

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

H A L M E D
28 - 08 - 2024
ODOBRENO

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

CONVYVAL 300 mg/ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml oralne otopine sadrži 300 mg natrijevog valproata (što odgovara 260,3 mg valproatne kiseline).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

1 ml sadrži približno 42,9 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina.

Bistra, bezbojna do lagano žućkasta otopina s mirisom naranče.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Epilepsija

Za liječenje primarno generaliziranih, sekundarno generaliziranih i fokalnih epileptičkih napadaja.

Bipolarni poremećaj

Liječenje maničnih epizoda kod bipolarnog poremećaja kada je litij kontraindiciran ili se ne podnosi. Nastavak liječenja nakon manične epizode može se razmotriti u bolesnika koji su imali odgovor na natrijev valproat u akutnoj maniji.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Dnevna doza mora biti individualno prilagođena dobi, tjelesnoj težini i individualnoj osjetljivosti na valproatnu kiselinu i mora se kontrolirati.

Budući da ne postoji terapijski relevantna korelacija između dnevne doze, koncentracije u serumu i terapijskog učinka, optimalnu dozu treba odrediti na temelju kliničkog odgovora. Ako se ne postigne odgovarajuća kontrola napadaja ili se sumnja na nuspojave, mora se uzeti u obzir određivanje razine valproatne kiseline u serumu uz kliničko praćenje. Obično je učinkovit terapijski raspon između 40-100 mg/l (300-700 µmol/l).

Epilepsija

Liječenje epilepsije je uvijek dugotrajno liječenje.

Potrebno je konzultirati liječnika specijalista (neurologa, neuropedijatra) kako bi se odredila prilagodba doze, trajanje liječenja i prekid primjene lijeka Convyval na temelju individualne situacije. U pravilu, o smanjenju doze ili prekidu uzimanja lijeka treba najranije razmišljati tek 2 do 3 godine nakon prestanka napadaja. Prekid mora biti postupan u razdoblju od jedne do dvije godine. Djeci se

H A L M E D

28-08-2024

ODOBRENO

može dopustiti da “prerastu” dozu po kg tjelesne mase umjesto da se doza prilagođuje prema dobi; pri tome se EEG nalazi ne smiju pogoršati.

Iskustva s dugotrajnom primjenom valproata su ograničena, osobito u djece mlađe od 6 godina.

Općeniti naputci o načinu primjene

- U bolesnika bez dodatne antiepileptičke terapije, preporučuje se postupno povećanje doze svaki 2. do 3. dan kako bi se dosegla optimalno učinkovita doza unutar otprilike tjedan dana.
- U bolesnika koji već primaju druge antiepileptike, supstitucija valproatom kiselinom / natrijevim valproatom mora biti progresivna. Cilj je postići optimalnu učinkovitu dozu u roku od dva tjedna, dok se prethodni lijek postupno smanjuje ili potom potpuno ukida.
- U bolesnika liječenih valproatom kiselinom / natrijevim valproatom, ako je potrebno, treba postupno uvoditi dodatnu terapiju drugim antiepileptičkim lijekom (vidjeti dio 4.5).

Djevojčice i žene reproduktivne dobi

Liječenje valproatom mora započeti i nadzirati liječnik specijalist koji ima iskustva u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja. Valproat se ne smije davati djevojčicama i ženama u reproduktivnoj dobi osim ako su druge terapije neučinkovite ili ih bolesnica ne podnosi.

Valproat se propisuje i izdaje u skladu s programom prevencije trudnoće kod upotrebe valproata (dio 4.3 i 4.4).

Na redovitim liječničkim pregledima potrebno je pažljivo preispitivati omjer koristi i rizika liječenja.

Valproat je poželjno propisati u monoterapiji i u najnižoj učinkovitoj dozi, ako je moguće u formulaciji s produljenim oslobađanjem. Dnevnu dozu treba podijeliti u najmanje dvije pojedinačne doze (vidjeti dio 4.6).

Muški bolesnici

Preporučuje se da liječenje lijekom Convyval započinje i nadzire specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6).

Upute za oralnu primjenu

Doziranje u odraslih

Na početku liječenja doza je obično 10-15 mg/kg tjelesne težine po danu, nakon čega se titrira do optimalne doze. Doza održavanja je općenito u rasponu od 20-30 mg/kg tjelesne težine po danu. Ako se u ovom rasponu doziranja ne postigne potpuna kontrola napadaja, moguće je dodatno povećati dozu. Pri dnevnim dozama iznad 50 mg/kg tjelesne težine po danu, potrebno je pažljivo praćenje bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Doziranje u djece

U djece je prosječna dnevna doza 30 mg natrijevog valproata po kg tjelesne težine po danu.

Doziranje u adolescenata (iznad 12 godina)

U adolescenata je prosječna dnevna doza 25 mg natrijevog valproata po kg tjelesne težine po danu.

Doziranje u starijih bolesnika (> 65 godina)

U starijih bolesnika dnevna doza se određuje ovisno o kontroli napadaja.

Preporučuju se sljedeće dnevne doze:

Dob	Tjelesna težina (kg)	Doza (mg/dan)	Doza (ml/dan)
3–6 mjeseci	cca. 5,5–7,5 kg	150	0,5 ml
6–12 mjeseci	cca. 7,5–10 kg	150–300	0,5 - 1 ml

1–3 godina	cca. 10–15 kg	300–450	1 – 1,5 ml
3–6 godina	cca. 15–20 kg	450–600	1,5 - 2 ml
7–11 godina	cca. 20–40 kg	600–1200	2 - 4 ml
12–17 godina	cca. 40–60 kg	1000–1500	cca. 3,5 - 5 ml
odrasli (uključujući i starije bolesnike)	≥ 60	1200–2100	4 - 7 ml

Dnevnu dozu treba raspodijeliti na 2 do 4 pojedinačne doze.

Graduirana štrcaljka za doziranje nalazi se u pakiranju.

Doziranje u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega i/ili jetre

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom može biti potrebno smanjiti dozu ili povećati dozu u bolesnika na hemodijalizi. Valproat se može dijalizirati (vidjeti dio 4.9). Doziranje se mora prilagoditi u skladu s kliničkim praćenjem bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Smanjenje doze može biti potrebno u bolesnika s oštećenjem jetre. Kako ne postoji relevantna korelacija između doze i razina u serumu, dozu treba prilagoditi u skladu s kliničkim praćenjem bolesnika.

Manične epizode kod bipolarnog poremećaja

Doziranje kod odraslih

Dnevnu dozu treba u svakom pojedinačnom slučaju odrediti i kontrolirati liječnik specijalist.

Preporučena početna doza je 750 mg po danu. Klinička ispitivanja su isto tako pokazala da početna doza od 20 mg valproata po kg tjelesne težine također ima prihvatljiv sigurnosni profil lijeka.

Dozu treba povećati što je prije moguće na najnižu terapijsku dozu, kojom se postiže željeni terapijski učinak. Dnevnu dozu treba prilagoditi kliničkim zahtjevima da bi se utvrdila najmanja učinkovita doza u za pojedinačnog bolesnika.

Srednja vrijednost dnevne doze je obično u rasponu između 1000 i 2000 mg valproata. Bolesnike koji primaju više od 45 mg/kg tjelesne težine po danu treba pažljivo pratiti.

Nastavak liječenja nakon jedne manične epizode u bipolarnom poremećaju treba prilagoditi svakom pojedinačnom slučaju, koristeći najnižu učinkovitu dozu.

Primjena najniže učinkovite doze treba biti individualizirana.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost lijeka Convyval u liječenju manične epizode bipolarnog poremećaja u bolesnika mlađih od 18 godina nije ustanovljena.

Za sigurnosne informacije u djece vidjeti dio 4.8

Način primjene i trajanje liječenja

Za primjenu kroz usta.

Convyval 300 mg/ml oralna otopina se mora uzeti tijekom ili nakon jela s pola čaše vode sa šećerom ili slično. Gazirana pića se ne smiju uzimati uz lijek!

Da bi se lijek Convyval 300 mg/ml oralna otopina točno dozirala u pakiranju je priložena graduirana štrcaljka za doziranje.

Upute za korištenje štrcaljke za doziranje:

1. Skinite čep s navojem s boce.

2. Gurnite klip do kraja u štrcaljku za doziranje, a zatim umetnite štrcaljku u adapter na vratu boce.
3. Okrenite bočicu sa štrcaljkom za doziranje naopako i izvucite klip dok oznaka ne odgovara propisanoj dozi.
4. Prenesite izmjerenu dozu iz štrcaljke za doziranje u čašu s malo vode. Ponovite korake 3 i 4 ako je potrebno, sve dok propisana ukupna doza ne bude potpuna.
5. Nakon svake upotrebe, zatvorite bocu čepom na navoj.
6. Izvadite klip iz štrcaljke i pažljivo isperite oba dijela pod tekućom vodom. Kada su oba dijela suha, ponovno sastavite špicu i klip.

Trajanje liječenja odrediti će nadležni liječnik specijalist.

4.3 Kontraindikacije

Convyval je kontraindiciran u sljedećim slučajevima:

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili bilo koju od pomoćnih tvari navedenih u odjeljku 6.1.
- akutni hepatitis
- kronični hepatitis
- osobna ili obiteljska anamneza ozbiljne bolesti jetre, osobito ako je bolest uzrokovana lijekovima (osobito liječenjem valproatom/valproatnom kiselinom).
- jetrena porfirija
- bolesnici s poznatim poremećajem ciklusa ureje (vidjeti dio 4.4)
- u slučaju neliječenog sistemskog primarnog nedostatka karnitina (vidjeti dio 4.4 pod "Pacijenti s rizikom od hipokarnitinemije").

