

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Convulex 150 mg enterosolventní měkké tobolky
Convulex 300 mg enterosolventní měkké tobolky
Convulex 500 mg enterosolventní měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna měkká tobolka obsahuje 150, 300 nebo 500 mg kyseliny valproové.

Pomocné látky se známým účinkem:

Přípravek obsahuje 4,7 mg, 7,7 mg resp. 12,7 mg sorbitolu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1

3. LÉKOVÁ FORMA

Enterosolventní měkká tobolka

Popis přípravku:

150 mg: oválné tobolky starorůžové barvy bez potisku, velikosti přibl. 9,8 x 7,3 mm

300 mg: oválné tobolky starorůžové barvy s potiskem 300, velikosti přibl. 13,5 x 8,1 mm

500 mg: podlouhlé tobolky starorůžové barvy bez potisku, velikosti přibl. 21,1 x 7,8 mm

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Primární generalizované záchvaty: petit mal, pyknoleptické absence, myoklonicko-astatické křeče (Lennoxův syndrom), impulzivní petit mal (myoklonické petit mal křeče), infantilní spazmy (Westův syndrom), syndrom s generalizovanými záchvaty při probuzení nebo fotosenzitivní formy.

Parciální záchvaty charakterizované komplexem symptomů se sekundární generalizací.

Léčba manické epizody dospělých pacientů s bipolární poruchou, u nichž není léčba lithiem tolerována nebo je kontraindikována. Pokračování léčby po manické epizodě lze zvážit u pacientů s akutní mánií, kteří odpovídali na léčbu valproátem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Pro zajištění individuálního dávkování jsou dostupné různé síly a lékové formy přípravku Convulex.

Dívky a ženy ve fertilním věku

Léčba valproátem musí být zahájena a sledována specialistou se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy. Valproát se má používat k léčbě dívek a žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud jiná léčba není účinná nebo není tolerována.

Valproát se předepisuje a vydává v souladu s programem prevence početí pro přípravky obsahující valproát (body 4.3 a 4.4).

Při pravidelném vyhodnocování výsledků léčby je nutné pečlivě zvážit přínosy a rizika.

Valproát se má přednostně předepisovat jako monoterapie a v nejnižší účinné dávce, pokud možno ve formě s prodlouženým uvolňováním. Denní dávka se má rozdělit do nejméně dvou dílčích dávek (viz bod 4.6).

Muži

Doporučuje se, aby léčba přípravkem Convulex byla zahájena a sledována specialistou se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy (viz body 4.4 a 4.6).

Epilepsie a manické epizody u bipolární poruchy

Epilepsie

Během monoterapie kyselinou valproovou lze celkovou denní dávku podávat najednou večer (až do maximální dávky 15 mg/kg/den), při vyšších dávkách je obvykle rozdělena do více dílčích dávek.

Potřebná denní dávka se liší podle věku a tělesné hmotnosti. Optimální dávkou je dávka, která vede zejména ke kontrole záchvatů, rutinní kontrola hladiny v plasmě není obvykle zapotřebí. Nicméně v případě podezření na nežádoucí účinky nebo při nedostatečné kontrole záchvatů může pomoci ověření plasmatické hladiny. Za účinné rozmezí se obvykle považuje 40 - 100 mg/l (300 - 700 μmol/l) (viz bod 5.2)

Monoterapie

Dospělí

Na začátku terapie se podává 600 mg denně (5-10 mg/kg tělesné hmotnosti), následně se dávka postupně zvyšuje o 5 – 10 mg/kg ve 3 – 7denních intervalech, dokud nedojde ke kontrole záchvatů. Toho je obecně dosaženo v rozmezí dávky 1000 – 2000 mg (20 – 30 mg/kg tělesné hmotnosti)/den. Pokud není při tomto dávkování dosaženo kontroly záchvatů, dávku lze navýšit až na 2500 mg/den.

Pediatrická populace

Na začátku terapie se podává 10-20 mg/kg tělesné hmotnosti/den, následně se dávka postupně zvyšuje o 5 – 10 mg/kg ve 3 – 7denních intervalech, dokud nedojde ke kontrole záchvatů. Toho je obecně dosaženo v rozmezí dávky 20 – 30 mg/kg tělesné hmotnosti/den (pro přehled viz také tabulka níže). Pokud v tomto rozmezí nedojde ke kontrole záchvatů, lze dávku dále zvyšovat na 35 mg/kg/den. V individuálních případech jsou nezbytné dávky vyšší než 40 mg/kg/den.

U dětí, u kterých jsou zapotřebí dávky vyšší než 40 mg/kg/den, je třeba pravidelně kontrolovat chemické a hematologické parametry.

Děti s tělesnou hmotností vyšší než 20 kg

Obecně se jako úvodní dávka doporučuje 300 mg/den.

Vzhledem k potřebě titrace dávky jsou pro děti dostupné i tekuté lékové formy.

Léková forma tobolky není vhodná pro podávání kojencům a dětem do 3 let. Navíc není tato léková forma vhodná pro pacienty neschopné polykat tobolky nebo pro podání nižších dávek než 150 mg. Ve všech těchto případech se používá perorální roztok nebo sirup.

U kyseliny valproové se doporučuje následující dávkování:
(přehledová tabulka)

Věk	Tělesná hmotnost (kg)	Průměrná dávka (mg/den)
3 - 6 let	≈ 15 - 20	300 - 600
7 - 11 let	≈ 20 - 40	500 - 1000
12 - 17 let	≈ 40 - 60	1000 - 1500
Dospělí (včetně starších pacientů)		1000 - 2000

Kombinovaná terapie

Na začátku léčby přípravkem Convulex u pacientů, kteří již užívají jiná antiepileptika a u kterých je třeba dávkování původně užívaného přípravku snižovat, se toto snižování provádí pokud možno postupně. Zahájení léčby přípravkem Convulex poté probíhá postupně tak, aby bylo cílové dávky dosaženo po dvou týdnech. Pokud se Convulex užívá v kombinaci s antiepileptiky, které indukují aktivitu jaterních enzymů, např. fenytoin, fenobarbital nebo karbamazepin, může být zapotřebí zvýšit dávku o 5 – 10 mg/kg/den (viz bod 4.5).

Jakmile dojde k vysazení přípravku, který indukoval aktivitu jaterních enzymů, je možné při adekvátní kontrole záchvatů snížit dávku přípravku Convulex. Při současném podávání barbiturátů a zejména pokud se objevila sedace (zejména u dětí), je třeba snížit dávku barbiturátů.

Délka epileptické léčby

Léčba epilepsie je vždy dlouhodobá.

O úpravě dávky, délce léčby a ukončení léčby přípravkem Convulex musí rozhodnout specialista (neurolog, dětský neurolog) podle individuální situace. Zpravidla lze zvážit snížení dávky nebo vysazení přípravku po minimálně 2 – 3 letech bez záchvatu. Vysazení je třeba provádět postupně během jednoho nebo dvou let. Děti se mohou nechat „vyrůst“ ze své dávky na kg tělesné hmotnosti spíše než upravovat dávku podle jejich věku, nicméně EEG nález se během tohoto procesu nesmí zhoršit.

Zkušenost s dlouhodobým podáváním valproátu je omezená, zejména u dětí do šesti let.

Manické epizody u bipolární poruchy

Dospělí:

Denní dávka má být stanovena a individuálně kontrolována ošetřujícím lékařem. Doporučená úvodní denní dávka je 750 mg. Mimo to byl v klinických studiích prokázán přijatelný bezpečnostní profil úvodní dávky 20 mg valproátu na kilogram tělesné hmotnosti. Dávka má být zvyšována co možná nejrychleji až do dosažení nejnižší terapeutické dávky, která zabezpečí požadovaný klinický účinek. Denní dávka má být přizpůsobena klinické odpovědi pacienta tak, aby bylo možné individuálně stanovit nejnižší účinnou dávku.

Průměrná denní dávka valproátu se obvykle pohybuje v rozmezí 1000 až 2000 mg. Pacienti, kterým jsou podávány denní dávky vyšší než 45 mg/kg tělesné hmotnosti, mají být pečlivě monitorováni.

Při pokračování léčby manických epizod u bipolární poruchy je třeba individuálně upravit dávkování na nejnižší možnou účinnou dávku.

Pediatrická populace

Účinnost přípravku Convulex v léčbě manických epizod u bipolární poruchy nebyla u dětí do 18 let stanovena. Informace týkající se bezpečnosti u dětí viz bod 4.8.

Délku léčby určuje ošetřující lékař.

