

## **POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Convyval 300 mg/ml peroralna raztopina

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml peroralne raztopine vsebuje 300 mg natrijevega valproata (kar ustreza 260,3 mg valprojske kisline).

### Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml vsebuje približno 42,9 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

peroralna raztopina

Bistra, brezbarvna do rahlo rumenkasta raztopina z vonjem po pomarančah.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

#### *Epilepsija*

Zdravljenje primarno generaliziranih, sekundarno generaliziranih in žariščnih epileptičnih napadov.

#### *Bipolarna motnja*

Zdravljenje maničnega obdobja bipolarne motnje, kadar je litij kontraindiciran ali ga bolnik ne prenaša. Nadaljevanje zdravljenja po obdobju manije pride v poštev pri bolnikih, ki so se odzvali na natrijev valproat pri akutni maniji.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

Dnevni odmerek je treba individualno prilagoditi starosti, telesni masi in občutljivosti posameznika na valprojsko kislino ter ga nadzorovati.

Ker med dnevnim odmerkom, koncentracijo v serumu in terapevtskim učinkom ni terapevtsko pomembne povezave, se optimalni odmerek določi na podlagi kliničnega odziva. Če ni dosežen ustrezen nadzor nad napadi ali če obstaja sum na neželene učinke, je treba poleg kliničnega spremljanja upoštevati tudi meritve serumske koncentracije valprojske kisline. Običajno je učinkovito terapevtsko območje 40–100 mg/l (300–700 µmol/l).

#### *Epilepsija*

Zdravljenje epilepsije je vedno dolgotrajno.

O prilagoditvi odmerka, trajanju zdravljenja in prekinitvi zdravljenja z zdravilom Convyval se je treba glede na posamezno stanje posvetovati s specialistom (nevrologom, nevropediatrom).

Na splošno se lahko o zmanjšanju odmerka ali prenehanju jemanja zdravila razmišlja šele po 2 do 3 letih brez napadov. Prenehanje mora biti postopno v obdobju enega do dveh let. Pri otrocih lahko pustite, da »prerastejo« odmerek na kg telesne mase, namesto da bi ga prilagajali glede na starost; vendar se rezultati EEG ne smejo poslabšati.

Izkušnje z dolgotrajno uporabo valproata so na voljo le v omejenem obsegu, kar velja zlasti za otroke, mlajše od 6 let.

#### Splošna priporočila za dajanje

– Pri bolnikih brez dodatnega antiepileptičnega zdravljenja je priporočljivo postopno odmerjanje s postopnim povečevanjem odmerka vsak 2.–3. dan, da se v približno enem tednu doseže optimalni učinkoviti odmerek.

– Pri bolnikih, ki že prejemajo druga antiepileptična zdravila, mora biti zamenjava z valprojsko kislino/natrijevim valproatom postopna. Zaželeno je, da se v dveh tednih doseže optimalno učinkoviti odmerek, medtem ko se prejšnje zdravilo postopoma ukinja ali pa se takrat popolnoma opusti.

– Pri bolnikih, ki se zdravijo z valprojsko kislino/natrijevim valproatom, lahko po potrebi postopoma uvedemo dodatno zdravljenje z drugim antiepileptičnim zdravilom (glejte poglavje 4.5).

#### Dekleta in ženske v rodni dobi

Zdravljenje z valproatom mora uvesti in nadzorovati specialist, ki ima izkušnje z vodenjem epilepsije ali bipolarnе motnje. Pri dekletih in ženskah v rodni dobi se valproata ne sme uporabljati, razen če druga zdravila niso učinkovita ali jih bolnica ne prenese.

Valproat je treba predpisovati in izdajati v skladu s programom za preprečevanje nosečnosti med uporabo valproata (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Valproat naj bi po možnosti predpisovali kot monoterapijo in v najmanjšem učinkovitem odmerku ter po možnosti v obliki s podaljšanim sproščanjem. Dnevni odmerek je treba razdeliti na vsaj dva enkratna odmerka (glejte poglavje 4.6).

#### Navodila za peroralno uporabo

##### *Odmerjanje pri odraslih*

Začetni odmerek je običajno 10–15 mg/kg telesne mase/dan, nato pa se povečuje do optimalnega odmerka. Vzdrževalni odmerek je običajno v razponu 20–30 mg/kg telesne mase/dan. Če v tem razponu odmerjanja ne dosežemo nadzora nad napadi, lahko odmerek še povečamo. Pri dnevnem odmerku večjem od 50 mg/kg telesne mase/dan je treba bolnika skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

##### *Odmerjanje pri otrocih*

Pri otrocih je običajni odmerek natrijevega valproata 30 mg/kg telesne mase/dan.