Liječenje epilepsije

- u trudnoći, osim ako ne postoje prikladni alternativni načini liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6);
- u žena u reproduktivnoj dobi, osim ako se pridržavaju Programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Liječenje bipolarnog poremećaja

- u trudnoći (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6);
- u žena u reproduktivnoj dobi, osim ako se pridržavaju Programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Valproat se ne smije primjenjivati u bolesnika koji boluju od mitohondrijske bolesti uzrokovane mutacijama u jezgri gena koji kodira mitohondrijski enzim polimerazu gama (POLG), kao što je Alpers-Huttenlocherov sindrom, i u djece mlađe od dvije godine za koje se sumnja da imaju stanje povezano s POLG (vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Posebna upozorenja

Oštećenje funkcije jetre

Povremeno su primijećena teška oštećenja funkcije jetre, s mogućim smrtnim ishodom.

Bolesnici pod najvećim rizikom su djeca, posebno dojenčad i djeca mlađa od 3 godine koja pate od teških epileptičkih poremećaja. Rizik od oštećenja jetre posebno je povećan u kombinacijskoj terapiji s nekoliko antiepileptika ili kada postoji i oštećenje mozga, mentalna retardacija i/ili kongenitalne metaboličke bolesti uključujući mitohondrijske bolesti kao što je nedostatak karnitina, poremećaji ciklusa uree, mutacije POLG (vidjeti dio 4.3 i 4.4) i/ili degenerativni poremećaji. U ovih bolesnika treba primjenjivati monoterapiju uz poseban oprez.

Oštećenje jetre uočeno je u većini slučajeva unutar prvih 6 mjeseci terapije, osobito između 2. i 12. tjedna. U djece starije od 3 godine učestalost bolesti značajno se smanjuje.

Tijek ovih poremećaja može biti smrtonosan. Uz istovremeni razvoj hepatitisa i pankreatitisa povećava se rizik od smrtnog ishoda.

Mogući simptomi

Svjesnost o mogućim kliničkim simptomima je ključna za ranu dijagnozu. Mora se uzeti u obzir sljedeće znakove i simptome koji mogu prethoditi oštećenju jetre, osobito u rizičnih bolesnika:

- nespecifični simptomi s iznenadnim početkom, kao npr. astenija, gubitak teka, letargija i pospanost, koji se ponekad javljaju s višestrukim povraćanjem i bolovima u abdomenu;
- u bolesnika s epilepsijom, ponavljanje napadaja.

Bolesnike (ili članove obitelji ako je riječ o djeci) se mora uputiti da odmah potraže liječnički savjet ako se pojavi bilo koji od gore navedenih znakova. U tom slučaju potreban je hitan klinički pregled i provjera funkcije jetre.

Mjere za rano otkrivanje oštećenja funkcije jetre

Testove funkcije jetre mora se provesti prije početka terapije i (osobito u rizičnih bolesnika) periodički tijekom prvih 6 mjeseci terapije. Uz uobičajene pretrage, posebno su relevantni testovi koji daju informacije o sintezi proteina, posebice o indeksu protrombina. Potvrda abnormalno niske razine protrombina, osobito u vezi s drugim abnormalnostima (značajno smanjenje fibrinogena i faktora koagulacije; povišene razine bilirubina i povišene transaminaze) zahtijeva prekid liječenja valproičnom kiselinom/natrijevim valproatom. Ako se istodobno uzima i acetilsalicilna kiselina, unos se mora prekinuti kao mjeru predostrožnosti, jer se metabolizira istim putem.

Potrebno je na odgovarajući način nastaviti s praćenjem funkcije jetre u slučaju promjena u istodobnoj primjeni lijekova (povećanje ili dodavanje doze) za koje je poznato da utječu na jetru (vidjeti također dio 4.5 o riziku od oštećenja jetre salicilatima, drugim antikonvulzivima uključujući kanabidiol).

Međutim, liječnik mora isto tako uzeti u obzir da u pojedinačnim slučajevima vrijednosti jetrenih enzima također mogu biti privremeno povišene neovisno o disfunkciji jetre, osobito na početku liječenja.

Oštećenje funkcije gušterače

Slučajevi teškog pankreatitisa, koji također može biti smrtonosan, zabilježeni su vrlo rijetko. Rizik od smrtnog ishoda najveći je u male djece i smanjuje se s dobi. Mogući čimbenici rizika za nastanak teškog pankreatitisa su teški oblici napadaja ili teški neurološki poremećaji uz istodobnu terapiju antikonvulzivima. Istodobno zatajenje jetre i pankreatitis povećavaju rizik od smrtnog ishoda. Bolesnike se mora poučiti ako se pojave znakovi pankreatitisa (npr. bol u abdomenu, mučnina, povraćanje) neka se odmah obrate liječniku. Bolesnici moraju proći pažljivu liječničku procjenu (uključujući određivanje serumske amilaze); ako se dijagnosticira pankreatitis, treba prekinuti primjenu valproatne kiseline/natrijevog valproata.

Bolesnike s anamnezom pankreatitisa se mora pomno klinički pratiti (vidjeti također dio 4.8).

Dugotrajna terapija

Tijekom dugotrajne terapije u kombinaciji s istodobnim uzimanjem drugih antiepileptika, osobito fenitoina, može doći do znakova i simptoma oštećenja mozga (encefalopatija) (pojačana učestalost napadaja, bezvoljnost, stupor, slabost mišića, poremećaji pokreta (koreiformna diskinezija), teške promjene u EEG-u).

Mjere opreza

- **Testove funkcije jetre** potrebno je provesti prije početka terapije (vidjeti dio 4.3) i periodično tijekom prvih 6 mjeseci liječenja, osobito u visoko rizičnih bolesnika. Kao i kod većine antikonvulziva, tijekom terapije valproatnom kiselinom/natrijevim valproatom može doći do porasta jetrenih enzima, osobito na početku terapije. Ovo povećanje je uglavnom prolazno i izolirano, bez kliničkih simptoma. Liječnik se ne bi trebao oslanjati samo na kemijske parametre krvi. Anamneza i kliničko stanje od presudnog su značaja za kliničku procjenu. U rizičnih bolesnika preporučuju se proširena ispitivanja, uključujući razinu protrombina. Ako je potrebno, može se razmotriti prilagodba doze. Testove se mora ponoviti, ako je potrebno.

Ako se sumnja na teški poremećaj funkcije jetre ili oštećenje gušterače, liječenje valproatom treba odmah prekinuti. Kao preventivnu mjeru, također se mora prestati uzimati druge lijekove koje zbog istog metabolizma mogu dovesti do sličnih nuspojava. U pojedinačnim slučajevima kliničko stanje se može pogoršati unatoč gore navedenim mjerama opreza.

- **Krvne pretrage** (kompletna krvna slika uključujući broj trombocita, vrijeme krvarenja i testove koagulacije) se mora učiniti prije početka terapije, prije operacije i u slučaju spontanog krvarenja ili krvarenja. Poseban je oprez potreban ako je jasno produljeno trombotično vrijeme (smanjena Quick vrijednost) popraćeno drugim promijenjenim laboratorijskim parametrima, kao što su smanjenje razina fibrinogena i faktora koagulacije ili povećanje bilirubina ili jetrenih enzima.
- **Sistemska eritematozna lupus**: U rijetkim slučajevima, valproat može izazvati sistemski eritematozni lupus ili pogoršati postojeći eritematozni lupus. Lijekovi koji sadrže valproatnu kiselinu smiju se primjenjivati u bolesnika sa sistemskim eritematoznim lupusom samo nakon pažljive procjene rizika/koristi.
- **Poremećaji ciklusa ureje i rizik od hiperamonemije**: liječenje valproatom kiselinom/natrijevim valproatom može dovesti do **hiperamonemije**. Stoga, ako se pojave simptomi kao što su apatija, somnolencija, povraćanje, hipotenzija ili povećana učestalost napadaja, moraju se odrediti razine amonijaka i valproatne kiseline u serumu; ako je potrebno, dozu valproatne kiseline se mora smanjiti. Ako se **sumnja na defekt enzima u ciklusu uree**, mora se provesti metaboličko ispitivanje prije početka liječenja zbog rizika od hiperamonemije s valproatom kiselinom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4 „Bolesnici s rizikom od hipokarnitinemije” i „Oštećenje jetre”).
- Bolesnici s **oštećenjem koštane srži** u povijesti bolesti moraju se pomno nadzirati.
- U bolesnika s **bubrežnom insuficijencijom** može biti potrebno smanjenje doze. U bolesnika na hemodijalizi može biti potrebno povećanje doze. Valproat se može dijalizirati (vidjeti dio 4.9). Budući da praćenje visine koncentracija u plazmi može dati pogrešne vrijednosti, dozu se mora prilagoditi u skladu s kliničkim odgovorom.
- **Liječenje karbapenemom**: ne preporučuje se istodobna primjena valproatne kiseline/natrijevog valproata i karbapenema (vidjeti dio 4.5).
- Valproat vrlo često uzrokuje **povećanje tjelesne težine**, koje može biti izrazito i progresivno. Bolesnike se mora upozoriti na ovaj rizik na početku terapije i informirati ih o odgovarajućim mjerama pomoću kojih će se povećanje tjelesne težine što je moguće više ograničiti.
- **Bolesnici s rizikom od hipokarnitinemije**: primjena valproata može izazvati pojavu ili pogoršanje hipokarnitinemije što može dovesti do hiperamonijemije (koja može dovesti do hiperamonemičke encefalopatije). Uočeni su i drugi simptomi kao što su toksičnost jetre, hipoketotička hipoglikemija, miopatija uključujući kardiomiopatiju, rabdomioliza, Fanconijev sindrom, uglavnom u bolesnika s čimbenicima rizika za hipokarnitinemiju ili već postojeću hipokarnitinemiju. Bolesnici s povećanim rizikom od simptomatske hipokarnitinemije kada se liječe valproatom uključuju bolesnike s metaboličkim poremećajima uključujući mitohondrijske poremećaje povezane s karnitinom (vidjeti također dio 4.4 Bolesnici s poznatom mitohondrijskom bolešću i poremećajima ciklusa uree i rizikom od hiperamonemije ili sumnjom na njih), oštećenjem nutritivnog unosa karnitina, bolesnici mlađi od 10 godina, istodobna primjena lijekova konjugiranih s pivalatom ili drugih antiepileptika.