Starší pacienti

Může být zapotřebí snížení dávky. Dávkování je třeba upravit podle klinického obrazu, protože měření plasmatické koncentrace může být zavádějící (viz také bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce ledvin a/nebo jater

U pacientů s renální insuficiencí může být nutné dávku snížit a u pacientů na hemodialýze naopak dávku zvýšit. Kyselina valproová je dialyzovatelná (viz bod 4.9). Dávkování má být upraveno na základě klinického sledování pacienta (viz bod 4.4).

U pacientů s poruchou funkce jater může být zapotřebí snížení dávky. Dávkování je třeba upravit podle klinického obrazu, protože měření plasmatické koncentrace může být zavádějící (viz také bod 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

Tobolky se polykají celé a zapíjí se vodou. Lze je užívat během jídla nebo po jídle.

4.3 Kontraindikace

Convulex je kontraindikován v následujících situacích:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- akutní hepatitis
- chronická hepatitis
- závažná hepatopatie, zvláště poléková (zejména po valproátu) v osobní nebo rodinné anamnéze
- manifestující se závažná porucha funkce pankreatu
- jaterní porfyrie
- pacienti se známou poruchou cyklu močoviny (viz bod 4.4)
- u pacientů se známými mitochondriálními poruchami způsobenými mutacemi jaderného genu kódujícího mitochondriální enzym polymerázu γ (POLG), například Alpersův-Huttenlocherův syndrom, a u dětí mladších 2 let, u kterých je podezření na možný výskyt poruchy související s POLG (viz bod 4.4).

Léčba epilepsie

- v období těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodnější alternativní léčba (viz body 4.4 a 4.6).
- u žen, které by mohly otěhotnět, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (viz body 4.4 a 4.6).

Léčba bipolární poruchy

- v období těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- u žen, které by mohly otěhotnět, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (viz body 4.4 a 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Program prevence početí

Valproát má vysoký teratogenní potenciál a u dětí exponovaných valproátu *in utero* je vysoké riziko vrozených malformací a neurovývojových poruch (viz bod 4.6).

Convulex je kontraindikován v následujících situacích:

Léčba epilepsie

- v těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodná alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).
- u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny podmínky programu prevence početí (viz body 4.3 a 4.6).

Léčba bipolární poruchy

- v těhotenství (viz body 4.3 a 4.6).

- u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny podmínky programu prevence početí (viz body 4.3 a 4.6).

Podmínky programu prevence početí:

Předepisující lékař musí zajistit, aby

v každém případě byly vyhodnoceny individuální okolnosti, včetně diskuse s pacientkou, aby se zajistilo její zapojení, aby byly prodiskutovány terapeutické možnosti a pacientka porozuměla rizikům a opatřením nezbytným k minimalizaci rizika.

- u všech pacientek byla zhodnocena možnost otěhotnění.

pacientka porozuměla a pochopila rizika vrozených malformací a neurovývojových poruch, včetně závažnosti těchto rizik pro děti exponované valproátu *in utero*.

pacientka porozuměla nutnosti podstoupit těhotenský test před zahájením léčby a v průběhu léčby, podle potřeby.

pacientka byla poučena ohledně antikoncepce a byla schopna používat účinnou antikoncepci (další informace naleznete v podbodě Antikoncepce v tomto upozornění v rámečku) bez přerušování po celou dobu léčby valproátem.

pacientka porozuměla potřebě pravidelného (alespoň jednou ročně) přehodnocování léčby specialistou se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy

pacientka porozuměla nutnosti konzultace se svým lékařem, jakmile plánuje těhotenství, aby se zajistila včasná konzultace a převedení na jiné alternativní léčebné možnosti před početím a přerušování používání antikoncepce.

pacientka porozuměla, že v případě těhotenství je třeba se neprodleně poradit se svým lékařem.

- pacientka obdržela příručku pro pacientky.

pacientka potvrdila, že rozumí rizikům a nezbytným opatřením v souvislosti s léčbou valproátem (roční formulář potvrzující poučení o riziku).

Tyto podmínky se týkají také žen, které nejsou v současné době sexuálně aktivní, pokud předepisující lékař zvážil, že nemá přesvědčivé důkazy o nemožnosti otěhotnění.

Dívky

Předepisující lékař musí zajistit, že rodiče/pečovatelé dívky rozumí nutnosti kontaktovat specialistu, jakmile u dívky, užívající valproát, nastane menarché.

Předepisující lékař musí zajistit, že rodičům/pečovatelům dívky, u níž nastalo menarché, byly poskytnuty veškeré informace o riziku vrozených malformací a neurovývojových poruch, včetně závažnosti těchto rizik u dětí exponovaných valproátu *in utero*.

U pacientek, u nichž nastalo menarché, musí předepisující specialista každoročně přehodnocovat potřebu léčby valproátem a zvážovat alternativní léčebné možnosti. Pokud je valproát jedinou vhodnou léčbou, je třeba prodiskutovat potřebu použití účinné antikoncepce a všechny další podmínky programu

prevence početí. Specialista musí vynaložit veškeré úsilí, aby převedl dívku na alternativní léčbu před dosažením její dospělosti.

Těhotenský test

Před zahájením léčby valproátem musí být vyloučeno těhotenství. Léčba valproátem nesmí být zahájena u žen ve fertilním věku bez negativního výsledku těhotenského testu (těhotenský test z krevní plasmy) potvrzeného zdravotníkem, aby se vyloučilo neúmyslné použití v těhotenství.

Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku, kterým je předepsán valproát, musí používat účinnou antikoncepci bez přerušení po celou dobu léčby valproátem. Těmto pacientkám musí být poskytnuty veškeré informace o prevenci početí a doporučeno poradenství, pokud nepoužívají účinnou antikoncepci. Má se použít alespoň jedna účinná metoda antikoncepce (nejlépe nezávislá na uživateli, jako je nitroděložní tělíčko nebo implantát) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce, včetně bariérové metody. V každém případě mají být při výběru metody antikoncepce posouzeny individuální okolnosti včetně diskuse s pacientkou, aby se zajistilo její zapojení a dodržování zvolených opatření. I v případě, že pacientka má amenoreu, musí dodržovat všechna doporučení ohledně účinné antikoncepce.

Přípravky obsahující estrogen

Současné užívání s přípravky obsahujícími estrogen, včetně hormonální antikoncepce obsahující estrogen, může potenciálně vést ke snížení účinnosti valproátu (viz bod 4.5). Předepisující lékaři mají sledovat klinickou odpověď (kontrola záchvatů) při zahájení nebo přerušení léčby přípravky obsahujícími estrogen.

Každoroční přehodnocení léčby specialistou

Specialista má alespoň jednou ročně zhodnotit, jestli je valproát pro pacientku nejvhodnější léčbou. Specialista má s pacientkou prodiskutovat roční formulář potvrzující poučení o riziku při zahájení léčby a během každoročního přehodnocení a zaručit, že pacientka rozumí jeho obsahu.

Plánování těhotenství

Pokud žena s epilepsií plánuje otěhotnět, musí specialista se zkušenostmi s léčbou epilepsie přehodnotit léčbu valproátem a zvážit alternativní možnosti léčby. Je třeba vynaložit veškeré úsilí k přechodu na vhodnou alternativní léčbu před početím a před přerušením používání antikoncepce (viz bod 4.6). Není-li změna léčby možná, má být žena dále poučena o rizicích valproátu pro nenarozené dítě pro podporu jejího informovaného rozhodování ohledně plánování rodičovství.

Pokud žena s bipolární poruchou plánuje otěhotnět, musí se poradit se specialistou se zkušenostmi s léčbou bipolární poruchy a léčba valproátem musí být přerušena a podle potřeby nahrazena jinou alternativní léčbou v době před početím a před přerušením používání kontracepce.

V případě těhotenství

Pokud žena užívající valproát otěhotní, musí být neprodleně odeslána ke specialistovi, aby byla přehodnocena léčba valproátem a zváženy alternativní možnosti léčby. Pacientky exponované valproátu

během těhotenství a jejich partneři musí být odesláni ke specialistovi se zkušenostmi v teratologii, aby posoudil situaci a poskytl poradenství ohledně expozice v těhotenství (viz bod 4.6).

Lékárník musí zajistit, že

při každém výdeji valproátu je pacientce poskytnuta karta pacienta a že pacientka rozumí jejímu obsahu.

pacientky jsou upozorněny, aby v případě plánování těhotenství nebo podezření na těhotenství nepřerušovaly léčbu valproátem, ale okamžitě kontaktovaly specialistu.

Edukační materiály

V rámci pomoci zdravotnickým pracovníkům a pacientkám vyvarovat se expozice valproátu během těhotenství, poskytuje držitel rozhodnutí o registraci edukační materiály, aby zdůraznil upozornění a poskytl doporučení ohledně užívání valproátu u žen ve fertilním věku a detaily programu prevence početí. Příručka pro pacientky a karta pacienta musí být poskytnuty všem ženám ve fertilním věku užívajícím valproát.

