkontinencia moču

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

#### Kongenitálne, familiárne a genetické poruchy

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

### Pediatická populácia

Bezpečnostný profil valproátu v pediatickej populácii je porovnateľný s dospelými, niektoré nežiaduce účinky sú však závažnejšie alebo hlavne pozorované u pediatickej 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 pediatickej 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 epileptické záchvaty sa vyskytli pri veľmi vysokých koncentráciách v plazme. Boli zaznamenané prípady intrakraniálnej hypertenzie podmienenej cerebrálnym edémom. Ako liečbu možno skúsiť výplach žalúdka (má sa uskutočniť do 10 - 12 hodín po užití), podávanie aktívneho uhlia a zavedenie hemoperfúzie, monitorovanie kardiálnych a respiračných parametrov. Respirátor sa má použiť len v podmienkach intenzívnej starostlivosti. Zaznamenané bolo i úspešné použitie naloxonu ako antidota.

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: 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 gamma-aminomaslovej (GABA). Aktivácia dekarboxylázy kyseliny glutámovej a inhibícia GABA- transaminázy vedie k silnému zvýšeniu koncentrácie GABA v synaptózómoch a v intersynaptickej štrbine. Ako inhibičný neurotransmitter GABA 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 valproan stimuloval replikáciu HIV-1 vírusu, avšak, tento účinok bol obmedzený, nekonštantný, nezávislý od dávky a nebol pozorovaný u ľudí.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpcia

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

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

Účinná dávka sa absorbuje v gastrointestinálnom trakte. Vrchol plazmatických hladín sa dosahuje o 2 – 3 hodiny po podaní. Súčasný príjem potravy nemá vplyv na množstvo absorbovanej účinnej

látky. Rovnovážny stav (steady state) plazmatických hladín sa dosahuje o 2 – 4 dni v závislosti od intervalov dávkovania. Terapeutický rozsah leží väčšinou medzi 50 – 100 mg/l (približne 300 – 600 µmol/l) u pacientov s epilepsiou a medzi 50 – 125 mg / l (300 – 750 µmol / l) u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou (manicko-depresívnou).

#### Distribúcia

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.

#### Biotransformácia

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).

#### Eliminácia

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.

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 subkutánnych fibrosarkómov.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

sodná soľ sacharínu  
pomarančová aróma  
hydroxid sodný  
kyselina chlorovodíková  
čistená voda.

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

5 rokov.

Stabilita po prvom otvorení: 6 mesiacov.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote do 25 °C.

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Hnedá sklenená fľaša (100 ml) s odolným skrutkovacím vrchnákom, adaptér na dávkovanie cez vrchnú časť a dávkovacou striekačkou s rozsahom od 0 do 3 ml, písomná informácia pre používateľa, papierová škatuľa.

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

#### **Použitie dávkovacej striekačky:**

1. Odstráňte skrutkovací uzáver z fľaše.
2. Stlačte piest úplne na spodok dávkovacej striekačky a potom vložte striekačku do fľaše.
3. Otočte fľašu s dávkovacou striekačkou smerom nadol a vytiahnite piest až ku značke zodpovedajúcej predpísané dávkovanie.
4. Opäť otočte fľašu do zvislej polohy a vyberte dávkovaciú striekačku. Stlačením piestu preneste odmerné množstvo do pohára s vodou. Ak je to potrebné, opakujte postup 3 a 4, kým nedosiahnete predpísanú dávku.  
Po každom použití:
5. Zatvorte fľašu so skrutkovacím uzáverom.
6. Odstráňte piest zo striekačky a obe časti opatrne opláchnite pod tečúcou vodou. Keď sú obe časti suché, striekačku a piest zložte dohromady.

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

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

G.L. Pharma GmbH  
Schlossplatz 1  
8502 Lannach  
Rakúsko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

21/0033/77-S

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 18. augusta 1977

Dátum posledného predĺženia: 24. apríla 2007 / bez časového obmedzenia



**10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

10/2022