Bolesnike se mora upozoriti da odmah prijave sve znakove hiperamonijemije kao što su ataksija, poremećaj svijesti, povraćanje. Kada se uoče simptomi hipokarnitinemije, mora se razmotriti suplementaciju karnitinom.

Bolesnici sa sustavnim primarnim nedostatkom karnitina i korigiranim za hipokarnitinemiju mogu se liječiti valproatom samo ako koristi liječenja valproatom nadmašuju rizike u tih bolesnika i ako nema terapijske alternative. U ovih bolesnika mora se provoditi praćenje karnitina.

Bolesnike s osnovnim **nedostatkom karnitin palmitoiltransferaze (CPT) tipa II** se mora upozoriti na veći rizik od rabdomiolize pri uzimanju valproata. U ovih bolesnika se mora razmotriti nadopunu karnitina. Vidi također dijelove 4.5, 4.8 i 4.9.

- Monoterapija s natrijevim valproatom preporučuje se za **djecu mlađu od 3 godine**. Prije početka liječenja mora se odmjeriti korist antiepileptičkog liječenja u odnosu na mogući rizik od oštećenja jetre ili pankreatitisa (vidjeti dio 4.4 Oštećenje jetre i dio 4.5). U ovih bolesnika se mora izbjegavati istodobna primjenu salicilata zbog rizika od toksičnosti za jetru (vidjeti dio 4.5).

Program prevencije trudnoće

Valproat ima visok teratogeni potencijal i djeca izložena valproatu *in utero* imaju visok rizik od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja (vidjeti dio 4.6).

CONVYVAL je kontraindiciran u sljedećim slučajevima:

Liječenje epilepsije

- tijekom trudnoće, osim ako ne postoje prikladni alternativni načini liječenja (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).
- u žena reproduktivne dobi, osim ako su ispunjeni uvjeti programa za prevenciju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Liječenje bipolarnog poremećaja

- u trudnoći (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6)
- u žena reproduktivne dobi, osim ako su ispunjeni uvjeti programa za prevenciju trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Uvjeti programa prevencije trudnoće:

Liječnik koji propisuje lijek mora:

- procijeniti pojedinačne okolnosti svakog slučaja i uključiti bolesnicu u raspravu kako bi se osiguralo njezino sudjelovanje i raspraviti o terapijskim mogućnostima i osigurati da razumije rizike i mjere za minimizacije rizika;
- procijeniti potencijal za nastanak trudnoće u svih bolesnica;
- osigurati da bolesnica razumije i prepoznaje rizike povezane s prirođenim malformacijama i neurorazvojnim poremećajima, uključujući veličinu tih rizika za djecu izloženu valproatu *in utero*;
- osigurati da bolesnica razumije potrebu za provođenjem testovima trudnoće prije početka i (ako je potrebno) tijekom liječenja;
- osigurati bolesnica dobije savjet o kontracepciji te da je sposobna pridržavati se zahtjeva za primjenu učinkovite metode kontracepcije tijekom cijelog trajanja liječenja valproatom bez prekida (za više informacija pogledajte pododjeljak „Kontracepcija” ovog uokvirenog upozorenja);
- osigurati da bolesnica razumije potrebu za redovitim (barem jednom godišnje) pregledom kod liječnika specijalista iskusnog u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja;
- osigurati da bolesnica razumije nužnost obraćanja liječniku čim počne planirati trudnoću kako bi pravovremeno došlo do savjetodavnog razgovora i prelaska na druge mogućnosti liječenja, prije začeća i prije prestanka kontracepcije;
- osigurati da bolesnica razumije da je u slučaju trudnoće potrebno odmah obavijestiti svog liječnika;
- osigurati da bolesnica dobije vodič za bolesnike;
- osigurati da je bolesnica potvrdila da razumije opasnosti i potrebne mjere opreza povezanih s uzimanjem valproata (Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom).

Ovi uvjeti se također odnose na žene koje trenutno nisu seksualno aktivne osim ako liječnik nema iznimno dobar razlog da isključi mogućnost trudnoće.

Djevojčice

- Liječnik koji propisuje lijek je obvezan pobrinuti se da roditelji/skrbnici djevojčica shvate potrebu obavijestiti liječnika specijalistu čim djevojčica koja koristi valproat dobije prvu menstruaciju.
- Liječnik koji propisuje lijek je obvezan pobrinuti se da se roditelji/skrbnici djevojčica nakon prve menstruacije upoznaju sa sveobuhvatnim rizicima urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja, uključujući opseg tih rizika, za djecu izloženu valproatu *in utero*.
- U bolesnica koje su nakon prve menstruacije specijalist koji propisuje lijek mora jednom godišnje iznova procijeniti potrebu za terapijom valproatom i razmotriti druge mogućnosti liječenja. Ako je valproat jedina prikladna opcija liječenja, mora se razgovarati o potrebi korištenja učinkovite kontracepcije i svim drugim uvjetima programa prevencije trudnoće.

Liječnik specijalist mora učiniti sve da djevojčice prebaci na drugo odgovarajuće liječenje, prije nego dođu u odraslu dob.

Test na trudnoću

Prije početka liječenja valproatom mora se isključiti trudnoća. Kako bi se isključila nenamjerna uporaba tijekom trudnoće, liječenje valproatom u žena reproduktivne dobi smije započeti samo ako je prethodno proveden test na trudnoću (test trudnoće na uzorku krvne plazme), koji je bio negativan, a čiji rezultat je potvrdio i liječnik.

Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi kojima je propisan valproat moraju cijelo vrijeme neprekinuto koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja valproatom. Bolesnice moraju biti u potpunosti informirane o mjerama kontracepcije te ih se mora uputiti u savjetovanište za kontracepciju ako ne koriste učinkovitu kontracepciju. Valja primjenjivati najmanje jednu pouzdanu metodu kontracepcije (po mogućnosti oblik kontracepcije neovisan o korisniku kao što je intrauterini uložak ili implantat) ili dva komplementarna oblika kontracepcije, uključujući metodu barijere. Pri odabiru metode kontracepcije mora se uzeti u obzir individualne okolnosti bolesnice, pri čemu i one same moraju biti uključene u proces da bi zaista sudjelovale i pridržavale se odabranih mjera. Čak i ako je prisutna amenoreja, bolesnica se mora pridržavati svih preporuka i koristiti učinkovitu kontracepciju.

Lijekovi koji sadrže estrogen

Istodobna primjena lijekova koji sadrže estrogen, uključujući i one koji sadrže hormonski estrogenski kontraceptiv mogu smanjiti djelotvornost valproata (vidjeti dio 4.5). Liječnik koji propisuje lijek mora pratiti klinički odgovor (kontrola napadaja ili kontrola raspoloženja) pri započinjanju ili prestanku uzimanja lijekova koji sadrže estrogen.

Nasuprot tome, valproat ne smanjuje učinkovitost hormonskih kontraceptiva.

Godišnja procjena liječenja liječnika specijaliste

Liječnik specijalist mora barem jednom godišnje provesti procjenu je li liječenje valproatom najbolji izbor za bolesnicu. Liječnik specijalist mora ispuniti Godišnji obrazac potvrde upoznatosti s rizikom na početku liječenja i tijekom svake godine i o procjeni razgovarati s bolesnicom te se uvjeriti da ona razumije sadržaj.

Planiranje trudnoće

Za indikaciju epilepsije, ako žena planira trudnoću, liječnik specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije mora ponovno procijeniti liječenje valproatom i razmotriti druge odgovarajuće mogućnosti liječenja. Prije začeća i prije prestanka uzimanja kontracepcije mora se uložiti sve napore i prijeći na drugo odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.6). Ako prebacivanje nije moguće, ženu se mora iznova dodatno informirati o rizicima valproata za nerođeno dijete kako bi je se podržalo u donošenju informiranih odluka o planiranju obitelji.

Za indikaciju bipolarni poremećaj, ako žena namjerava zatrudnjeti, mora se konzultirati liječnik specijalist s iskustvom u liječenju bipolarnog poremećaja, a liječenje valproatom mora se prekinuti i

ako je potrebno zamijeniti drugim odgovarajućim liječenjem, prije začeća i prije prekida kontracepcije.

Trudnoća

Ako žena zatrudni tijekom primjene valproata, mora se odmah uputiti liječniku specijalistu kako bi se liječenje valproatom moglo ponovno procijeniti i razmotriti alternativne mogućnosti liječenja.

Bolesnice izložene valproatu tijekom trudnoće moraju se, zajedno sa svojim partnerima, uputiti stručnjaku s iskustvom u embrionalnoj toksikologiji/teratologiji ili prenatalnoj medicini radi procjene i odgovarajućeg savjetovanja o učincima izloženosti tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Ljekarnici su obavezni pobrinuti se

- da se kartica za bolesnika uruči uz svako izdavanje valproata i da bolesnice razumiju njen sadržaj;
- da savjetuju bolesnice da ne smiju prekidaju liječenje valproatom i da se moraju odmah obratiti liječniku specijalistu u slučaju planiranja trudnoće ili sumnje na trudnoću.

Edukacijski materijal

Kako bi pomogao zdravstvenim radnicima i bolesnicama da izbjegnu izloženost valproatu tijekom trudnoće, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet daje edukacijski materijal koji sadrži upozorenja i mjere opreza te smjernice za primjenu valproata u bolesnica reproduktivne dobi i pojedinosti u Programu prevencije trudnoće. Svim ženama reproduktivne dobi koje koriste valproat treba dati Vodič za bolesnika i Karticu za bolesnika.

Godišnji obrazac potvrde upoznatosti s rizikom treba ispuniti liječnik specijalist na početku liječenja i jednom godišnje, za vrijeme godišnje procjene liječenja valproatom,

Primjena kod muških bolesnika

Retrospektivno opservacijsko ispitivanje ukazuje na povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece muškaraca liječenih valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća u usporedbi s djecom muškaraca liječenih lamotriginom ili levetiracetamom (vidjeti dio 4.6).