Roční formulář potvrzující poučení o riziku musí být použit při zahájení léčby a při každoročním přehodnocení léčby valproátem prováděném specialistou.

Použití u mužů

Retrospektivní observační studie naznačuje zvýšené riziko neurovývojových poruch (NDD) u dětí narozených mužům léčeným valproátem během 3 měsíců před početím ve srovnání s dětmi mužů léčených lamotriginem nebo levetiracetamem (viz bod 4.6).

V rámci preventivních opatření mají předepisující lékaři informovat pacienty (muže) o tomto potenciálním riziku (viz bod 4.6) a diskutovat o nutnosti zvážit účinnou antikoncepci, a to i pro partnerku, při užívání valproátu a po dobu nejméně 3 měsíců po ukončení léčby. Muži nemají darovat sperma během léčby a po dobu alespoň 3 měsíců po ukončení léčby.

Pacienti (muži) léčení valproátem mají být pravidelně kontrolováni svým předepisujícím lékařem, aby zhodnotil, zda valproát zůstává pro pacienta nejvhodnější léčbou. U pacientů (mužů), kteří plánují počít dítě, mají být zváženy a prodiskutovány vhodné alternativy léčby. V každém případě mají být posouzeny individuální okolnosti. Doporučuje se vyhledat radu specialisty se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy.

Pro pacienty (muže) a zdravotnické pracovníky jsou k dispozici edukační materiály. Pacientům (mužům) má být poskytnuta příručka pro pacienty mužského pohlaví.

Poškození jater

Opatření pro časnou detekci poruchy funkce jater

Před zahájením léčby a pak opakovaně během prvních 6 měsíců terapie je třeba provést vyšetření jaterních funkcí, zejména u vysoce rizikových pacientů a u pacientů s jaterním onemocněním v anamnéze. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat (viz také bod 4.8).

Testy jaterních funkcí musí zahrnovat testy odrážející syntézu proteinů, zejména protrombinový čas, transaminázy a/nebo bilirubin a/nebo degradační produkty fibrinogenu. Zpočátku se může objevit zvýšení transamináz, které je obvykle přechodné a odpovídá na snížení dávky.

U pacientů s biochemickými abnormalitami je třeba opakovaně klinické vyšetření a sledování testů jaterních funkcí (včetně protrombinového času) do té doby, než dojde k návratu do normálního stavu. Při potvrzení abnormálně nízkého protrombinového času, zejména ve spojení s dalšími biologickými

abnormalitami (výrazný pokles fibrinogenu a koagulačních faktorů, zvýšení hladiny bilirubinu a transamináz) je třeba léčbu valproátem ukončit.

Vzhledem k tomu, že laboratorní výsledky nemusí být vždy změněny, neměl by se lékař výlučně spoléhat pouze na vyšetření krve. Pro klinické zhodnocení je nezbytná anamnéza a klinický stav pacienta. Pokud je třeba, je možné zvážit úpravu dávky.

Je třeba ukončit současné užívání salicylátů, neboť se metabolizují stejnou metabolickou cestou a tím zvyšují riziko jaterního selhání (viz bod 4.5).

Ošetřující lékař musí vzít v úvahu, že v izolovaných případech může dojít k přechodnému zvýšení jaterních enzymů bez poruchy jaterní funkce, zejména na začátku léčby.

Byla hlášena závažná porucha funkce jater, v některých případech s fatálním zakončením.

Nejrizikovější jsou děti, zejména děti do 3 let, trpící vážnými epileptickými záchvaty. Riziko poškození jater se výrazně zvyšuje, když je kyselina valproová kombinována s několika antikonvulzivy nebo pokud je současně přítomno poškození mozku, mentální retardace, kongenitální metabolické a/nebo degenerativní onemocnění. U této skupiny pacientů má být kyselina valproová podávána se zvláštní opatrností a v monoterapii.

Ve většině případů je poškození jater pozorováno během prvních šesti měsíců léčby, zejména mezi druhým a dvanáctým týdnem. Od 3 let věku významně klesá incidence tohoto onemocnění.

Průběh onemocnění může být fatální. Současný rozvoj hepatitidy a pankreatitidy zvyšuje riziko letálního průběhu.

Pro správnou diagnózu v časném stadiu jaterní nedostatečnosti jsou více nápomocné klinické příznaky než laboratorní vyšetření.

Při podezření na těžkou poruchu funkce jater nebo pankreatitidu je třeba okamžitě valproát vysadit. Pokud pacient současně užívá léčivé přípravky, které jsou metabolizovány stejnou cestou a mohou způsobit podobné nežádoucí účinky, je třeba preventivně tyto léčivé přípravky také vysadit. V izolovaných případech se navzdory výše uvedenému opatření může klinický stav zhoršit.

Možné příznaky

Pro časnou diagnózu je třeba si uvědomit možné klinické příznaky. V úvahu je třeba vzít, zejména u rizikových pacientů, následující příznaky a známky, které mohou předcházet poškození jater:

- nespecifické příznaky, které se objevují náhle, např. astenie, ztráta chuti k jídlu, malátnost, edém, anorexie, letargie a ospalost, někdy provázené opakovaným zvracením a bolestmi břicha, žloutenka
- u pacientů s epilepsií recidiva záchvatů.

Tyto příznaky jsou indikací pro okamžité ukončení podávání tohoto léčivého přípravku. Pacientům (nebo rodině v případě dětí) je třeba vysvětlit, aby okamžitě hlásili svému lékaři výskyt jakýchkoli podobných příznaků. V takových případech je třeba ihned provést příslušná klinická vyšetření a laboratorní vyšetření jaterních funkcí.

Poškození pankreatu

Velmi vzácně byly hlášeny případy těžké pankreatitidy, některé s fatálním zakončením. Riziko fatálního zakončení je nejvyšší u malých dětí, riziko se snižuje s rostoucím věkem. Rizikovými faktory těžké pankreatitidy mohou být těžké záchvaty nebo těžká neurologická poškození se současně podávanou antikonvulzivní terapií. Jestliže se vyskytne jaterní selhání společně s pankreatitidou, riziko fatálních následků se zvyšuje. Pacienty je třeba poučit, aby v případě, že se objeví příznaky pankreatitidy (např. bolest břicha, nauzea, zvracení), okamžitě navštívili lékaře. U těchto pacientů je třeba provést pečlivé lékařské vyšetření (včetně vyšetření sérové amylázy). V případě rozvoje pankreatitidy musí být léčba valproátem ihned přerušena. Pacienty s pankreatitidou v anamnéze je třeba pečlivě klinicky sledovat (viz také bod 4.8).

Zvýšení tělesné hmotnosti

Valproát často způsobuje zvýšení tělesné hmotnosti, které může být významné a progresivní. Pacient má být informován o riziku zvýšení tělesné hmotnosti na začátku terapie. Má být zvolena vhodná strategie k minimalizaci takového rizika (viz bod 4.8).

Systémový lupus erythematodes

Vzácně může valproát indukovat systémový lupus erythematodes nebo již existující lupus erythematodes zhoršit. U pacientů s tímto onemocněním lze valproát podávat pouze po pečlivém zvážení rizik a přínosů léčby.

Závažné kožní nežádoucí účinky a angioedém

V souvislosti s léčbou valproátem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) jako Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erythema multiforme a angioedém. Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích závažných kožních projevů a pečlivě sledováni. V případě, že jsou pozorovány známky SCAR nebo angioedému, je nutné okamžité vyšetření, a pokud se diagnóza SCAR nebo angioedému potvrdí, léčba musí být ukončena.

Karbapenemy

Současné podávání valproátu a karbapenemů se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Hyperamonemie

Z důvodu rizika hyperamonemie při užívání valproátu (viz také bod 4.8) je třeba při podezření na enzymatický defekt v oblasti cyklu močoviny provést před zahájením léčby metabolické vyšetření. U pacientů, u kterých se objeví příznaky, jako je apatie, somnolence, zvracení, hypotenze nebo zvýšení frekvence záchvatů, je třeba vyšetřit sérovou hladinu valproátu a amoniaku a případně snížit dávku valproátu.

Hormony štítné žlázy

V závislosti na plasmatické koncentraci může valproát vytěsnit hormony štítné žlázy z jejich vazby na plasmatické bílkoviny a zvýšit jejich metabolismus, což může vést k falešnému podezření na hypotyreozu.

