

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 acidum valproicum 150, 300 nebo 500 mg.

Pomocné látky se známým účinkem:

Přípravek obsahuje 15 mg, 25 mg nebo 41 mg nekrytalizujícího sorbitolu 70%.

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.

Profylaxe migrenózních záchvatů, v případě, že ostatní antimigrenika nevykazují požadovaný efekt.

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

Dívky a ženy, které by mohly otěhotnět

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

Valproát se předepisuje a vydává v souladu s Programem prevence početí pro přípravky s obsahem valproátu (body 4.3 a 4.4).

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).

Epilepsie a manické epizody u bipolární poruchy

Epilepsie

Dávkování je individuální. Počáteční dávka je 5-15 mg/kg tělesné hmotnosti. Ta se každý týden zvyšuje o 5-10 mg/kg až k dosažení optimální dávky, kdy je pacient bez záchvatů. Terapeutická hladina se pohybuje mezi 50 až 100 mg/ml (tj. 300-600 mmol/l).

Obvyklá dávka pro dospělé je 20 mg/kg, pro dospívající 25 mg/kg a pro děti 30 mg/kg tělesné hmotnosti.

Průměrné denní dávky pro menší děti jsou:

tělesná hmotnost:	14-21 kg	300-600 mg/den,
	21-32 kg	600-900 mg/den.

Průměrné denní dávky pro děti od 10 do 14 let jsou 450-1500 mg/den, pro dospívající a dospělé 1200-2100 mg/den. Při léčbě více antiepileptiky mohou dětské dávky dosahovat i 100 mg/kg/den. (U dětí do 2 let se používá pouze v monoterapii). Maximální denní dávka pro dospělé je 60 mg/kg/den.

Při monoterapii kyselinou valproovou do dávky 15 mg/kg může být celková denní dávka podána jednou denně večer, při vyšších dávkách je obvykle rozdělena do 3-4 dílčích dávek.

Plného účinku kyseliny valproové je dosaženo za 4-6 týdnů.

Convulex se podává během jídla nebo po jídle, zapíjí se tekutinou, tobolky jsou vhodné pro děti od 3 let.

Manické epizody u bipolární poruchy

Dospělí:

Denní dávka by měla 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

Bezpečnost a účinnost přípravku Convulex v léčbě manických epizod u bipolární poruchy nebyla hodnocena u pacientů mladších 18 let.

Migréna (pouze u dospělých pacientů)

Začíná se 300 mg denně rozdělenými do několika dílčích dávek. Denní dávka by měla být pomalu zvyšována až do dosažení požadovaného terapeutického účinku, případně objevení se nežádoucích účinků. Většina pacientů může být efektivně léčena dávkou 600 – 900 mg denně.

4.3 Kontraindikace

Convulex je kontraindikován v následujících situacích:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- akutní nebo chronické poruchy jaterních nebo pankreatických funkcí nebo jejich pozitivní rodinná anamnéza;
- trombocytopenie;
- neurometabolická nebo neurodegenerativní onemocnění s postižením jater, náhlé úmrtí kojence v rodině.

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 a profylaxe záchvatů migrény

- 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).

Valproát je kontraindikován 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).

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 poruch vývoje nervového systému (viz bod 4.6).

Convulex je kontraindikován v následujících situacích:

Léčba epilepsie

- v období těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodnější alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).
- u žen, které by mohly otěhotnět, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (viz body 4.4 a 4.6).

početí (viz body 4.3 a 4.6).

Léčba bipolární poruchy a profylaxe záchvatů migrény

- v období těhotenství (viz body 4.3 a 4.6).
- u žen, které by mohly otěhotnět, 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 poruch vývoje nervového systému, 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 je schopna používat účinnou antikoncepci (další informace naleznete v podbodě Antikoncepce v tomto upozornění v rámečku) bez přerušování po celou dobu trvání léčby valproátem.
- pacientka porozuměla potřebě pravidelného (alespoň jednou ročně) přehodnocování léčby specialistou se zkušenostmi v léčbě epilepsie nebo bipolární poruchy nebo migrény
- 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 kontracepce.
- pacientka porozuměla, že v případě těhotenství je třeba se neprodleně poradit se svým lékařem.
- pacientka obdržela příručku pro pacienta.
- pacientka potvrdila, že rozumí rizikům a nezbytným opatřením v souvislosti s léčbou valproátem (Každoročně podepisovaný formulář s informacemi 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/opatrovníci dívky rozumí nutnosti kontaktovat specialistu, jakmile u dívky, užívající valproát, nastane menarché.
- Předepisující lékař musí zajistit, že rodičům/opatrovníkům dívky, u níž nastalo menarché, byly poskytnuty veškeré informace o riziku vrozených malformací a poruch vývoje nervového systému, 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 zvažovat 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, které by mohly otěhotnět, bez negativního výsledku těhotenského testu (těhotenský test z krevní plazmy) potvrzeného zdravotníkem, aby se vyloučilo neúmyslné použití v těhotenství.