Kao mjeru predostrožnosti, liječnici koji propisuju lijek trebaju obavijestiti muške bolesnike o ovom potencijalnom riziku (vidjeti dio 4.6) i razgovarati o potrebi razmatranja učinkovite kontracepcije, uključujući i za njihovu partnericu, tijekom primjene valproata i još najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja. Muški bolesnici ne bi trebali donirati spermiju tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja.

Muške bolesnike koji se liječe valproatom treba redovito pregledavati njihov liječnik kako bi procijenio ostaje li valproat i dalje najprikladnija terapija za bolesnika. Za muške bolesnike koji planiraju začeti dijete, potrebno je razmotriti druge odgovarajuće terapijske mogućnosti i raspraviti ih s bolesnicima. Potrebno je procijeniti individualne okolnosti svakog slučaja. Preporučuje se po potrebi zatražiti savjet liječnika specijalista s iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja.

Dostupni su edukacijski materijali za zdravstvene radnike i muške bolesnike. Bolesnicima muškog spola koji koriste valproat potrebno je osigurati vodič za bolesnike.

Suicid/suicidalne ideje ili kliničko pogoršanje

Suicidalne ideje i ponašanje prijavljeni su u bolesnika liječenih antiepileptičkim lijekovima uz različite indikacije. Meta-analiza randomiziranih, placebom kontroliranih ispitivanja antiepileptika pokazuju ponešto povećani rizik od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam izazivanja ove nuspojave nije poznat, a dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika pri uzimanju valproatne kiseline/natrijevog valproata. Stoga bolesnike se mora nadzirati i uočavati znakove suicidalnih ideja i ponašanja te razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnike (i njihove skrbnike) se mora savjetovati da potraže liječničku pomoć kada se pojave znakovi suicidalnih ideja ili ponašanja.

Bolesnici s utvrđenom ili sumnjom na mitohondrijsku bolest

Valproat može izazvati ili pogoršati kliničke znakove osnovnih poremećaja mitohondrija uzrokovanih mutacijama u mitohondrijskoj DNA, uključujući nuklearno kodirani gen POLG. Zabilježena je veća stopa akutnog zatajenja jetre uzrokovanog valproatom i smrti povezanih s jetrom u bolesnika s kongenitalnim neurometaboličkim poremećajima uzrokovanim mutacijama gena koji kodira mitohondrijski enzim polimerazu gama (POLG), npr. Alpers-Huttenlocherov sindrom.

Mora se posumnjati na poremećaje povezane s POLG-om u bolesnika s obiteljskom anamnezom ili simptomima koji upućuju na poremećaj povezan s POLG-om, uključujući neobjašnjivu encefalopatiju, refraktornu epilepsiju (žarišnu, mioklonsku), epileptički status pri prezentaciji, zaostajanje u razvoju, psihomotornu regresiju, aksonalnu senzomotornu neuropatiju, miopatiju, cerebelarnu ataksiju, oftalmoplegiju ili kompliciranu migrenu s okcipitalnom austom. Testiranje na POLG mutacije mora biti u skladu s trenutnom kliničkom praksom za dijagnostičku procjenu takvih poremećaja (vidjeti dio 4.3).

Pojačani napadaji

Kao i kod drugih antiepileptičkih lijekova, u nekih bolesnika koji uzimaju valproat može doći do reverzibilnog pogoršanja učestalosti napadaja i težine napadaja (uključujući epileptički status) ili pojave novih tipova napadaja umjesto poboljšanja. Dođe li do pogoršanja napadaja, bolesnike se mora uputiti da se odmah obrate svom liječniku.

Convyval sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 42,9 mg natrija po 1 ml, što odgovara 2,15% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Utjecaj valproatne kiseline na druge tvari

Neuroleptici, MAO inhibitori, antidepresivi i benzodiazepini

U kombinaciji s psihotropnim tvarima, valproatna kiselina može povećati središnji depresivni učinak ovih lijekova. Uz odgovarajuće kombinacije, bolesnike se mora pažljivo nadzirati i po potrebi prilagoditi doze.

Litij

Valproatna kiselina nema utjecaja na koncentraciju litija u serumu.

Diazepam

U zdravih ispitanika valproat je istisnuo diazepam iz vezanja na proteine plazme i inhibirao njegov metabolizam. Tijekom istodobne terapije može se povećati koncentracija nevezanog diazepam u serumu, a klirens iz plazme i volumen distribucije slobodne frakcije diazepam mogu se smanjiti (za 25%, odnosno 20%). Vrijeme poluraspada ostaje nepromijenjeno.

Lorazepam

U zdravih ispitanika, istodobna primjena valproatne kiseline i lorazepam rezultirala je smanjenjem klirensa lorazepam u plazmi do 40%.

Fenobarbital

Zbog inhibicije jetrenog metabolizma, valproatna kiselina povećava koncentraciju fenobarbitala u plazmi, što može rezultirati teškom sedacijom, osobito u djece. Stoga se preporučuje pažljivo kliničko praćenje, osobito tijekom prvih 15 dana kombiniranog liječenja. Ako dođe do sedacije, doza fenobarbitala mora se odmah smanjiti i, ako je potrebno, odrediti razinu fenobarbitala u plazmi.

Primidon

Valproatna kiselina povećava razinu primidona u plazmi što može dovesti do povećavanja nuspojava primidona (npr. sedacije). Ovi simptomi obično nestaju dugotrajnim liječenjem. Stoga se preporučuje pažljivo kliničko praćenje i ako je potrebno prilagodba doze, osobito na početku kombinirane terapije.

Fenitoin

Valproatna kiselina snižava ukupnu koncentraciju fenitoina u plazmi dok se s druge strane povećava količina slobodnog fenitoina (frakcija koja nije vezana na proteine) s mogućim simptomima predoziranja. Valproatna kiselina istiskuje fenitoin iz njegovog vezanja na proteine plazme i smanjuje njegovu razgradnju u jetri. Stoga se preporučuje kliničko praćenje. Ako se mjeri razina fenitoina u plazmi, osobito se mora procijeniti količina slobodnog fenitoina.

Karbamazepin

Kod istodobne terapijske primjene karbamazepina i valproatne kiseline opisani su simptomi koji mogu biti posljedica pojačavanja toksičnog učinka karbamazepina valproatnom kiselinom. Klinički nadzor je preporučen posebno na početku kombinirane terapije. Po potrebi doza se mora prilagoditi.

Lamotrigin

Valproatna kiselina smanjuje metabolizam lamotrigina i povećava srednju vrijednost poluvijeka lamotrigina gotovo dva puta. Ova interakcija može dovesti do povećane toksičnosti lamotrigina, osobito do teških kožnih reakcije. Stoga se preporučuje kliničko praćenje i smanjenje doze lamotrigina po potrebi.

Felbamat

Valproatna kiselina može povećati serumske razine felbamata za do 50% jer smanjuje prosječan klirens felbamata za do 16%. Doziranje se mora sukladno tome prilagoditi praćenjem.

Antikoagulansi ovisni o vitaminu K i acetilsalicilatna kiselina

Antikoagulantni učinak varfarina i drugih antikoagulansa kumarinskog tipa i antitrombocitni učinak acetilsalicilne kiseline mogu se pojačati uslijed njihovog istiskivanja s proteina plazme od strane valproatne kiseline. Tijekom primjene oralnih antikoagulansa, mora se odgovarajuće pratiti parametree koagulacije (protrombinsko vrijeme).

Zidovudin

Valproatna kiselina može povećati koncentraciju zidovudina u plazmi, što može dovesti do povećanja toksičnosti zidovudina.

Olanzapin

Valproatna kiselina može smanjiti razine olanzapina u plazmi.

Rufinamid

Valproatna kiselina može dovesti do povećanja razine rufinamida u plazmi. Ovo povećanje ovisi o koncentraciji valproatne kiseline. Savjetuje se oprez, osobito u djece, jer je veća vjerojatnost da će se takva interakcija dogoditi u djece.

Propofol

Valproatna kiselina može povećati koncentracije propofola u krvi. Kada se primjenjuje istodobno s valproatom, treba smanjiti dozu propofola.

Nimodipin

Istodobno liječenje nimodipinom i valproatnom kiselinom može dovesti do 50% povećanja koncentracije nimodipina u plazmi.

Alkohol

Valproat može pojačati učinke alkohola i stoga se konzumacija alkohola mora izbjegavati tijekom terapije natrijevim valproatom.

Učinak drugih tvari na valproatnu kiselinu

Antiepileptici koji induciraju enzime

Tvari kao što su fenobarbital, fenitoin ili karbamazepin povećavaju izlučivanje valproatne kiseline i smanjuju njezine razine u serumu. Doziranje u kombiniranom liječenju s ovim lijekovima se mora provjeravati prema kliničkoj slici i na temelju razine lijeka u serumu.

Felbamat

Kombinirana primjena felbamata i valproata smanjuje klirens valproatne kiseline za 22% do 50% i može povećati razine valproata u serumu. Dozu valproata se mora prilagoditi u skladu s praćenjem.

Meflokin/klorokin

Savjetuje se oprez jer meflokin i klorokin smanjuju prag nastajanja napadaja. Osim toga, meflokin može smanjiti razine valproata, što može dovesti do epileptičkih napadaja u slučaju kombinirane terapije. Ako je potrebno, dozu valproata treba prilagoditi u skladu s tim.

Lijekovi s visokim vezanjem na proteine

Lijekovi koji se jako vežu na proteine, kao npr. acetilsalicilna kiselina, mogu istisnuti valproatnu kiselinu iz vezanja na proteine plazme i povećati razinu slobodne valproatne kiseline u plazmi. Istodobnu primjenu lijekova koji sadrže valproatnu kiselinu/natrijev valproat s onima koji sadrže acetilsalicilnu kiselinu se mora izbjegavati u djece mlađe od 12 godina i u adolescenata samo nakon pažljive procjene koristi/rizika.

Cimetidin, eritromicin

Razina valproatne kiseline u plazmi može se povećati uslijed smanjenog metabolizma u jetri kod istodobne primjene cimetidina i eritromicina.