Sebevražda/sebevražedné myšlenky

U pacientů, kterým byla podávána antiepileptika v různých indikacích, byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných klinických studií kontrolovaných

placebem, ve kterých byla hodnocena antiepileptika, rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování (viz také bod 5.1). Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u kyseliny valproové.

Proto mají být u pacientů sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvažena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování, mají vyhledat lékařskou pomoc.

Pacienti s diabetes mellitus

Jelikož je valproát eliminován zejména ledvinami, zčásti ve formě ketonů, může se objevit falešně pozitivní výsledek vyšetření moči u pacientů s diabetem.

Epilepsie

Náhlé ukončení léčby valproátem může vést ke zvýšení frekvence záchvatů.

Dlouhodobá terapie

Během dlouhodobé léčby v kombinaci s jinými antiepileptiky, zejména fenytoinem, se mohou objevit příznaky a známky poškození mozku (encefalopatie) – zvýšení četnosti záchvatů, nedostatek elánu, stupor, svalová slabost, motorické poruchy (parkinsonismus, dystonie, choreatické dyskineze), závažné změny v EEG) (viz bod 4.5).

Hematologické vyšetření

Z důvodu zjištění možných krvácivých komplikací je třeba před zahájením léčby a také před chirurgickým výkonem a v případě modřin nebo spontánního krvácení provést příslušné krevní testy (krevní obraz včetně počtu trombocytů, doby krvácení, testy koagulace) (viz také bod 4.8). Opatrnosti je třeba, pokud prodloužený tromboplastinový čas (nižší Quickův test) je spojen s dalšími změnami laboratorních výsledků, jako je snížená hladina fibrinogenu, snížené koagulační faktory, zvýšený bilirubin nebo zvýšení jaterních enzymů.

Poškození kostní dřeně

Je třeba pečlivě kontrolovat pacienty s poškozením kostní dřeně.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin může být zapotřebí snížit dávku. Dávku je třeba upravit podle klinické odpovědi, neboť kontrola plasmatické koncentrace může být zavádějící.

Deficit karnitinpalmitoyltransferázy (CPT) II

Při terapii valproátem je třeba pacienty s deficitem karnitinpalmitoyltransferázy (CPT) II upozornit na zvýšené riziko rozvoje rhabdomyolýzy.

Pacienti se známou nebo suspektní mitochondriální poruchou

Valproát může vyvolat nebo zhoršit klinické projevy základních mitochondriálních onemocnění, které jsou způsobeny mutacemi mitochondriální DNA i nukleárního genu kódujícího POLG. U pacientů s dědičnými neurometabolickými syndromy způsobenými mutacemi genu pro mitochondriální enzym polymerázu γ (POLG), například Alpersův-Huttenlocherův syndrom, se ve zvýšené míře vyskytuje valproátem indukované akutní jaterní selhání a s ním související případy úmrtí.

Na poruchy související s POLG je třeba pomýšlet u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou nebo u pacientů s projevy, které by mohly svědčit pro poruchu spojenou s POLG. Jedná se mimo jiné o encefalopatii nejasného původu, refrakterní epilepsii (fokální, myoklonickou), status epilepticus při přijetí, vývojové opoždění, regresi psychomotorického vývoje, axonální sensoricko-motorickou neuropatii, myopatii, cerebelární ataxii, oftalmoplegii nebo komplikovanou migrénu s okcipitální aурou. Testování na mutace POLG je třeba provádět v souladu se současnou klinickou praxí diagnostického hodnocení těchto poruch (viz bod 4.3).

Zhoršení záchvatů

Stejně jako u jiných antiepileptik může i při užívání valproátu u některých pacientů dojít místo zlepšení k reverzibilnímu zhoršení četnosti a závažnosti záchvatů (včetně status epilepticus) nebo k výskytu záchvatu nového typu. V případě zhoršení záchvatů musí pacienti okamžitě kontaktovat svého lékaře (viz bod 4.8).

Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 4,7 mg, 7,7 mg, resp. 12,7 mg sorbitolu v jedné enterosolventní měkké tobolce.

Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky valproátu na jiná léčiva

Neuroleptika, inhibitory MAO, antidepresiva, benzodiazepiny

Valproát může zvýšit účinek psychotropních léčiv, jako jsou neuroleptika, inhibitory MAO, antidepresiva a benzodiazepiny. Je tedy nutné klinické sledování a případná úprava dávkování. Kombinace s klonazepamem může indukovat absence.

Lithium

Valproát nemá vliv na hladiny lithia v séru.

Diazepam

U zdravých dobrovolníků valproát vytěsňoval diazepam z vazby na plasmatické bílkoviny a inhiboval jeho metabolismus. Při současně terapii může dojít ke zvýšení koncentrace nevázaného diazepamu a ke snížení plasmatické clearance a distribučního objemu nevázaného diazepamu (o 25 %, resp. 20 %). Nicméně poločas zůstává stejný.

Lorazepam

Při současném podávání valproátu a lorazepamu došlo u zdravých osob ke snížení plasmatické clearance u lorazepamu o 40 %.

Alkohol

Valproát může potencovat účinek alkoholu. Proto je třeba se při léčbě valproátem vyvarovat alkoholu.

Fenobarbital

Valproát zvyšuje plasmatické koncentrace fenobarbitalu (inhibicí jaterního metabolismu) a může se tedy projevit sedace, zvláště u dětí. Proto se doporučuje trvalé klinické sledování během prvních 15 dní kombinované léčby a při výskytu sedace je třeba okamžitě snížit dávku fenobarbitalu. Může být zapotřebí určit plasmatickou hladinu fenobarbitalu.

Primidon

Valproát zvyšuje plasmatickou hladinu primidonu, čímž stoupá výskyt jeho nežádoucích účinků (především sedace). Tyto účinky však s prodlužující se terapií mizí. Nicméně lze zejména na počátku léčby doporučit klinické sledování a případnou úpravu dávky.

Fenytoin

Valproát snižuje koncentraci celkového fenytoinu v plasmě. Navíc zvyšuje hladinu volného fenytoinu s možnými příznaky předávkování (valproát nahrazuje fenytoin ve vazbě na bílkoviny a inhibuje jeho odbourávání v játrech). Doporučuje se tedy klinické sledování. Při stanovování hladiny fenytoinu v plasmě je nutné hodnotit především jeho volnou formu (viz bod 4.2 „Kombinovaná terapie“ a bod 4.4 „Dlouhodobá terapie“).

Karbamazepin

Při současném podávání valproátu s karbamazepinem byla hlášena klinická toxicita, neboť valproát může potencovat toxický účinek karbamazepinu. Klinické sledování se doporučuje zvláště na počátku kombinované léčby, dávkování může vyžadovat úpravu.

Lamotrigin

Valproát snižuje metabolismus lamotriginu a zvyšuje jeho průměrný poločas. V případě potřeby je třeba dávku upravit (snižít dávku lamotriginu). Kombinace lamotriginu a valproátu může zvýšit riziko (závažných) kožních reakcí, zejména u dětí. Proto se doporučuje monitorovat klinický stav pacienta a případně snížit dávku lamotriginu.

Zidovudin

Valproát může zvyšovat plasmatické koncentrace zidovudinu, což vede ke zvýšení toxicity zidovudinu.

Antikoagulancia (antagonisté vit. K) a kyselina acetylsalicylová

Po vytěsnění z vazby na plasmatické bílkoviny valproátem může dojít ke zvýšení antikoagulačního účinku warfarinu, dalších kumarinových antikoagulancií a antiagregačního účinku kyseliny acetylsalicylové. Během užívání perorální antikoagulancií je třeba často sledovat protrombinový čas.

Felbamát

Valproát snižuje průměrnou clearance felbamátu až o 16 % a tak může zvýšit sérovou hladinu felbamátu až o 50 %. Dávku je třeba upravit podle klinického stavu.

Topiramát

Současné podávání valproátu a topiramátu bylo spojeno s encefalopatií a/nebo hyperamonemií. Pacienty je třeba sledovat.

Olanzapin

Valproát může snižovat plasmatickou hladinu olanzapinu.

Rufinamid

Valproát může zvyšovat plasmatickou hladinu rufinamidu. Tento účinek závisí na plasmatické hladině valproátu. Je třeba opatrnosti, zejména u dětí, neboť tato skupina pacientů je více ohrožena vznikem této interakce.

Propofol

Valproát může zvýšit hladinu propofolu v krvi. V případě současného podávání je třeba dávkování propofolu snížit.

Nimodipin

Současné podávání kyseliny valproové a nimodipinu může zvýšit expozici nimodipinu o 50 %. V případě hypotenze má být proto dávka nimodipinu snížena.