Antikoncepce

Ženy, které by mohly otěhotnět, a kterým je předepsán valproát, musí používat účinnou antikoncepci bez přerušení po celou dobu trvání 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 uživatelce, jako je nitroděložní tělísko nebo implantát) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce, včetně bariérové metody. V každém případě mají být při výběru kontracepční metody 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.

Každoroční přehodnocení léčby specialistou

Specialista má alespoň jednou ročně zhodnotit, jestli je valproát pro pacientku nejvhodnější léčbou. Specialista má s pacientkou prodiskutovat Každoročně podepisovaný formulář s informacemi 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 kontracepce (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 nebo migrénou plánuje otěhotnět, musí se poradit se specialistou se zkušenostmi s léčbou bipolární poruchy nebo migrény a léčba valproátem má 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 pacientka rozumí jejímu obsahu.
- pacientky jsou upozorněny, aby v případě plánování 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, které by mohly otěhotnět, a detaily Programu prevence početí. Příručka pacienta a karta pacienta musí být poskytnuty všem ženám užívajícím valproát, které by mohly otěhotnět.

Každoročně podepisovaný formulář s informacemi o riziku musí být použit při zahájení léčby a při každoročním přehodnocení léčby valproátem prováděném specialistou.

Úmrtí v souvislosti s podáváním valproátu bylo zaznamenáno hlavně u dětí do 10 let léčených antiepileptickou polyterapií. Většina případů končících letálně je zaznamenána v průběhu prvních 4 měsíců léčby valproáty. Riziko je zvýšeno u kojenců a malých dětí do 2 let trpících těžkými záchvaty epilepsie, zvláště je-li současně přítomno organické poškození mozku, mentální retardace nebo kongenitální metabolické onemocnění. Těžká nebo letální onemocnění jater nejsou vždy závislá na velikosti dávky a na začátku se nevyznačují změnami

laboratorními hodnotami. Známkou počínajícího jaterního poškození mohou být i elektroencefalické změny (zpomalení základního rytmu, intermitentní delta vlny). Pokud se terapie přeruší včas, může být hepatotoxicita reverzibilní.

Před zahájením léčby je nutné zkontrolovat jaterní a pankreatické funkce a koagulační faktory, další kontrola je při zvyšování dávek a dále pak ve 2měsíčních intervalech. Léčba má být okamžitě ukončena při zjištění hypofibrinogenemie nebo při poruchách srážlivosti krve, při zvýšení transamináz na trojnásobek, při zvýšení alkalické fosfatázy a bilirubinu nebo při prvních příznacích toxické hepatitidy (patologické laboratorní testy spolu s klinickými symptomy). Jestliže jsou transaminázy pouze lehce zvýšeny, je nutné snížit dávky za současné kontroly jaterních funkcí a koagulačních schopností. Další kontroly pankreatických funkcí se provádějí v případě bolesti v epigastriu neznámé etiologie. Léčba musí být okamžitě ukončena při prvních příznacích pankreatitidy. Dále je vhodné pravidelně kontrolovat renální funkce a sledovat hladinu kyseliny močové.

Před chirurgickými nebo stomatologickými výkony je nutné v dostatečném časovém odstupu zkontrolovat srážlivost krve.

Zvýšená opatrnost je nutná při současném podávání kyseliny valproové a salicylátů. Náhlé vysazení kyseliny valproové může zvýšit frekvenci záchvatů.

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. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u valproátu sodného. Proto by u pacientů měly být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvažována vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) by měli být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování, by měli vyhledat lékařskou pomoc. Současné podávání kyseliny valproové/natrium valproátu a karbapenemů není doporučeno (viz bod 4.5).

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 senzorio-motorickou neuropatii, myopatii, cerebelární ataxii, oftalmoplegii nebo komplikovanou migrénu s okcipitální aurou. Testování na mutace POLG je třeba provádět v souladu se současnou klinickou praxí diagnostického hodnocení těchto poruch (viz bod 4.3).