Karbapenemski antibiotici (npr. panipenem, meropenem, imipenem)

Postoje izvješća o padu razine valproatne kiseline u krvi kada se koristi istodobno s karbapenemom. Unutar otprilike dva dana razina valproatne kiseline u krvi pala je za 60-100%. Zbog brzog i snažnog opadanja, istodobna primjena karbapenema bolesnicima u kojih je valproatna kiselina stabilizirana smatra se nekontroliranom i stoga se to mora izbjegavati (vidjeti dio 4.4). Ako se prilikom liječenja ovu antibiotsku skupinu ne može izbjeći, razina valproatne kiseline u krvi mora se pomno pratiti.

Rifampicin

Rifampicin može smanjiti razinu valproatne kiseline u serumu, čime se smanjuje terapijski učinak. Stoga, kod istodobne primjene s rifampicinom može biti potrebna prilagodba doze valproata.

Kolestiramin

Kolestiramin može smanjiti apsorpciju valproata.

Fluoksetin

Savjetuje se oprez jer istodobna primjena fluoksetina može povećati ili u nekim slučajevima smanjiti razinu valproatne kiseline u serumu. Stoga se savjetuje praćenje razine valproatne kiseline u serumu.

Fenitoin, fenobarbital

Razine metabolita valproatne kiseline mogu se povećati kada se istodobno daje fenitoin ili fenobarbital. Stoga se bolesnike koji se liječe ovim lijekovima mora pomno pratiti zbog znakova ili simptoma hiperamonemije.

Inhibitori proteaze

Inhibitori proteaze kao što su lopinavir i ritonavir mogu smanjiti razine metabolita valproatne kiseline u plazmi kada se daju istodobno.

Metamizol

Metamizol može smanjiti koncentracije valproata u plazmi kada se daje istodobno, što može dovesti do smanjene kliničke djelotvornosti valproata. Mora se pratiti klinički odgovor (kontrolu konvulzija ili kontrolu raspoloženja), a praćenje razine valproata u serumu se mora razmotriti prema potrebi.

Metotreksat

Neki prikazi slučajeva opisuju značajno smanjenje razine valproata u serumu nakon primjene metotreksata, uz pojavu napadaja. Liječnici koji propisuju lijek moraju pratiti klinički odgovor (kontrola napadaja ili kontrola raspoloženja) i razmotriti praćenje razine valproata u serumu prema potrebi.

Lijekovi koji sadrže estrogen, uključujući hormonske kontraceptive koji sadrže estrogen

Estrogeni su induktori izoforma UDP-glukuronoziltransferaze koji su uključeni u glukuronidaciju valproata i mogu povećati klirens valproata, što rezultira smanjenom koncentracijom valproata u serumu i mogućim smanjenjem djelotvornosti valproata (vidjeti dio 4.4). Razmislite o praćenju razine valproata u serumu.

Nasuprot tome, valproat nema učinak induciranja enzima. Kao rezultat toga, valproat ne smanjuje djelotvornost estroprogestivnih sredstava u žena koje koriste hormonske kontraceptive.

Ostale interakcije

Istodobna primjena valproata s topiramatom i acetazolamidom povezana je s encefalopatijom i/ili hiperamonijemijom. Bolesnike se stoga mora odgovarajuće pratiti.

Istodobna primjena valproatne kiseline i kvetiapina može povećati rizik od neutropenije/leukopenije.

Valproatna kiselina obično nema indukcijski učinak na enzime. Učinak kontracepcijskih hormonskih pripravaka ("pilula") stoga nije smanjen valproatnom kiselinom.

Rizik od oštećenja funkcije jetre

Istodobnu primjenu salicilata se mora izbjegavati u djece mlađe od 3 godine zbog rizika od toksičnosti jetre (vidjeti također dio 4.4).

Istodobna primjena valproata i višestruke antikonvulzivne terapije povećava rizik od oštećenja jetre, osobito u male djece (vidjeti dio 4.4). Istodobna primjena s kanabidiolom povećava učestalost povišenja enzima transaminaza. U kliničkim ispitivanjima u bolesnika svih dobnih skupina koji su istodobno primali kanabidiol u dozama od 10 do 25 mg/kg i valproat, zabilježeno je povećanje ALT više od 3 puta od gornje granice normale u 19% bolesnika. Mora se provoditi odgovarajuće praćenje jetre kada se valproat primjenjuje istodobno s drugim antikonvulzivima s potencijalnom hepatotoksičnošću, uključujući kanabidiol, te se mora razmotriti smanjenje doze ili prekid liječenja u slučaju značajnih anomalija jetrenih parametara (vidjeti dio 4.4). Ne može se isključiti da potencijalno hepatotoksični lijekovi i alkohol mogu povećati toksičnost valproatne kiseline za jetru.

Lijekovi konjugirani s pivalatom

Mora se izbjegavati istodobnu primjenu valproata i lijekova konjugiranih s pivalatom (kao što su cefditoren pivoxil, adefovirdipivoxil, pivmecillinam i pivampicilin) zbog povećanog rizika od deplecije karnitina (vidjeti dio 4.4 Bolesnici s rizikom od hipokarnitinemije). Bolesnike u kojih se istodobna primjena ne može izbjeći, mora se pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma hipokarnitinemije.

Budući da se valproatna kiselina uglavnom izlučuje putem bubrega u obliku ketonskih tijela, u dijabetičara sa sumnjom na ketoacidozu treba razmotriti moguću lažno pozitivnu reakciju prilikom testiranja urina na ketonskih tijela.

Ovisno o koncentraciji u plazmi, valproatna kiselina uzrokuje istiskivanje hormona štitnjače zbog vezanja proteina i njihovog bržeg metaboliziranja. Test funkcije štitnjače može lažno sugerirati hipotireozu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i žene reproduktivne dobi

Liječenje epilepsije

- Valproat je kontraindiciran tijekom trudnoće, osim ako ne postoji drugo odgovarajuće zamjensko liječenje
- Valproat je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)

Liječenje bipolarnog poremećaja

- Valproat je kontraindiciran tijekom trudnoće
- Valproat je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)

Teratogenost i učinci na razvoj zbog izloženosti *in utero*

Rizik od izloženosti valproatu tijekom trudnoće

U žena, valproat je obično povezan s neonatalnim poremećajima kada se daje sam ili u kombinaciji s drugim lijekovima. U usporedbi s populacijom koja nije liječena valproatom dostupni podaci ukazuju na povećani rizik od velikih kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja i u monoterapiji valproatom kao i kombiniranoj terapiji.

Pokazalo se da valproat prolazi kroz placentu i u životinja i u ljudi (vidjeti dio 5.2).

Teratogeni učinci su dokazani u miševa, štakora i kunića (vidjeti dio 5.3).

*Prirođene malformacije zbog izloženosti *in utero**

Meta-analiza (uključujući registre i kohortna ispitivanja) pokazala je da je otprilike 11% djece koju su rodile žene s epilepsijom, a koje su primale monoterapiju valproatom tijekom trudnoće, imalo kongenitalne malformacije. To je veće od rizika od ozbiljnih urođenih mana u općoj populaciji (oko 2-3%).

Rizik od teških kongenitalnih malformacija u djece nakon *in utero* izloženosti valproatu u kombiniranoj antiepileptičkoj terapiji veći je od onog u kombiniranoj antiepileptičkoj terapiji bez valproata.

Ovaj rizik ovisi o dozi, ali ne može se utvrditi nikakva granična doza ispod koje ne postoji rizik liječenja valproatom.

Dostupni podaci pokazuju povećanu incidenciju i blažih i težih malformacija u usporedbi s incidencijom kod drugih antiepileptika. Najčešće vrste malformacije uključuju defekte neuralne cijevi, dismorfizam lica, rascjep usne i nepca, kraniostenozu, oštećenje srca, bubrega, urogenitalnog trakta, ekstremiteta (uključujući obostranu radijalnu aplaziju) i brojne poremećaje različitih organskih sustava.

Izloženost valproatu *in utero* može također uzrokovati oštećenje sluha ili gluhoću zbog malformacije uha i/ili uha i nosa (sekundarni učinak) i/ili kroz izravnu toksičnost za slušnu funkciju. Opisani su slučajevi jednostrane i obostrane gluhoće ili oštećenja sluha. Krajnji ishod nije prijavljen u svim slučajevima, no u slučajevima kada ishod jest bio naveden, većina oboljelih se nije oporavila. Izlaganje valproatu *in utero* može dovesti do malformacija oka (uključujući kolobome, mikroftalmos) koje su prijavljene zajedno s drugim kongenitalnim malformacijama. Ove malformacije oka mogu utjecati na vid.

*Neurorazvojni poremećaji zbog izloženosti *in utero**

Podaci pokazuju da djeca izložena valproatu *in utero* mogu imati štetne učinke na mentalni i fizički razvoj. Čini se da je rizik od neurorazvojnih poremećaja (uključujući autizam) ovisan o dozi kada se valproat koristi kao monoterapija, ali dostupni podaci ne utvrđuju prag doze ispod koje nema rizika. Kada se valproat koristio u kombiniranoj terapiji s drugim antiepileptičkim lijekovima tijekom trudnoće, rizik od neurorazvojnih poremećaja u potomstvu također je bio značajno povećan u usporedbi s djecom iz opće populacije ili u majki koje su imale epilepsiju, ali nisu bile liječene. Točna faza trudnoće u kojoj postoji rizik od ovih učinaka nije točno utvrđena i ne može se isključiti mogućnost da rizik može postojati tijekom cijele trudnoće.

Ispitivanja u djece predškolske dobi koja su bila izložena valproatu *in utero* pokazuju da kada se valproat koristi sam u do 30-40% djece dolazi do usporenog razvoja u ranom djetinjstvu, na primjer, kasnije počinju govoriti i hodati, imaju niže mentalne sposobnosti, loše jezične vještine (govor i razumijevanje) i pate od problema s pamćenjem.

Koeficijent inteligencije (IQ) u djece u dobi od 6 godina izložene valproatu *in utero* bio je u prosjeku 7-10 bodova niži nego u djece izložene drugim antiepileptičkim lijekovima. Iako se ne može isključiti važnost zbunjujućih čimbenika, jasno je da rizik od intelektualnog oštećenja u djece izložene valproatu, može biti neovisan o majčinom IQ.