Klozapin

Souběžná léčba valproátem a klozapinem může zvýšit riziko neutropenie a myokarditidy vyvolané klozapinem. Pokud je souběžná léčba valproátem a klozapinem nezbytná, je nutné pečlivé sledování případného výskytu obou těchto stavů.

Účinky jiných léčiv na valproát

Antiepileptika indukující enzymy

Antiepileptika indukující enzymy (včetně *fenytoinu*, *fenobarbitalu*, *primidonu*, *karbamazepinu*) snižují koncentraci valproátu v plasmě. V případě kombinované léčby je nutno dávky stanovit v závislosti na výši krevních hladin přípravků.

Při současném použití valproátu a fenytoinu nebo fenobarbitalu se zvyšuje plasmatická hladina metabolitů kyseliny valproové. Proto je třeba u pacientů s touto kombinací pečlivě sledovat známky nebo příznaky hyperamonemie (viz výše).

Felbamát

Kombinace valproátu s felbamátem snižuje clearance valproátu o 22 až 50 %, čímž se následně zvýší plasmatické koncentrace valproátu. Dávkování valproátu je pak třeba monitorovat a upravit.

Meflochin/chlorochin

Je třeba opatrnosti, neboť jak meflochin tak chlorochin snižuje záchvatový práh. Meflochin navíc snižuje hladinu valproátu a mohou se tak při kombinované terapii vyvolat epileptické záchvaty. Je možné, že bude třeba upravit dávku valproátu.

Látky s vysokou afinitou k plasmatickým proteinům

Látky s vysokou afinitou k plasmatickým proteinům jako kyselina acetylsalicylová vytěsňují kyselinu valproovou z jejích vazebných míst a zvyšují hladinu volné kyseliny valproové v plasmě. U dětí do 12 let je třeba se vyvarovat současnému podávání léčivých přípravků, které obsahují valproát s přípravky, které obsahují kyselinu acetylsalicylovou, a tuto kombinaci lze u dospívajících zvážit pouze po pečlivém zhodnocení poměru benefitu a rizika.

Cimetidin, erythromycin

V případě současného užívání valproátu a cimetidinu nebo erythromycinu může dojít důsledkem inhibice jaterního metabolismu ke zvýšení hladiny kyseliny valproové v plasmě.

Karbapenemy (např. panipenem, meropenem, imipenem)

Při současném podávání karbapenemů a kyseliny valproové byly hlášeny případy, kdy hladina kyseliny valproové v krvi poklesla o 60 – 100 % v průběhu dvou dnů. Vzhledem k uvedené rychlosti a míře poklesu je třeba se vyvarovat současného podávání karbapenemů u pacientů stabilizovaných na valproátech (viz bod 4.4). Pokud je léčba těmito antibiotiky nezbytná, má se pečlivě monitorovat hladina kyseliny valproové v krvi.

Rifampicin

Rifampicin může snižovat hladinu kyseliny valproové v krvi, což vede ke ztrátě terapeutického účinku. Proto může být při současném podávání s rifampicinem nutné upravit dávku valproátu.

Kolestyramin

Kolestyramin může snížit absorpci valproátu.

Fluoxetin

Doporučuje se opatrnost, protože fluoxetin může změnit (zvýšit nebo snížit) sérovou hladinu kyseliny valproové. Proto se doporučuje monitorovat sérovou hladinu kyseliny valproové.

Inhibitory proteáz

Současné užívání valproátu a inhibitorů proteáz, jako je lopinavir a ritonavir, může snížit hladinu metabolitů kyseliny valproové.

Přípravky obsahující estrogen, včetně hormonální antikoncepce obsahující estrogen

Estrogeny jsou induktory izoformy UDP-glukuronyltransferázy (UGT), které se podílejí na glukuronidaci valproátu a mohou zvyšovat clearance valproátu, což by mělo za následek snížení sérové koncentrace valproátu a potenciálně nižší účinnost valproátu (viz bod 4.4). Je třeba zvážit sledování hladin valproátu v séru.

Valproát naopak neindukuje enzymy, nesnižuje tudíž účinnost estrogenních a progestagenních látek u žen, které užívají hormonální antikoncepci.

Klobazam

U pacientů současně léčených klobazamem může dojít k lehkému až středně těžkému zvýšení plasmatické koncentrace kyseliny valproové. Pokud je to možné, doporučuje se monitorovat hladiny kyseliny valproové v krvi.

Metamizol

Souběžné podávání valproátu s metamizolem, který je induktorem enzymů podílejících se na metabolismu léčiv, včetně CYP2B6 a CYP3A4, může způsobit snížení plasmatických koncentrací valproátu s možným snížením klinické účinnosti. Proto se doporučuje opatrnost při souběžném podávání metamizolu a valproátu; podle potřeby je třeba sledovat klinickou odpověď a/nebo plasmatické hladiny léku.

Jiné interakce

V případě, že se kyselina valproová užívá v kombinaci s novějším antiepileptikem, u kterého farmakodynamika ještě nebyla zcela určena, je třeba opatrnosti.

Nelze vyloučit, že potenciálně hepatotoxické léčivé přípravky stejně tak jako alkohol mohou podpořit jaterní toxicitu valproátu.

Valproát se vylučuje převážně ledvinami ve formě ketonů, proto je třeba u pacientů s diabetem vyšetřovaných na ketoacidózu vzít v úvahu možný falešně pozitivní výsledek testu přítomnosti ketonů v moči.

Při současném podávání valproátu a kvetiapinu se může zvýšit riziko neutropenie/leukopenie.

Kyselina valproová vytěsňuje hormony štítné žlázy z vazby na bílkoviny krevní plasmy a tím podporuje jejich metabolismus. To může vést k falešné domněnce hypotyreózy.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství a ženy ve fertilním věku

Léčba epilepsie

- Valproát je kontraindikován během těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodná alternativní léčba.
- Valproát je kontraindikován u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (viz body 4.3 a 4.4).

Léčba bipolární poruchy

- Valproát je kontraindikován během těhotenství.
- Valproát je kontraindikován u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (viz body 4.3 a 4.4).

Teratogenita a účinky na vývoj při expozici *in utero*

Užívání valproátu v monoterapii i v kombinované léčbě je spojeno s abnormálními výsledky těhotenství. Dostupné údaje naznačují, že antiepileptická polyterapie včetně valproátu je spojena s vyšším rizikem výskytu kongenitálních malformací plodu než monoterapie valproátem.

Bylo prokázáno, že valproát prochází placentární bariérou, a to jak u zvířat, tak u člověka (viz bod 5.2).

*Kongenitální malformace při expozici *in utero**

Údaje získané z metaanalýzy (včetně registrů a kohortových studií) ukázaly, že 10,73 % dětí žen s epilepsií, které užívaly valproát v monoterapii během těhotenství, trpí vrozenými vadami (95% CI: 8,16 - 13,29). Jedná se o větší riziko závažných malformací než u běžné populace, pro kterou je toto riziko asi 2-3 %. Riziko je závislé na dávce, ale nelze stanovit prahovou hodnotu, pod níž žádné riziko neexistuje. Dostupné údaje ukazují zvýšený výskyt méně a více závažných malformací. Mezi nejčastější typy malformací patří defekty neurální trubice, faciální dysmorfismus, rozštěp rtu a patra, kraniostenóza, srdeční, renální a urogenitální vady, defekty končetin (včetně bilaterální aplazie radia) a anomálie zahrnující různé tělesné systémy.

Expozice valproátu *in utero* může také vést k poruchám sluchu nebo hluchotě v důsledku malformací ucha a/nebo nosu (sekundární účinek) a/nebo k přímému poškození sluchové funkce. Jsou popsány případy jednostranné i oboustranné hluchoty nebo poškození sluchu. Výsledky nebyly ve všech případech hlášeny. Pokud byly výsledky hlášeny, ve většině případů nedošlo k zotavení.

Expozice valproátu *in utero* může mít za následek malformace oka (včetně kolobomů a mikroftalmů), které byly hlášeny ve spojení s dalšími kongenitálními malformacemi. Tyto malformace oka mohou ovlivňovat vidění.

*Neurovývojové poruchy při expozici *in utero**

Údaje ukazují, že expozice valproátu *in utero* může mít nepříznivé účinky na duševní a fyzický vývoj exponovaných dětí. Zdá se, že riziko je závislé na dávce. Na základě dostupných údajů ale prahovou dávku, pod níž nehrozí riziko, není možné stanovit. Přesné gestační období s rizikem těchto účinků není určité a možnost rizika v průběhu celého těhotenství nelze vyloučit.

Studie u dětí předškolního věku vystavených *in utero* valproátu ukazují, že až 30-40 % má zpoždění v raném vývoji, jako např. mluví a chodí později, mají snížené intelektové schopnosti, špatné jazykové dovednosti (mluvení a porozumění) a problémy s pamětí.