##### *Odmerjanje pri mladostnikih (od 12. leta)*

Pri mladostnikih je običajni odmerek natrijevega valproata 25 mg/kg telesne mase/dan.

##### *Odmerjanje pri starejših bolnikih (> 65 let)*

Pri starejših bolnikih se odmerek določi glede na nadzor nad napadi.

Priporočeni so naslednji dnevni odmerki:

Starost	Telesna masa (kg)	Odmerek (mg/dan)	Odmerek (ml/dan)
3–6 mesecev	pribl. 5,5–7,5 kg	150	0,5 ml
6–12 mesecev	pribl. 7,5–10 kg	150–300	0,5–1 ml
1–3 leta	pribl. 10–15 kg	300–450	1–1,5 ml
3–6 let	pribl. 15–20 kg	450–600	1,5–2 ml
7–11 let	pribl. 20–40 kg	600–1200	2–4 ml
12–17 let	pribl. 40–60 kg	1000–1500	pribl. 3,5–5 ml
Odrasli (vključno s starejšimi bolniki)	≥ 60 kg	1200–2100	4–7 ml

Dnevni odmerek je treba razdeliti na 2–4 posamezne odmerke.

V ovojnini je priložena odmerna brizga z oznakami za odmerjanje.

#### *Odmerjanje pri bolnikih z ledvično insuficienco in/ali okvaro jeter*

Pri bolnikih z ledvično insuficienco bo morda treba zmanjšati odmerek, pri bolnikih na hemodializi pa odmerek povečati. Valproat se dializira (glejte poglavje 4.9). Odmerjanje je treba prilagoditi glede na klinično spremljanje bolnika (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih z okvaro jeter bo morda treba zmanjšati odmerek. Ker ni ustrezne korelacije med odmerkom in koncentracijo v serumu, je treba odmerek spremeniti glede na klinično spremljanje bolnika.

#### ***Manične epizode pri bipolarni motnji***

##### *Odmerjanje pri odraslih*

Dnevni odmerek mora posamezniku uvesti in nadzorovati specialist.

Priporočeni začetni dnevni odmerek je 750 mg. Poleg tega je v kliničnih preskušanjih sprejemljiv varnostni profil pokazal tudi začetni odmerek 20 mg valproata/kg telesne mase.

Odmerek je treba povečevati, kolikor hitro je mogoče, da se doseže najmanjši terapevtski odmerek, ki ima želeni klinični učinek. Dnevni odmerek je treba prilagoditi kliničnemu odzivu, da se določi najmanjši učinkovit odmerek za posameznega bolnika.

Povprečni dnevni odmerek je običajno med 1000 in 2000 mg valproata. Bolnike, ki prejemajo dnevne odmerke, večje od 45 mg/kg telesne mase/dan, je treba skrbno spremljati.

Nadaljevanje zdravljenja maničnih epizod bipolarni motnje je treba prilagoditi individualno z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka.

Uporaba najmanjšega učinkovitega odmerka mora biti prilagojena posamezniku.

##### *Pediatrična populacija*

Učinkovitost zdravila Convyval pri otrocih, mlajših od 18 let, pri zdravljenju maničnih epizod bipolarni motnje še ni bila dokazana.

Za varnostne podatke pri otrocih glejte poglavje 4.8.

#### Način uporabe in trajanje zdravljenja

Peroralna uporaba.

Zdravilo Convyval je treba vzeti med obrokom ali po njem s pol kozarca sladkane vode ali podobnega napitka. Zdravila se ne sme vzeti z gaziranimi pijačami!

Za natančno odmerjanje zdravila Convyval je v škatli priložena odmerna brizga.

##### *Navodila za uporabo odmerne brizge:*

1. Odstranite navojno zaporko s steklenice.
2. Potisnite bat do konca v odmerno brizgo, nato pa jo vstavite v priključek na vratu steklenice.
3. Obrnite steklenico z odmerno brizgo navzdol in izvlecite bat do oznake, ki ustreza predpisanemu odmerku.
4. Odmerek iz odmerne brizge prenesite v kozarec z nekaj vode. Po potrebi ponavljajte koraka 3 in 4, dokler ne dosežete predpisanega odmerka.
5. Po vsaki uporabi steklenico zaprite z navojno zaporko.
6. Odstranite bat iz brizge in oba dela previdno sperite pod tekočo vodo. Ko se posušita, brizgo in bat ponovno sestavite.