O dugoročnim učincima postoje samo ograničeni podaci.

Dostupni podaci iz jednog populacijskog ispitivanja pokazuju da su djeca izložena valproatu *in utero* u usporedbi s neekspoziranom populacijom izložena povećanom riziku od poremećaja iz spektra autizma (otprilike 3 puta) i neonatalnog autizma (otprilike 5 puta).

Dostupni podaci iz drugog populacijskog ispitivanja pokazuju da su djeca izložena valproatu *in utero* izložena povećanom riziku (1,5 puta) od razvoja simptoma poremećaja pažnje i hiperaktivnosti (ADHD) u usporedbi s neizloženom populacijom u ispitivanju.

Žene u reproduktivnoj dobi

Lijekovi koji sadrže estrogen

Lijekovi koji sadrže estrogen, uključujući hormonske kontraceptive koji sadrže estrogen, mogu povećati klirens valproata, što može rezultirati smanjenom koncentracijom valproata u serumu i moguće smanjenjem djelotvornosti valproata (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Kada žena planira trudnoću

U indikaciji epilepsije, ako žena namjerava zatrudnjeti, liječnik specijalist s iskustvom u liječenju epilepsije mora ponovno procijeniti terapiju valproatom i razmotriti alternativne mogućnosti liječenja. Mora se uložiti sve napore da se prije začeća i prije prestanka primjene kontracepcije prijeđe na odgovarajuće alternativno liječenje (vidjeti dio 4.4). Ako zamjena nije moguća, ženu se mora dodatno informirati o rizicima valproata za nerođeno dijete kako bi je se podržalo u donošenju ispravnih odluka o planiranju obitelji.

U indikaciji bipolarnog poremećaja, u slučaju da žena namjerava zatrudnjeti, mora se konzultirati liječnika specijalista s iskustvom u liječenju bipolarnog poremećaja i prekinuti liječenje valproatom te ga zamijeniti alternativnim liječenjem prije začeća i prije prekida kontracepcije .

Trudnice

Tijekom trudnoće, uporaba valproata za liječenje bipolarnog poremećaja je kontraindicirana. Valproat je kontraindiciran tijekom trudnoće za liječenje epilepsije osim ako ne postoje prikladno alternativno liječenje (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Ako žena zatrudni u vrijeme uzimanja valproata mora ju se odmah uputiti liječniku specijalistu kako bi se razmotrile alternativne mogućnosti liječenja. Tijekom trudnoće, majčinski toničko-klonički napadaji i epileptični status povezani s hipoksijom predstavljaju poseban rizik koji može rezultirati smrću majke i fetusa.

Ako unatoč poznatim rizicima u svezi s valproatom tijekom trudnoće i nakon pažljivog razmatranja alternativne terapije nastane iznimna situacija da trudnica mora uzimati valproat za liječenje epilepsije, preporučuje se sljedeće:

- uzima se najniža učinkovita doza, a dnevnu se dozu valproata razdjeli u nekoliko malih doza koje se uzimaju tijekom dana. Preporuča se dati prednost primjeni formulacije s produljenim oslobađanjem kako bi se izbjegle visoke vršne koncentracije u plazmi (vidjeti dio 4.2).

Sve bolesnice izložene valproatu tijekom trudnoće moraju se, zajedno sa svojim partnerima, uputiti stručnjaku s iskustvom u embrionalnoj toksikologiji/teratologiji ili prenatalnoj medicini radi procjene i odgovarajućeg savjetovanja o učincima izloženosti tijekom trudnoće. Mora se krenuti u poseban

prenatalni nadzor kako bi se otkrili defekti neuralne cijevi ili druge malformacije koje se mogu pojaviti. Dodatak folne kiseline prije trudnoće može smanjiti rizik od defekta neuralne cijevi koji je zajednički za sve trudnoće. Međutim, dostupni podaci ne sugeriraju da takva suplementacija sprječava malformacije ili anomalije povezane s izloženošću valproatu.

Rizici u novorođenčadi

- U vrlo rijetkim slučajevima zabilježen je hemoragijski sindrom u novorođenčadi čije su majke bile liječene valproatom tijekom trudnoće. Ovaj hemoragijski sindrom povezan je s trombocitopenijom, hipofibrinogenemijom i/ili smanjenjem drugih čimbenika koagulacije. Zabilježena je i afibrinogenemija, koja može dovesti do smrti. Međutim, ovaj se sindrom mora razlučiti od smanjenja razina faktora koagulacije, ovisnih o vitaminu K, izazvanog fenobarbitalom i drugim induktorima enzima. Stoga je u novorođenčadi potrebno procijeniti broj trombocita, razine fibrinogena u plazmi i faktore zgrušavanja i provesti testove koagulacije.
- U novorođenčadi čije su majke uzimale valproat tijekom trećeg tromjesečja trudnoće zabilježeni su slučajevi hipoglikemije.
- U novorođenčadi čije su majke uzimale valproat tijekom trudnoće zabilježeni su slučajevi hipotireoze.
- U novorođenčadi čije su majke uzimale valproat tijekom posljednjeg tromjesečja trudnoće zabilježeni su simptomi ustezanja (osobito agitacija, razdražljivost, hiperekscitabilnost, nervoza, hiperkinezija, poremećaji tonusa, tremor, konvulzije i poremećaji hranjenja).

Muškarci i potencijalni rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece čiji su očevi liječeni valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća

Retrospektivno opservacijsko ispitivanje u 3 nordijske države ukazuje na povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece (u dobi od 0 do 11 godina starosti) čiji su očevi bili liječeni valproatom u monoterapiji tijekom 3 mjeseca prije začeća u usporedbi s djecom očeva liječenih lamotriginom ili levetiracetamom u monoterapiji, sa skupnim prilagođenim omjerom hazarda (HR) od 1,50 (95% CI: 1,09-2,07). Prilagođeni kumulativni rizik od neurorazvojnih poremećaja kretao se između 4,0% do 5,6% u skupini liječenoj valproatom naspram 2,3% do 3,2% u kompozitnoj skupini liječenoj lamotriginom/levetiracetamom. Ispitivanje nije bilo dovoljno veliko za istraživanje povezanosti s određenim podtipovima neurorazvojnih poremećaja, a ograničenja ispitivanja uključivala su moguće ometajuće čimbenike, tj. indikaciju i razlike u vremenu praćenja između izloženih skupina. Prosječno vrijeme praćenja djece u skupini liječenoj valproatom kretalo se između 5,0 i 9,2 godina u usporedbi s 4,8 i 6,6 godina za djecu u skupini liječenoj lamotriginom/levetiracetamom. Sveukupno, moguć je povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece čiji su očevi bili liječeni valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća, međutim uzročna uloga valproata nije potvrđena. Osim toga, ispitivanje nije procijenilo rizik od neurorazvojnih poremećaja za djecu muškaraca koji su prestali uzimati valproat više od 3 mjeseca prije začeća (tj. kod kojih je postojalo razdoblje nove spermatogeneze bez izlaganja valproatu).

Kao mjeru predostrožnosti, liječnici koji propisuju lijek trebali bi obavijestiti muške bolesnike o ovom potencijalnom riziku i razgovarati o potrebi razmatranja učinkovite kontracepcije, uključujući i za njihovu partnericu, tijekom primjene valproata i još najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4). Muški bolesnici ne bi trebali donirati spermiju tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja.

Muške bolesnike koji se liječe valproatom treba redovito pregledavati njihov liječnik kako bi procijenio je li valproat najprikladnija terapija za bolesnika. Za muške bolesnike koji planiraju začeti dijete, potrebno je razmotriti druge odgovarajuće terapijske mogućnosti i raspraviti ih s bolesnicima. Potrebno je procijeniti individualne okolnosti svakog slučaja. Preporučuje se po potrebi zatražiti savjet liječnika specijalista s iskustvom u liječenju epilepsije, bipolarnog poremećaja.

Dojenje

Valproat se izlučuje u majčino mlijeko u koncentraciji između 1% i 10% razine u serumu majke. U dojene novorođenčadi/djece liječenih majki utvrđeni su hematološki poremećaji (vidjeti dio 4.8).

Mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili odustati/prekinuti terapiju lijekom Convyval, uzimajući u obzir dobrobit dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

U žena koje koriste valproat zabilježeni su amenoreja, policistični jajnici i povećanje razine testosterona (vidjeti dio 4.8). Primjena valproata također može umanjiti plodnost muškarca (vidjeti dio 4.8). Problemi s plodnošću u nekim slučajevima nestaju, najranije 3 mjeseca nakon prestanka liječenja. Ograničen broj izvještaja o slučajevima sugerira da velika smanjenja doze mogu poboljšati plodnost. Međutim, u nekim drugim slučajevima nije utvrđeno je li muška neplodnost bila reverzibilna.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U mnogim slučajevima, kontrola napadaja koja je rezultat liječenja natrijem valproatom bolesnicima omogućuje aktivno sudjelovanje u cestovnom prometu.

Međutim, bolesnike se mora upozoriti na rizik od omamljenosti, osobito uz politerapiju antikonvulzivima ili uz istodobno liječenje s benzodiazepinima (vidjeti dio 4.5).