Intelligenční kvocient (IQ), měřený dětem školního věku (6 let), které mají v anamnéze expozici valproátu *in utero*, byl v průměru o 7-10 bodů nižší, než u dětí vystavených jiným antiepileptikům. I když

roli přídatných faktorů nelze vyloučit, existují důkazy, že riziko ovlivnění intelektu u dětí vystavených valproátu může být nezávislé na mateřském IQ.

K dispozici jsou pouze omezené údaje o dlouhodobých výsledcích.

Dostupné údaje ukazují, že děti vystavené valproátu *in utero* mají zvýšené riziko poruchy autistického spektra (přibližně trojnásobně) a dětského autismu (přibližně pětinasobně) ve srovnání se studovanou běžnou populací.

Omezené údaje naznačují, že děti vystavené valproátu *in utero* mají větší pravděpodobnost, že se u nich objeví porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD).

Ženy ve fertilním věku

Přípravky obsahující estrogen

Přípravky obsahující estrogen, včetně hormonální antikoncepce obsahující estrogen, mohou zvyšovat clearance valproátu, což by mělo za následek snížení sérové koncentrace valproátu a potenciálně nižší účinnost valproátu (viz body 4.4 a 4.5)

Pokud žena plánuje těhotenství

Pokud žena s epilepsií plánuje otěhotnět, musí specialista se zkušenostmi s léčbou epilepsie přehodnotit léčbu valproátem a zvážit alternativní možnosti léčby. Je třeba vynaložit veškeré úsilí k přechodu na vhodnou alternativní léčbu před početím a před přerušением používání kontracepce (viz bod 4.4). Není-li změna léčby možná, má být žena dále poučena o rizicích valproátu pro nenarozené dítě pro podporu jejího informovaného rozhodování ohledně plánování rodičovství.

Pokud žena s bipolární poruchou plánuje otěhotnět, musí se poradit se specialistou se zkušenostmi s léčbou bipolární poruchy a léčba valproátem musí být přerušena a v případě potřeby nahrazena jinou alternativní léčbou v době před početím a před přerušением používání kontracepce.

Těhotné ženy

Valproát je kontraindikován k léčbě bipolární poruchy během těhotenství. Valproát je kontraindikován k léčbě epilepsie během těhotenství, pokud existuje jiná vhodná alternativní léčba epilepsie (viz body 4.3 a 4.4).

Pokud žena užívající valproát otěhotní, musí být neprodleně odeslána ke specialistovi, aby byly zváženy alternativní možnosti léčby. Během těhotenství mohou mateřské tonicko-klonické záchvaty a status epilepticus s hypoxií představovat velké riziko úmrtí matky a nenarozeného dítěte.

Pokud těhotná žena, navzdory známým rizikům valproátu v těhotenství a po pečlivém zvážení alternativní léčby, musí za výjimečných okolností užívat valproát k léčbě epilepsie, doporučuje se:

- užívat nejnižší účinnou dávku a rozdělit denní dávku valproátu do několika menších dílčích dávek užívaných během dne. Použití lékové formy s prodlouženým uvolňováním může být vhodnější než jiné lékové formy, aby se zabránilo vysokým vrcholovým plasmatickým koncentracím (viz bod 4.2).

Všechny pacientky exponované valproátu během těhotenství a jejich partneři musí být odesláni ke specialistovi se zkušenostmi v teratologii, aby posoudil situaci a poskytl poradenství ohledně expozice v těhotenství. Musí se provádět specializované prenatální sledování, aby se zjistil možný výskyt defektů

neurální trubice nebo jiných malformací. Podávání kyseliny listové před otěhotněním může snížit riziko defektů neurální trubice, které se mohou vyskytnout u všech těhotenství. Dostupné údaje však nenaznačují, že je podávání kyseliny listové prevencí výskytu vrozených vad nebo malformací způsobených expozicí valproátu.

Riziko u novorozenců

- Případy hemoragického syndromu byly hlášeny velmi vzácně u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během těhotenství. Tento hemoragický syndrom souvisí s trombocytopenií, hypofibrinogenemií a/nebo se snížením dalších koagulačních faktorů. Afibrinogenemie byla také hlášena a může být fatální. Nicméně tento syndrom je třeba odlišit od poklesu faktorů vitamínu K vyvolaných fenobarbitalem a enzymatickými induktory. Proto se u novorozenců musí provést vyšetření počtu trombocytů, hladiny fibrinogenu v plasmě, koagulačních faktorů a koagulační testy.
- Byly hlášeny případy hypoglykémie u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během třetího trimestru těhotenství.
- Případy hypothyreózy byly hlášeny u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během těhotenství.
- Abstinenční syndrom (jako je zejména agitovanost, podrážděnost, hyperexcitabilita, nervozita, hyperkineze, tonické poruchy, třes, křeče a poruchy příjmu potravy) se může projevit u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během posledního trimestru těhotenství.

Muži a potenciální riziko neurovývojových poruch u dětí otců léčených valproátem během 3 měsíců před početím

Retrospektivní observační studie ve 3 severských zemích naznačuje zvýšené riziko neurovývojových poruch (NDD) u dětí (od 0 do 11 let) narozených mužům léčeným valproátem v monoterapii během 3 měsíců před početím ve srovnání s dětmi mužů léčených lamotriginem nebo levetiracetamem v monoterapii, se sdruženým upraveným poměrem rizik (HR) 1,50 (95% CI: 1,09 – 2,07). Upravené kumulativní riziko NDD se pohybovalo mezi 4 % - 5,6 % ve skupině s valproátem oproti 2,3 % - 3,2 % ve složené skupině s lamotriginem/levetiracetamem. Studie nebyla dostatečně rozsáhlá, aby prozkoumala souvislosti se specifickými podtypy NDD a omezení studie zahrnovala potenciální nejasnosti indikací a rozdíly v době sledování mezi exponovanými skupinami. Průměrná doba sledování ve skupině s valproátem se pohybovala mezi 5,0 a 9,2 lety ve srovnání s 4,8 a 6,6 lety u dětí ve skupině lamotrigin/levetiracetam. Celkově je zvýšené riziko NDD u dětí otců léčených valproátem během 3 měsíců před početím možné, ale kauzální role valproátu není potvrzena. Kromě toho studie nehodnotila riziko NDD u dětí narozených mužům, kteří přestali užívat valproát déle než 3 měsíce před početím (tj. umožnili novou spermatogenezi bez expozice valproátu).

Jako preventivní opatření mají předepisující lékaři informovat pacienty (muže) o tomto potenciálním riziku a prodiskutovat nutnost zvážit účinnou antikoncepci, a to i pro partnerku, během užívání valproátu a po dobu nejméně 3 měsíců po ukončení léčby (viz bod 4.4). Muži nemají darovat sperma během léčby a po dobu alespoň 3 měsíců po jejím ukončení.

Pacienti (muži) léčení valproátem mají být pravidelně kontrolováni svým předepisujícím lékařem, aby zhodnotil, zda valproát zůstává pro pacienta nejvhodnější léčbou. U pacientů (mužů), kteří plánují počít dítě, mají být zváženy a prodiskutovány vhodné alternativy léčby. V každém případě mají být posouzeny individuální okolnosti. Doporučuje se vyhledat radu specialisty se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy.

Kojení

Valproát je vylučován do mateřského mléka v koncentraci v rozmezí od 1 % do 10 % hladiny v séru matky. Hematologické poruchy byly prokázány u kojených novorozenců/kojenců léčených žen (viz bod 4.8).

S ohledem na přínos kojení pro dítě a na prospěšnost léčby pro matku je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit podávání přípravku Convulex.

Fertilita

Amenorea, polycystická ovária a zvýšená hladina testosteronu byly hlášeny u žen užívajících valproát (viz bod 4.8). Podávání valproátu může také narušit fertilitu u mužů (viz bod 4.8). Kazuistiky ukazují, že dysfunkce fertility je reverzibilní po ukončení léčby.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

V mnoha případech došlo při léčbě valproátem ke kontrole záchvatů, která umožnila pacientům řídit a obsluhovat stroje. Pacienty je nutno varovat před rizikem ospalosti, zejména při použití kombinované antikonvulzivní terapie nebo při současné léčbě benzodiazepiny (viz bod 4.5).