Přípravek obsahuje sorbitol. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy by tento přípravek neměli užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kyselina valproová zvyšuje volný podíl fenytoinu, fenobarbitalu, diazepamu a primidonu, zvyšuje účinek etosukcimidu. Fenytoin, fenobarbital a primidon snižují sérovou koncentraci kyseliny valproové. Současné podávání karbamazepinu může zvýšit nebo snížit hladinu kyseliny valproové. Ve vzácných případech může kyselina valproová v kombinaci s klonazepamem vyvolat stav absence. Metabolismus diazepamu je kyselinou valproovou inhibován. Během kombinované léčby kyselinou valproovou a jinými antiepileptiky je nutné lékové monitorování hladin všech antiepileptik.

Kyselina valproová zvyšuje centrálně tlumivý účinek neuroleptik, antidepresiv a alkoholu. Kyselina valproová zvyšuje účinek antikoagulancií kumarinové řady a heparinu. Některé studie ukazují, že salicyláty uvolňují kyselinu valproovou z vazby na plazmatické bílkoviny a narušují její metabolismus, čímž je dosaženo toxické hladiny kyseliny valproové v krvi (klinicky důležité zvláště u dětí).

Současné podávání hepatotoxických látek a kyseliny valproové zvyšuje možnost poškození jater.

Interakce v laboratorních testech:

Protože je kyselina valproová částečně odbourávána na ketonové metabolity, může vyšetření moči na ketolátky u diabetiků ukázat falešně pozitivní výsledky.

Kyselina valproová ovlivňuje uvolňování thyreoidních hormonů z bílkovinné vazby i jejich rychlejší metabolismus, čímž vzniká při vyšetření thyreoidních funkcí obraz falešně pozitivní hypothyreozy.

Při současném podávání karbapenemů a kyseliny valproové byly hlášeny případy, kdy hladina kyseliny valproové v krvi poklesla, a to až o 60-100 % v průběhu dvou dnů. Vzhledem k uvedené rychlosti a míře poklesu je současné podávání karbapenemů považováno za obtížně zvladatelné, proto by se měl lékař u pacientů stabilizovaných na kyselině valproové této kombinace vyvarovat (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Valproát je kontraindikován k léčbě bipolární poruchy a migrény během těhotenství. Valproát je kontraindikován k léčbě epilepsie během těhotenství, pokud existuje jiná vhodná alternativa léčby epilepsie. Valproát je kontraindikován u žen, které by mohly otěhotnět, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (viz body 4.3 a 4.4).

Teratogenita a účinky na vývoj

Užívání valproátu v monoterapii a valproátu 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.

Kongenitální malformace

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.

Vývojové poruchy

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 dávkou, 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.

Inteligentní 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 (zhruba pětinašobně) 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).

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 nebo migrénou plánuje otěhotnět, musí se poradit se specialistou se zkušenostmi s léčbou bipolární poruchy nebo migrény a léčba valproátem má 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 a profylaxi záchvatů migrény 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 plazmatickým 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 plazmě, 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.

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

Na počátku léčby, při vyšším dávkování a v kombinaci s jinými přípravky s účinkem na CNS mohou být změněny reakce natolik, že nezávisle na projevech základní nemoci může být omezena schopnost řízení motorových vozidel a obsluhy strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky se vyskytují přechodně asi u 15-20% pacientů. Nejčastější jsou zažívací obtíže (10%), bolesti v epigastriu, nauzea, sedace, extrapyramidové poruchy, vomitus, průjem nebo zácpa, zvýšená chuť k jídlu, přibývání na váze. Tyto obtíže jsou závislé na dávce a lze je snížit postupným zvyšováním dávky, podáváním přípravku s jídlem a současným vynecháním aromatického ovoce.

Často byly hlášeny poruchy nehtu a nehtového lůžka.

Vzácně se vyskytuje spavost, závratě, bolesti hlavy, zhoršení depresí, agresivita, mimovolné pohyby, hyperaktivita, tonické záškuby, ataxie, poruchy koordinace, třes, dysartrie, nystagmus, diplopie. Vzácně byla hlášena obezita. V ojedinělých případech byly pozorovány stavy zmatenosti, stupor nebo kóma, které se objevily několik dní po dosažení terapeutické hladiny v plazmě. Tyto stavy se vysvětlují paradoxní reakcí u psychicky predisponovaných jedinců.