4.8. Nuspojave

Učestalost nuspojave, kada su poznate, definirane su sljedećom konvencijom: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Vrlo često ($\geq 1/10$)	Često ($\geq 1/100$ do < 1/10)	Manje često ($\geq 1/1000$ do < 1/100)	Rijetko ($\geq 1/10000$ do < 1/1000)	Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
Dobročudne, zločudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)				mijelodisplastični sindrom	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		anemija, trombocitopenija	pancitopenija** , leukopenija**	insuficijencija koštane srži (uključujući aplaziju eritrocita, agranulocitozu, makrocitnu anemiju, makrocitozu)	
Poremećaji imunološkog sustav				alergijske reakcije	
Endokrini poremećaji			sindrom neodgovarajuće g izlučivanja ADHD-a (SIADH) hiperandrogene mija (hirzutizam, virilizam, akne,	hipotireoza	

			muška ćelavost i/ili povećane razine androgena)		
Poremećaji prehrane i metabolizma		hiponatremija, anoreksija**, povećan apetit**, debljanje**		hiperamonemija* *, pretilost	Hipokarnitinemij a (vidjeti dio 4.3 i 4.4)
Psihijatrijski poremećaji		razdražljivost*, halucinacije*, konfuzna stanja*, agresija*, agitacija*, poremećaj pažnje*		abnormalno ponašanje*, psihomotorna hiperaktivnost*, poteškoće u učenju*	
Poremećaji živčanog sustava	tremor**	ekstrapiramidne smetnje, stupor**, somnolencija** , konvulzije, oštećenje pamćenja, glavobolje, nistagmus, omaglica	koma**, spastičnost, ataksija, encefalopatija, letargija**, reverzibilni parkinsonizam, parestezija, pojačane konvulzije (vidjeti dio 4.4)	kronična encefalopatija**, reverzibilna demencija**, cerebralna atrofija**, kognitivno oštećenje, dvoslike	
Poremećaji uha i labirinta		gubitak sluha			
Krvožilni poremećaji		hemoragija	vaskulitis		
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			pleuralni izljev		
Poremećaji probavnog sustava	mučnina	povraćanje, poremećaj desni, npr. hiperplazija desni, stomatitis, bol u gornjem dijelu trbuha**, proljev**	hipersalivacija, pankreatitis		
Poremećaji jetre i žuči			oštećenje funkcije jetre (vidjeti dio 4.4)		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		reakcije preosjetljivosti, prolazan i/ili	angioedem, osip, poremećaji kose	toksična epidermalna nekroliza,	

		ovisan o dozi gubitak kose, poremećaj nokata i ležišta nokata	(npr. izmijenjena tekstura kose, promjena boje kose, abnormalni rast kose)	Stevens-Johnsonov sindrom, multififormni eritem, osip uzrokovan lijekom uz eozinofiliju i sustavne simptome (DRESS sindrom)	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava, vezivnog tkiva i kostiju			smanjena gustoća kostiju**, osteopenija**, osteoporoza** i prijelomi**	sistemske eritematozni lupus, rabdomioliza	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		urinarna inkontinencija	insuficijencija bubrega	enureza*, tubularni intersticijski nefritis, reverzibilan Fanconijev sindrom**	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki		dismenoreja	amenoreja	muška neplodnost, sindrom policističnih jajnika	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			hipotermija, periferni edemi		
Pretrage				smanjenje faktora koagulacije**, odstupanja u rezultatima koagulacijskih testova**, nedostatak biotina/ biotinidaze	

*Ove nuspojave su uočene kod djece i adolescenata.

**Opis odabranih nuspojava

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Pancitopenija i leukopenija (često se razvija tijekom terapija održavanja, ali se povlači na normalno nakon prestanka uzimanja terapije valproatnom kiselinom/natrijevim valproatom).

Poremećaji prehrane i metabolizma

Povećanje tjelesne težine se mora pomno pratiti jer može biti čimbenik rizika za razvoj sindroma policističnih jajnika.

Može se pojaviti izolirana i umjerena hiperamonemija bez promjena u testovima funkcije jetre bez kliničkih manifestacija i obično bez potrebe za prekidom liječenja. Hiperamonemija može biti povezana s neurološkim simptomima. U tim se slučajevima preporučuju daljnja ispitivanja (vidjeti dio 4.4 „Poremećaji ciklusa ureje i rizik od hiperamonijemije“, Bolesnici s rizikom od hipokarnitinemije”).

Povećanje tjelesne težine (mogući čimbenik rizika za razvoj sindroma policističnih jajnika i potrebno ga je pomno pratiti), anoreksija ili povećan apetit.

Poremećaji živčanog sustava

Prolazno i/ili ovisno o dozi mogu se pojaviti posturalni fini tremor i omamljenost.

Stupor i letargija do privremene kome (encefalopatija), koji su bili izolirani ili povezani s povećanom učestalošću napadaja (simptomi su se povukli smanjenjem doze ili prekidom terapije). Većina ovih slučajeva dogodila se u kombiniranoj terapiji (osobito s fenobarbitalom ili topiramatom) ili nakon brzog povećanja doze.

Ubrzo nakon uzimanja lijekova koji sadrže valproatnu kiselinu/natrijev valproat može se pojaviti encefalopatija čija patogeneza nije jasna i koja je reverzibilna nakon prestanka uzimanja lijeka. U nekim slučajevima opisane su povećane razine amonijaka, a kod istodobne primjene s fenobarbitalom došlo je do povećanja razine fenobarbitala.

Kod predoziranja ili u politerapiji mogu se javiti kronične encefalopatije s neurološkim simptomima i poremećajima viših kortikalnih funkcija, čija patogeneza nije dovoljno razjašnjena.

Javlja se demencija povezana s cerebralnom atrofijom koja je nakon prestanka uzimanja lijekova reverzibilna.

Poremećaji gastrointestinalnog trakta

Može se javiti bol u gornjem dijelu trbuha ili proljev (osobito na početku liječenja). Ove nuspojave obično se povuku nakon nekoliko dana, bez prekida liječenja.

Pankreatitis (ponekad sa smrtnim ishodom, vidjeti dio 4.4). Rizik je značajno povećan u djece, osobito u kombinaciji s drugim antiepileptičkim lijekovima (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji mišićno-koštanog sustava, vezivnog tkiva i kostiju

U bolesnika koji su dugotrajno liječeni natrijevim valproatom bilo je prijava pojave smanjene gustoće kostiju, osteopenije, osteoporoze i prijeloma. Mehanizam kojim natrijev valproat utječe na metabolizam kostiju još nije identificiran.

Bolesti genitalnih organa i mliječne žlijezde

Rijetko: muška neplodnost (vidjeti dio 4.6)

Pretrage

Moguće je smanjenje faktora koagulacije, mogući su abnormalni testovi koagulacije (npr. određivanje produljenog protrombinskog vremena, produljeno određivanje aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena, INR).

Mogu nastati kongenitalne malformacije i razvojni poremećaji (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil korištenja valproata u pedijatrijskoj populaciji sličan je onom u odraslih, no neke su nuspojave ozbiljnije ili se uglavnom primjećuju u djece i adolescenata. Dojenčad i mala djeca mlađa od 3 godine posebno su izloženi riziku od teškog oštećenja jetre. Mala djeca također su posebno izložena riziku pankreatitisa. Ti se rizici smanjuju s porastom dobi (vidjeti dio 4.4). Psihijatrijski

poremećaji kao što su agresija, agitacija, poremećaj pažnje, abnormalno ponašanje, psihomotorna hiperaktivnost i teškoće u učenju opaženi su uglavnom u djece.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Pojavu masivnog predoziranja obično karakterizira koma, slabost mišića, hiporefleksija/arefleksija, mioza, respiratorni poremećaji, metabolička acidoza, hipotenzija i cirkulacijski kolaps/šok. Međutim, simptomi predoziranja mogu varirati. Vrlo visoke razine valproatne kiseline u plazmi dovode do neuroloških poremećaja kao što je povećana sklonost napadajima. Uočeni su slučajevi povišenog intrakranijalnog tlaka i cerebralnog edema. Iz literature su poznati pojedinačni slučajevi masivnog predoziranja sa smrtnim ishodom.

Zbog prisutnosti natrija sadržanog u formulaciji valproata, u slučaju predoziranja može doći do hipernatremije.

Liječenje

Specifičan protuotrov nije poznat. Liječenje je stoga ograničeno na opće simptomatske mjere uključujući uklanjanje djelatne tvari iz organizma i podržavanje vitalnih funkcija: ispiranje želuca (do 10-12 sati nakon oralnog uzimanja) uz zaštitu od aspiracije i intenzivan medicinski nadzor. Hemodijaliza i forsirana diureza mogu biti učinkovite, ali se pri tom izlučuje samo slobodni dio valproatne kiseline (oko 10%). Peritonealna dijaliza ima mali učinak.

Nema dovoljno iskustva s djelotvornošću hematogene perfuzije ugljika i potpune supstitucije i transfuzije plazme. Zbog toga se preporučuje intenzivna internistička terapija bez posebnih postupaka detoksikacije, osobito u djece, ali uz kontrolu razina lijeka u serumu.

U nekim slučajevima prijavljeno je da je intravenska primjena naloksona učinkovita u liječenju zamagljene svijesti.

U slučaju predoziranja valproatom koje rezultira hiperamonijemijom, karnitin se može dati i.v. putem da se pokuša normalizirati razina amonijaka.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antiepileptici, derivati masnih kiselina, valproatna kiselina
ATK oznaka: N03AG01.

Valproatna kiselina je antikonvulziv sa širokim spektrom antiepileptičkih učinaka, a ima i antimanično djelovanje.

Valproatna kiselina razvija svoje učinke uglavnom u središnjem živčanom sustavu. Farmakološka ispitivanja na životinjama pokazala su antikonvulzivna svojstva valproatne kiseline u različitim eksperimentalnim modelima epilepsije (generalizirani i parcijalni napadaji). U ljudi valproatna kiselina ima antikonvulzivnu aktivnost kod raznih vrsta napadaja. Pretpostavlja se da su mehanizmi djelovanja valproatne kiseline povećanje inhibicije posredovane gama maslačnom kiselinom (GABA) kroz

presinaptički učinak na metabolizam i/ili izravni postsinaptički učinak na ionske kanale neuronske membrane.