4.8 Nežádoucí účinky

Pokud je relevantní, je použito následující rozdělení četnosti:

Velmi časté:	≥1/10
Časté:	≥1/100 až <1/10
Méně časté:	≥1/1 000 až <1/100
Vzácné:	≥1/10 000 až <1/1 000
Velmi vzácné:	<1/10 000
Není známo:	z dostupných údajů nelze určit

Třídy orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnují cysty a polypy)				myelodysplastický syndrom		
Poruchy krve a lymfatického systému		anémie, trombocytopenie**	pancytopenie**, leukopenie**	selhání kostní dřeně (včetně čisté aplázie červené řady, agranulocytózy, makrocytové anémie, makrocytózy)		

Poruchy imunitního systému				alergické reakce (kolísá od vyrážky až po hypersensitivní reakci)		
Endokrinní poruchy			syndrom nepřiměřené sekrece ADH (SIADH), hyperandrogenismus (hirsutismus, virilismus, akné, alopecie mužského typu a/nebo zvýšení hladiny androgenů)	hypotyreóza zvýšení hladiny testosteronu		
Poruchy metabolismu a výživy		hyponatremie, anorexie, zvýšený apetit**, zvýšení tělesné hmotnosti**		hyperamoniemie**, obezita		
Psychiatrické poruchy		podrážděnost*, halucinace*, stav zmatenosti*, agrese*, agitovanost*, porucha pozornosti*		abnormální chování*, psychomotorická hyperaktivita*, poruchy učení*		
Poruchy nervového systému**	tremor**	extrapyramidové poruchy, stupor**, somnolence*, křeče, poruchy paměti, bolest hlavy, nystagmus,	kóma**, spasticita, ataxie, encefalopatie, letargie**, reversibilní parkinsonismus, parestezie,	chronická encefalopatie**, reverzibilní demence, mozková atrofie, kognitivní poruchy,		

		závratě	zhoršení záchvatů (viz bod 4.4)	diplopie		
Poruchy ucha a labyrintu**		ztráta sluchu				
Cévní poruchy		krvácení**	vaskulitida			
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy			pleurální výpotek (eozinofilní)			
Gastrointesti nální poruchy	nauzea	zvracení, poruchy dásní, zejména hyperplazie dásní, bolest v horní části břicha**, průjem**	hypersalivace , pankreatitida **			
Poruchy jater a žlučových cest			porucha funkce jater** (viz bod 4.4)	porfýrie		
Poruchy kůže a podkožní tkáně		hypersenzitiv ní reakce, přechodná a/nebo na dávce závislá alopecie, poruchy nehtu a nehtového lůžka	angioedém, vyrážka, porucha ochlupení (např. abnormální struktura vlasu, změna barvy vlasů/chlupů, abnormální růst vlasů/chlupů) **	toxická epidermální nekrolýza, Stevensův- Johnsonův syndrom, erythema multiforme, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom)		hyperpigmen tace
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně			snížení kostní denzity**, osteopenie** , osteoporóza a	systémový lupus erythematode s, rhabdomyolý za		

			zlomeniny**			
Poruchy ledvin a močových cest		Močová inkontinence	renální insuficience	enuréza*, tubulo-interstitiální nefritida, reverzibilní Fanconiho syndrom**		
Poruchy reprodukčního systému a prsu		dysmenorea	amenorea	neplodnost u mužů, syndrom polycystických ovarií**	gynekomastie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace			hypotermie, periferní edém			
Vyšetření				snížení hladiny koagulačních faktorů**, abnormální výsledky koagulačních testů** deficit biotinu / deficit biotinidázy		

* Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány zejména u dětí a dospívajících.

** Popis vybraných nežádoucích účinků

Krvácivost a poruchy trombocytů

Valproát inhibuje druhou fázi srážení trombocytů, což vede k prodloužení času krvácivosti a trombocytopenii. Tyto změny se obvykle vyskytují u vyšších dávek než doporučených a jsou reverzibilní. Trombocytopenie z důvodu deficitu faktoru VIII/von Willebrandova faktoru může také vést k prodloužení času krvácení. Ojedinele se může vyskytnout i snížení fibrinogenu.

Zvýšení tělesné hmotnosti (případně u syndromu polycystických ovarií)

Může dojít ke zvýšení chuti k jídlu a léčba valproátem často vede ke zvýšení tělesné hmotnosti, které může být výrazné a progresivní (viz bod 4.4). Zvýšení tělesné hmotnosti je rizikovým faktorem pro syndrom polycystických ovarií, proto má být pečlivě monitorováno.

Hyperamonemie

Může se vyskytnout hyperamonemie bez změn vyšetření jaterní funkce. Může se vyskytnout izolovaná a mírná hyperamonemie, která je obvykle přechodná a obecně nevyžaduje přerušování léčby. Může však být doprovázena klinickými příznaky, jako je zvracení, ataxie a postupně zastřeným vědomím. Při výskytu těchto příznaků je třeba valproát vysadit. Byla také hlášena hyperamonemie spojená s neurologickými příznaky (viz bod 4.4.). V těchto případech jsou třeba další vyšetření.

Psychiatrické poruchy

Může se vyskytnout deprese s neznámou četností výskytu.

Může se vyskytnout zvýšení pozornosti. To je obecně prospěšné, ale ojediněle byla hlášena agresivita, hyperaktivita a porucha chování.

Poruchy nervového systému

Přechodně a/nebo v závislosti na dávce se může objevit jemný posturální třes, somnolence, ataxie a vertigo.

Byla hlášena sedace, obvykle během kombinované léčby s jinými antikonvulzivy. V monoterapii se vyskytla na začátku terapie a je obvykle přechodná.

Encefalopatie

Zmatenost, příležitostně progredující až ve stupor a letargii až do přechodného kómatu (encefalopatie), izolovaně nebo ve spojení se zvyšující se četností záchvatů nebo halucinacemi (příznaky jsou při snížení dávky nebo po vysazení reverzibilní). Většina případů se vyskytla krátce po zahájení léčby, při kombinované léčbě (zejména u fenobarbitalu nebo topiramátu) nebo při rychlém zvyšování dávky. Tento účinek byl často spojený s užitím nadměrné úvodní dávky, příliš rychlého vzestupu dávek nebo současného užívání dalších antiepileptik, zejména fenobarbitalu. Tento účinek je po vysazení léčiva reverzibilní. Ve spojení s tímto účinkem se vyskytlo zvýšení hladiny amoniaku a při současném užívání fenobarbitalu i zvýšení hladiny fenobarbitalu. Obvykle je při vysazení léčivého přípravku nebo při snížení dávky reverzibilní (viz bod 4.5).

Zejména při užití vyšších dávek nebo při kombinované léčbě se může objevit chronická encefalopatie s neurologickými příznaky a porucha kortikální funkce.

Poruchy ucha a labyrintu

Byl hlášen tinitus a ztráta sluchu (reverzibilní nebo ireverzibilní).

Bolest v horní části břicha nebo průjem obvykle vymizí za několik dní po vysazení léčby.

Může se vyskytnout i zácpa.

Pankreatitida (někdy fatální)

Riziko je výrazně vyšší u dětí zejména při kombinaci s jinými antiepileptiky (viz bod 4.4).

Porucha funkce jater

Zpočátku se může objevit přechodné zvýšení transamináz. Po užití valproátu bylo hlášeno závažné poškození jater ojediněle s fatálním zakončením (viz bod 4.4).

Porucha ochlupení

Někteří pacienti zaznamenali přechodnou ztrátu vlasů. Během šesti měsíců se růst vrací k normálu, ale vlasy mohou být kudrnatější než před tím.

Reverzibilní Fanconiho syndrom

(onemocnění proximálních tubulů ledvin vedoucí k metabolické acidóze, glykosurii, aminoacidurii, fosfaturii a urikosurii) byl ojediněle hlášen.

Abnormální koagulační testy: např. prodloužený protrombinový čas, aktivovaný parciální tromboplastinový čas, trombinový čas nebo INR.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil valproátu u pediatrické populace je srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých, nicméně některé nežádoucí účinky jsou závažnější nebo jsou pozorovány především u pediatrické populace. U kojenců a malých dětí, zejména u dětí do 3 let, existuje zvláštní riziko závažného poškození jater. U malých dětí existuje také zvláštní riziko pankreatitidy. Tato rizika s rostoucím věkem klesají (viz bod 4.4). U pediatrické populace jsou pozorovány zejména psychiatrické poruchy jako agrese, agitovanost, porucha pozornosti, abnormální chování, psychomotorická hyperaktivita a porucha učení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy náhodného nebo úmyslného předávkování. Při plasmatických koncentracích až do pěti- až šestinásobku maximální terapeutické hladiny není pravděpodobné, že by se objevily jiné příznaky, než je nauzea, zvracení a závrať.

Při masivním předávkování, tj. při plasmatických hladinách 10 – 20krát vyšších než je maximální terapeutická hladina (viz také bod 5.2), se může objevit závažný útlum CNS a respirační deprese.