Z hematologických poruch byla pozorována trombocytopenie, snížení agregace krevních destiček, neutropenie, lymfocytóza, hypofibrinogenemie, vzácně anémie a útlum kostní dřeně. Rovněž byly zjištěny zvýšené hladiny glycidů a kyseliny močové v krvi nebo snížení kreatininu. Alergické kožní reakce se vyskytují velmi zřídka. V ojedinělých případech byly pozorovány petechie, tvorba hematomů, přechodné vypadávání vlasů.

Poruchy parametrů jaterních funkcí se vyskytují poměrně často, ale obvykle se normalizují po úpravě dávek. Při zjištění klinických symptomů ukazujících na poškození jater (opakující se bolesti v epigastriu, zvracení, nechutenství, vyčerpanost, slabost, žloutenka, ascites, hepatální encefalopatie) musí být léčba okamžitě přerušena. Těžké poškození jater, které je velmi vzácné, je nezávislé na velikosti podávané dávky a vyskytuje se během prvních 6 měsíců léčby. Dále byl popsán výskyt Reye-like syndromu, edémů, dysmenorhey a galaktorhey. Velmi vzácně bylo pozorováno poškození pankreatu doprovázené zvýšenou hladinou amylázy a lipázy v krvi.

U pacientů dlouhodobě léčených přípravkem Convulex byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus, kterým přípravek Convulex ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

Kongenitální malformace a vývojové poruchy (viz bod 4.4 a bod 4.6).

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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Zmatenost, sedace, kóma, hyporeflexie až areflexie, centrální dechový útlum. Léčba je symptomatická na jednotce intenzivní péče, iniciálně se provádí výplach žaludku a podává se aktivní uhlí. Jako antidotum byl úspěšně podán naloxon.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika, antikonvulziva

ATC kód: N03AG01

Kyselina valproová je nasycená, jednoduše štěpitelná mastná kyselina. V pokusech na zvířatech vykazuje jen malou toxicitu při vysokém antikonvulzivním působení. Nemá sedativní ani hypnotický účinek. Působí na metabolismus kyseliny gama-aminomáselné. Aktivace dekarboxylázy kyseliny glutamové a inhibice transaminázy kyseliny gama-aminomáselné způsobuje výrazné zvýšení koncentrace kyseliny gama-aminomáselné v synapsích a v intersynaptických šterbinách. Jako inhibitor neurotransmiteru brání kyselina gama-aminomáselná pre- a postsynaptické sekreci, a tím zabraňuje rozvinutí křečové aktivity. Široké spektrum účinku kyseliny valproové je pravděpodobně důsledkem zapojení několika molekulárních mechanismů účinku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kyselina valproová je silně lipofilní, rychle a téměř úplně se resorbuje. Maximální plazmatické hladiny dosahuje za 1-3 hodiny po podání, vyrovnaného stavu plazmatické hladiny za 2-4 dny. Současné přijímání potravy nemá vliv na množství vstřebané účinné látky. Kyselina valproová je téměř úplně metabolizována v játrech. Z 80-95 % se váže na plazmatické bílkoviny (převážně albumíny). Plazmatický poločas při monoterapii se pohybuje mezi 9-16 hodinami. Při kombinaci s jinými antiepileptiky se poločas zkracuje na 1-9 hodin. U novorozenců a malých dětí je plazmatický poločas 10-67 hodin (nejdelší bezprostředně po porodu). Terapeutická hladina se pohybuje mezi 50-100 mg/l (tj. 300-600 mmol/l). Při vyšších hodnotách je nutné počítat se vzrůstajícími nežádoucími účinky až intoxikací. Koncentrace v cerebrospinálním moku koreluje s volnou částí aktivní substance. Kyselina valproová prochází placentární bariérou, v mateřském mléce dosahuje až 10% plazmatické hladiny. Pouze 1-3 % podané látky je vylučováno renální cestou v nezměněné formě. Větší část je glukuronizována a oxidována v játrech. Hlavním metabolitem je kyselina 3-ketovalproová, která je vylučována močí. Tento metabolit je u myši antikonvulzivně účinný, u člověka není jeho účinek objasněn.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Kyselina valproová má při terapeutické koncentraci relativně nízkou toxicitu. Případy akutního předávkování u dětí i dospělých jsou velmi řídké.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Convulex 150 mg, 500 mg:

Tělo tobolek: nekrystalizující sorbitol 70%, glycerol 85 %, želatina, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), kyselina chlorovodíková 25 %.

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

Convulex 300 mg:

Tělo tobolek: nekrystalizující sorbitol 70%, glycerol 85 %, želatina, oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), kyselina chlorovodíková 25 %.

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

Potisk: šelak, černý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

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, Lannach, Rakousko

8. 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

9. 10. 2018