Zdravnik specialist bo določil trajanje zdravljenja.

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Convyval je kontraindicirano v naslednjih primerih:

- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1

- akutni hepatitis
- kronični hepatitis
- resna jetrna bolezen v družinski ali osebni anamnezi, zlasti povzročena z zdravili (predvsem valproat/valprojska kislina)
- jetrna porfirija
- bolniki z znanimi motnjami ciklusa sečnine (glejte poglavje 4.4)
- ob nezdravljenem sistemskem primarnem pomanjkanju karnitina (glejte poglavje 4.4 »Bolniki s tveganjem za hipokarnitinemijo«)

#### Zdravljenje epilepsije

- med nosečnostjo, razen če ni nobenega drugega primernega zdravila (glejte poglavji 4.3 in 4.6).
- pri ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

#### Zdravljenje bipolarnih motenj

- med nosečnostjo (glejte poglavji 4.4 in 4.6).
- pri ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Bolniki z ugotovljenimi mitohondrijskimi motnjami, ki jih povzročajo mutacije jedrnega gena, ki kodira mitohondrijski encim polimerazo  $\gamma$  (POLG), npr. sindromom Alpers-Huttenlocher, in otroci, stari manj kot dve leti, pri katerih sumijo na motnjo, povezano s POLG (glejte poglavje 4.4).

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### ***Posebna opozorila***

#### ***Jetрна okvara***

Poročali so o hudih jetrnih okvarah, v nekaterih primerih s smrtnim izidom.

Najbolj ogroženi bolniki so otroci, zlasti dojenčki in otroci, mlajši od 3 let, s hudimi napadi. Tveganje za okvaro jeter je še posebej povečano pri kombiniranem zdravljenju z več antiepileptičnimi zdravili ali ob prisotnosti bolezni možganov, duševne zaostalosti in/ali prirojenih presnovnih bolezni, vključno z mitohondrijskimi boleznimi, kot so pomanjkanje karnitina, motnje ciklusa sečnine, mutacije POLG (glejte poglavji 4.3 in 4.4) in/ali degenerativne motnje. Pri tej skupini bolnikov je treba dati prednost monoterapiji, pri čemer je potrebna posebna previdnost.

Večina primerov, povezana z okvaro jeter, se je pojavila v prvih 6 mesecih zdravljenja, večinoma med 2. in 12. tednom. Pri otrocih, starejših od 3 let, se pojavnost bistveno zmanjša.

Posledice teh okvar so lahko smrtne. Hkratni razvoj hepatitisa in pankreatitisa poveča tveganje za smrtni izid.

#### ***Možni simptomi***

Zavedanje o možnih kliničnih simptomih je bistveno za zgodnjo diagnozo. Pri ogroženih bolnikih je treba upoštevati naslednje simptome in znake, ki so lahko predhodniki jetrne okvare:

- nespecifični simptomi z nenadnim pojavom, npr. astenija, izguba apetita, letargija in zaspanost, včasih povezani s ponavljajočim se bruhanjem in bolečinami v trebuhu;
- pri bolnikih z epilepsijo – ponovitev napadov.

Bolnike (ali pri otrocih njihove družinske člane) je treba poučiti, da morajo o vseh takih znakih nemudoma obvestiti zdravnika. V tem primeru je treba takoj opraviti klinični pregled in oceno delovanja jeter.

#### ***Ukrepi za zgodnje odkrivanje okvare jeter***

Parametre delovanja jeter je treba izmeriti pred zdravljenjem (zlasti pri ogroženih bolnikih) in redno v prvih 6 mesecih. Poleg običajnih testov so še posebno pomembni testi, ki kažejo na sintezo proteinov, zlasti protrombinski čas. Potrditev nenormalno nizke ravni protrombina, zlasti v povezavi z drugimi nepravilnostmi (znatno zmanjšanje fibrinogena in koagulacijskih faktorjev; zvišana raven bilirubina in povišane transaminaze), zahteva prekinitve zdravljenja z valprojsko kislino/natrijevim valproatom.

Morebitno sočasno uporabo salicilatov je treba preventivno prekiniti, saj uporabljajo isto presnovno pot.

Ustrezno spremljanje delovanja jeter ponovno uvedemo pri spremembah sočasnih zdravil (povečanju odmerka ali dodajanju), za katera je znano, da vplivajo na jetra (glejte tudi poglavje 4.5 o tveganju okvare jeter zaradi salicilatov in drugih antikonvulzivov, vključno s kanabidiolom).