Příznaky

Známky a příznaky masivního předávkování obvykle zahrnují kóma, svalovou slabost, hyporeflexii/areflexii, miózu, poruchu respiračních funkcí, metabolickou acidózu, hypotenzi a cirkulační kolaps/šok. Nicméně příznaky se mohou značně lišit. Velmi vysoké plasmatické hladiny kyseliny valproové vedou k neurologickým poruchám, např. zvýšení rizika záchvatů. Byl hlášen cerebrální edém a intrakraniální hypertenze. Objevily se jednotlivé případy masivního předávkování s fatálním výsledkem.

Léčba předávkování

Není známo žádné specifické antidotum.

Léčba předávkování je symptomatická, včetně opatření k eliminaci léčivé látky a podpoře životních funkcí: indukce zvracení, laváž žaludku (až do 10 – 12 hodin po požití) při zabránění aspirace a monitorování na jednotce intenzivní péče, pokud je třeba zavést řízenou ventilaci.

S úspěchem byla použita hemodialýza, hemoperfuze a forsírovaná diuréza, nicméně je eliminována

pouze volná část kyseliny valproové (přibližně 10 %). Peritoneální dialýza má malý efekt. S hemoperfuzí přes aktivní uhlí, výměnou krevní plasmy a transfuzí plasmy jsou malé zkušenosti. Proto se zejména u dětí doporučuje intenzivní léčba s monitorováním hladiny léčiva bez zvláštních metod detoxikace. Byl také intravenózně použit naloxon, někdy ve spojení s perorálním podáním aktivního uhlí, k projasnění poruchy vědomí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, deriváty mastných kyselin, ATC kód: N03AG01

Mechanismus účinku

Nejpravděpodobnějším mechanismem účinku je potence inhibičního účinku kyseliny gama-aminomáselné (GABA) ovlivněním další syntézy nebo dalšího metabolismu GABA. Aktivace dekarboxylázy kyseliny glutamové a inhibice transaminázy kyseliny gama-aminomáselné způsobuje výrazné zvýšení koncentrace kyseliny gama-aminomáselné v synapsích a v intersynaptických štěrbinách. Jako inhibitor neurotransmiteru brání kyselina gama-aminomáselná pre- a postsynaptické sekreci, a tím zabraňuje rozvinutí křečové aktivity.

Klinická účinnost a bezpečnost

Dobrá účinnost a rychlý účinek při léčbě manických epizod u pacientů s bipolární poruchou byl prokázán v několika placebem kontrolovaných studiích.

Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných studií zahrnujících 11 antiepileptik (celkem 199 studií s 27 863 pacienty ve skupině s léčivou látkou a 16 029 pacienty ve skupině s placebem) užívaných k léčbě epilepsie, psychiatrických onemocnění (včetně bipolární poruchy, schizofrenie a úzkostných poruch) nebo jiných onemocnění (včetně neuropatické bolesti) ukázala zvýšené riziko sebevražedných představ a chování u pacientů léčených antiepileptiky ve srovnání s placebem. Tyto sebevražedné představy a chování se vyskytovaly u všech zkoumaných léčivých přípravků a vyskytly se během 2 – 24 týdnů léčby. Riziko sebevražedných představ a chování u pacientů užívajících antiepileptika je přibližně 0,43%, téměř dvojnásobné než ve skupině s placebem (0,24%), což odpovídá 2 dalším případům na 1000 pacientů léčených antiepileptiky v porovnání s placebo skupinou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Léčivá látka se z gastrorezistentních tobolek uvolňuje v tenkém střevě, kde se absorbuje. Absolutní biologická dostupnost se blíží 100 %. Maximální plasmatické hladiny je dosaženo za 2 – 3 hodiny po podání. Podání s jídlem nebo po jídle sice vstřebávání léčivé látky zpožďuje, nemá však vliv na rozsah její absorpce. V závislosti na dávkovacím intervalu je rovnovážného stavu dosaženo po 2 – 4 dnech. Účinná terapeutická plasmatická hladina je u pacientů s epilepsií v rozmezí 40 – 100 mg/l (278 – 694 $\mu\text{mol/l}$), u některých pacientů s bipolární poruchou 50 – 125 mg/l (300 – 750 $\mu\text{mol/l}$).

Byla pozorována vysoká inter- a intraindividuální variabilita plasmatických hladin.

Distribuce

Valproát se přibližně z 80 – 95 % váže na bílkoviny krevní plasmy. Plasmatické hladiny nad 100 mg/l zvyšují volný podíl. Valproát je distribuován zejména krví. Koncentrace valproátu v cerebrospinální tekutině je srovnatelná s koncentrací volného valproátu v plasmě. Valproát prochází placentou a vylučuje se do mateřského mléka (1 – 10 % celkové sérové koncentrace).

Biotransformace

Valproát se metabolizuje v játrech, zejména glukuronidací. Valproát inhibuje izoenzym CYP2C9 enzymatického systému cytochromu P450.

Eliminace

Valproát se vylučuje zejména ledvinami ve formě glukuronidátu. Poločas eliminace je 10 – 15 hodin a je výrazně kratší u dětí (6 – 10 hodin).

Farmakokinetické/farmakodynamické vztahy

Zvláštní populace

Starší pacienti

Kvůli vyššímu distribučnímu objemu a nižší vazbě na bílkoviny krevní plasmy může být farmakokinetika valproátu u starších osob jiná, což může mít za následek zvýšení koncentrace volného léčiva.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Farmakokinetika valproátu u pacientů s poruchou funkce ledvin může být změněná z důvodu poklesu vazby na bílkoviny krevní plasmy, což vede ke zvýšení koncentrace volného léčiva.

Pacienti s poruchou funkce jater

Poločas eliminace je u pacientů s cirhózou a u pacientů po akutní hepatitidě výrazně delší ve srovnání s kontrolou, což naznačuje ovlivnění clearance u pacientů s jaterní dysfunkcí.

Clearance valproátu je u dětí od 10 let a dospívajících podobná jako u dospělých. U pediatrických pacientů do 10 let se systémová clearance valproátu s věkem mění. U novorozenců a kojenců do 2 měsíců je clearance valproátu ve srovnání s dospělými nižší a nejnižší je bezprostředně po narození. V přehledu vědecké literatury vykazoval poločas valproátu u kojenců do 2 měsíců značnou variabilitu v rozmezí od 1 do 67 hodin. U dětí ve věku 2-10 let je clearance valproátu o 50 % vyšší než u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích toxicity při opakovaném podávání byly u dospělých potkanů a psů po perorálním podávání v dávkách 1 250 mg/kg/den, resp. 150 mg/kg/den hlášeny degenerace/atrofie varlat nebo abnormality spermatogeneze a snížení hmotnosti varlat.

U mládřat potkanů byl pokles hmotnosti varlat pozorován pouze při dávkách překračujících maximální tolerovanou dávku (od 240 mg/kg/den intraperitoneálně nebo intravenózně) a bez souvisejících histopatologických změn. Při tolerovaných dávkách (do 90 mg/kg/den) nebyly zaznamenány žádné účinky na samčí reprodukční orgány. Na základě těchto dat nebyla mládřata považována za náchylnější k nálezům na varlatech než dospělí jedinci. Relevance nálezů na varlatech pro pediatrickou populaci není známa.

Ve studii fertility na potkanech nezměnil valproát v dávkách až 350 mg/kg/den reprodukční výkonnost samců. Mužská neplodnost však byla identifikována jako nežádoucí účinek u člověka (viz body 4.6 a 4.8).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Convulex 150 mg, 500 mg:

Tělo tobolky: nekrytalizující sorbitol 70%, glycerol 85%, želatina, oxid titaničitý (E 171), červený

oxid železitý (E 172), kyselina chlorovodíková 25 %.

Potahová vrstva: disperze kopolymeru MA/EA 1:1 30%, triethyl-citrát, makrogol 6000, glycerol-monostearát.

Convulex 300 mg:

Tělo tobolky: nekrystalizující sorbitol 70%, glycerol 85%, želatina, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), kyselina chlorovodíková 25 %.

Potahová vrstva: disperze kopolymeru MA/EA 1:1 30%, triethyl-citrát, makrogol 6000, glycerol-monostearát.

Potisk: šelak, černý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Oranžový PVC/PVDC/Al blistr, papírová krabička.
Velikost balení: 100 měkkých tobolek.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

G.L. Pharma GmbH, Schlossplatz 1, Lannach, 8502, Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Convulex 150 mg: 21/032/77-A/C

Convulex 300 mg: 21/032/77-B/C

Convulex 500 mg: 21/032/77-C/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 8. 1977

Datum posledního prodloužení registrace: 19. 11. 2014

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 5. 2026