Meta-analiza randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja 11 antiepileptičkih lijekova (ukupno 199 ispitivanja u kojima je sudjelovalo 27 863 bolesnika u skupini koja je primala antiepileptički lijek i 16 029 bolesnika u placebo skupini) u liječenju epilepsije, psihijatrijskih poremećaja (uključujući bipolarni poremećaj, shizofreniju i anksiozne poremećaje) ili druge poremećaje (uključujući neuropatsku bol) pokazala je da su antiepileptički lijekovi u usporedbi s placebo povezani s povećanim rizikom od suicidalnih događaja (suicidalnih ideja i ponašanja). Rezultati su ravnomjerno raspoređeni na sve testirane lijekove i javljaju se između 2. i 24. tjedna liječenja. Rizik od suicidalnih ideja i ponašanja u bolesnika koji primaju antiepileptičku terapiju procjenjuje se na 0,43%, što je gotovo dvostruko više od 0,24% u placebo skupini, što u usporedbi s placebo skupinom predstavlja povećanje od 2 na 1000 dodatnih bolesnika u aktivnoj skupini.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Bioraspoloživost valproatne kiseline i njezine natrijeve soli nakon oralne primjene je brza i gotovo potpuna. Istodobni unos hrane ne utječe na farmakokinetički profil.

Distribucija

Volumen distribucije ograničen je pretežno na krv i na njega utječe vezanje za proteine plazme ovisno o koncentraciji. Postoji približno linearan odnos između doze valproata i koncentracije valproične kiseline u serumu. Srednji terapijski raspon koncentracija u serumu je 50-100 mg/l. Za očekivati je više nuspojava iznad 100 mg/l. U cerebrospinalnoj tekućini, koncentracije valproatne kiseline su između 1% i 10% odgovarajuće koncentracije u serumu. Valproatna kiselina prolazi kroz placentu, a u malim količinama prelazi i u majčino mlijeko (između 1% i 10% ukupne koncentracije u plazmi).

Razine u serumu u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar 3-4 dana nakon oralne primjene; s intravenskom formulacijom, razine u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se unutar nekoliko minuta i održavaju se tijekom cijele infuzije.

Valproatna kiselina je 90-95% vezana na proteine plazme, posebno albumin. Vežanje na proteine ovisi o dozi, a dolazi i do zasićenja.

Klirens iz plazme u bolesnika s epilepsijom je oko 13 ml/min, a u zdravih osoba 5-10 ml/min,; povećava se pri uzimanju antiepileptika koji induciraju enzime.

Vrijeme poluraspada valproatne kiseline u plazmi je približno 17 ± 2 sata u zdravih ispitanika, a u djece je obično kraće. U kombinaciji s drugim antiepilepticima, pada na vrijednosti između 4 i 9 sati, ovisno o indukciji enzima.

Prolaz kroz placentu (vidjeti dio 4.6)

Valproat prolazi kroz placentu kod životinja i ljudi.

- valproat prolazi kroz placentu životinja u sličnoj mjeri kao i u ljudi.

- U ljudi je istraživana koncentracija valproata u pupkovini novorođenčadi pri rođenju. Koncentracija valproata u serumu pupkovine, koja predstavlja onu u fetusa, bila je slična ili nešto viša od one u majki.

Biotransformacija

Osnovni put biotransformacije valproatne kiseline je glukuronidacija i beta-oksidacija.

Postoji više od 20 metabolita, od kojih se metaboliti omega-oksidacije smatraju hepatotoksičnim. Za razliku od drugih antiepileptičkih lijekova, valproatna kiselina nema inducirajući učinak na enzimski sustav citokroma P450 i stoga ne potiče vlastiti metabolizam.

Glavni put biotransformacije valproata je glukuronidacija (oko 40%), uglavnom putem UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7.

Eliminacija

Do izlučivanja dolazi uglavnom putem bubrega. Oko 20% primijenjene doze pojavljuje se u urinu nakon bubrežnog izlučivanja u obliku estera glukuronida; manje od 5% pojavljuje se nepromijenjeno u mokraći.

Posebne populacije bolesnika

Stariji bolesnici i bolesnici s oštećenjem bubrega i/ili jetre

Vezivanje na proteine plazme je niže u tih bolesnika. U bolesnika sa značajno smanjenom funkcijom bubrega uočeno su povećane razine slobodnih djelatnih tvari (8,5 do > 20%). Ukupna koncentracija valproatne kiseline (slobodna i vezana na proteine) može biti u osnovi nepromijenjena u prisutnosti hipoproteinemije; no može se isto tako i smanjiti zbog pojačanog metabolizama slobodne frakcije. Kod bolesnika s oštećenjem jetre produljuje se poluvijek valproatne kiseline.

Pedijatrijska populacija

U dobi višoj od 10 godina djeca i adolescenti imaju klirens valproata sličan klirensu valproata u odraslih. U djece mlađe od 10 godina sistemski klirens valproata varira s godinama. U novorođenčadi i dojenčadi do 2 mjeseca starosti klirens valproata je smanjen u odnosu na odrasle i najniži je odmah nakon rođenja. U pregledu znanstvene literature, poluvijek valproata u dojenčadi mlađe od 2 mjeseca pokazao je značajnu varijabilnost, u rasponu od 1 do 67 sati. U djece u dobi od 2-10 godina klirens valproata je 50% veći nego u odraslih.

Trudnoća

Tijekom trudnoće, s povećanjem volumena distribucije u 3. tromjesečju, povećava se jetreni i bubrežni klirens, uz moguće smanjenje serumskih koncentracija pri istoj dozi. Osim toga, vezanje za proteine plazme može se promijeniti tijekom trudnoće i može se povećati slobodna (terapijski učinkovita) frakcija valproatne kiseline.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

Ispitivanja o akutnoj toksičnosti valproatne kiseline u različitim životinjskim vrstama imaju vrijednosti LD₅₀ između 750 i 950 mg/kg tjelesne težine nakon intravenske primjene i između 1200 i 1600 mg/kg tjelesne težine nakon oralne primjene.

LD₅₀ nakon i.v. primjene u miševa i štakora je približno 40 puta veća od preporučene maksimalne terapijske dnevne doze (40 mg/kg tjelesne težine u odraslih).

Kronična toksičnost

Četverotjedno ispitivanje toksičnosti i.v. primjene valproatne kiseline na psima pasmine bigl u dozi od 50 mg/kg tjelesne težine po danu (primijenjeno u 2 podijeljene doze od 25 mg/kg tjelesne težine) nije pokazala toksične promjene.

U ispitivanjima kronične toksičnosti u dozama od 250 mg/kg u štakora i od 90 mg/kg (oralna primjena) u pasa, pronađene su atrofija testisa, degeneracija *ductus deferens* i nedovoljna spermatogeneza kao i promjene u plućima i prostati.

Mutageni i tumorogeni potencijal

Valproat nije bio mutagen u bakterijama ili *in vitro* u testu limfoma miša i nije inducirao popravak DNK u kulturama primarnih hepatocita štakora. *In vivo* su pri teratogenim dozama dobiveni oprečni rezultati ovisno o putu primjene. Nakon oralne primjene, najčešćeg načina primjene u ljudi, valproat nije izazvao kromosomske aberacije u koštanoj srži štakora niti dominantne smrtonosne učinke u miševa.

Intraperitonealna injekcija valproata povećala je lomove DNK i kromosomsko oštećenje glodavaca. Objavljena ispitivanja su isto tako izvijestila o povećanju izmjena sestrinskih kromatida u epileptičara

izloženih valproatu u usporedbi s neliječenim zdravim ispitanicima. Međutim, kada se usporede podaci epileptičara liječenih valproatom s onima neliječenih epileptičara, dobiveni su oprečni rezultati. Klinička važnost ovih DNK/kromosomskih nalaza nije poznata. Neklinički podaci ne pokazuju posebnu opasnost za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja kancerogenosti.

Reproduktivna toksičnost

Valproat je inducirao teratogene učinke (malformacije više organskih sustava) u miševa, štakora i kunića.

Prijavljene su anomalije u ponašanju prve generacije potomaka miševa i štakora nakon *in utero* izloženosti. Neke promjene u ponašanju također su uočene u 2. generaciji no u 3. generaciji miševa nakon akutne *in utero* izloženosti prve generacije teratogenim dozama valproata, bile su izražene u manjoj mjeri. Temeljni mehanizmi i klinička važnost ovih nalaza nisu poznati.

Ispitivanja na životinjama pokazuju da *in utero* izloženost valproatu dovodi do morfoloških i funkcionalnih promjena u slušnom sustavu štakora i miševa.

U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza, kod odraslih štakora i pasa nakon oralne primjene lijeka u dozama od 1250 mg/kg/dan, odnosno 150 mg/kg/dan, prijavljene su degeneracija/atrofija testisa ili abnormalnosti spermatogeneze te smanjenje težine testisa.

U mladunčadi štakora smanjenje težine testisa prijavljeno je samo pri dozama koje su premašile maksimalnu toleriranu dozu (od 240 mg/kg/dan intraperitonealnim ili intravenskim putem) i bez povezanih histopatoloških promjena. Nisu zabilježeni učinci na muške reproduktivne organe pri toleriranim dozama (do 90 mg/kg/dan). Na temelju ovih podataka, mladunčad životinja nije smatrana podložnijima za nalaze na testisima od odraslih. Relevantnost nalaza na testisima za pedijatrijsku populaciju nije poznata.

U ispitivanju plodnosti na štakorima, valproat u dozama do 350 mg/kg/dan nije promijenio reproduktivnu sposobnost mužjaka. Međutim, muška neplodnost identificirana je kao neželjeni učinak kod ljudi (vidjeti dijelove 4.6 i 4.8).

Replikacija HIV-a

U pojedinačnim ispitivanjima pokazao se *in vitro* stimulirajući učinak valproatne kiseline na replikaciju HIV virusa. Ovaj *in vitro* učinak je mali i ovisi o eksperimentalnim modelima i/ili individualnim odgovorima na valproatnu kiselinu na staničnoj razini. Kliničke posljedice ovog opažanja nisu poznate.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

natrijev hidroksid
saharinnatrij
aroma naranče sadrži propilenglikol (E1520) i alfa-tokoferol (E307)
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
pročišćena voda

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

5 godine.

Nakon prvog otvaranja: 6 mjeseci.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Jantarna staklena bočica (100 ml) sa zatvaračem s navojem, LDPE adapterom za doziranje i bijelom LDPE/PS graduiranom štrcaljkom za doziranje (s oznakama od 0 do 3 ml).

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Makpharm d.o.o.
Trnjanska cesta 37/1
Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-212640996

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

20. rujna 2023./-

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

23.08.2024.