Vendar mora zdravnik upoštevati, da se lahko v posameznih primerih jetrni encimi prehodno povečajo tudi brez motenj delovanja jeter, zlasti ob začetku zdravljenja.

### ***Okvara trebušne slinavke***

Zelo redko so poročali o primerih hudega pankreatitisa, ki so včasih bili povezani s smrtnim izidom. Tveganje za smrtni izid je največje pri dojenčkih in se zmanjšuje s starostjo. Hudi epileptični napadi ali huda nevrološka okvara pri sočasnem zdravljenju z antikonvulzivi je lahko dejavnik tveganja za hud pankreatitis. Če se odpoved jeter pojavi s pankreatitisom, se tveganje za smrtni izid poveča. Če imajo bolniki simptome pankreatitisa (kot so bolečine v trebuhu, slabost in bruhanje), naj se takoj posvetujejo z zdravnikom. Pri takih bolnikih je treba opraviti natančno oceno zdravstvenega stanja (vključno z merjenjem serumske amilaze); če se ugotovi pankreatitis, je treba prekiniti odmerjanje valprojske kisline/natrijevega valproata.

Bolniki s pankreatitisom v anamnezi, morajo biti pod strogim kliničnim nadzorom (glejte tudi poglavje 4.8).

### ***Dolgotrajno zdravljenje***

Pri dolgotrajnem zdravljenju v kombinaciji z drugimi antiepileptiki, zlasti s fenitoinom, se lahko pojavijo simptomi in znaki poškodbe možganov (encefalopatija) (povečana pogostnost napadov, pomanjkanje volje, stupor, mišična šibkost, motnje gibanja (koreiformne diskinezije), hude spremembe v EEG).

### ***Previdnostni ukrepi***

- **Teste delovanja jeter** je treba opraviti pred začetkom zdravljenja (glejte poglavje 4.3) in nato v rednih intervalih prvih 6 mesecev, zlasti pri bolnikih z visokim tveganjem. Kot pri večini antikonvulzivov se lahko med zdravljenjem z valprojsko kislino/natrijevim valproatom pojavijo zvišani jetrni encimi, zlasti na začetku zdravljenja. To stanje je običajno prehodno in izolirano brez kliničnih simptomov. Zdravnik se ne sme zanašati izključno na biokemične krvne preiskave. Anamneza in klinično stanje sta bistvena za klinično oceno. Pri bolniku s tveganjem se priporoča razširjeno testiranje, vključno z določanjem protrombinskega časa. Po potrebi se lahko razmisli o prilagoditvi odmerka. Teste je treba po potrebi ponoviti.

Pri sumu na hudo motnjo delovanja jeter ali poškodbo trebušne slinavke je treba odmerjanje valproata takoj prekiniti. Iz previdnosti je treba prekiniti tudi odmerjanje drugih sočasnih zdravil, če lahko zaradi skupnih presnovnih poti povzročijo podobne neželene učinke. V posameznih primerih se lahko klinično stanje kljub zgoraj navedenim previdnostnim ukrepom poslabša.

- **Hematološke preiskave** (celotno krvno sliko, vključno s številom trombocitov, časom krvavitve, koagulacijskimi testi) je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, pred operacijo in pri spontanah modricah ali krvavitvah. Previdnost je potrebna, če je jasno podaljšan tromboplastinski čas (skrajšan Quickov čas) povezan z drugimi spremenjenimi laboratorijskimi rezultati, kot so znižana raven fibrinogena in koagulacijskih faktorjev, zvišan bilirubin ali zvišani jetrni encimi.
- **Sistemski lupus eritematozus:** V redkih primerih lahko valproat povzroči sistemski lupus eritematozus ali poslabša obstoječega. Zdravila, ki vsebujejo valprojsko kislino, se pri bolnikih s sistemskim lupusom eritematozusom lahko uporabljajo le po natančni oceni razmerja med tveganjem in koristjo.

- **Motnje ciklusa sečnine in tveganje za hiperamonemijo:** Zdravljenje z valprojsko kislino/natrijevim valproatom lahko povzroči **hiperamonemijo**. Če se pojavijo simptomi, kot so apatija, zaspanost, bruhanje, hipotenzija ali povečana pogostost napadov, je treba določiti raven amoniaka in valprojske kisline v serumu; po potrebi je treba zmanjšati odmerek valprojske kisline. Če **obstaja sum na encimsko okvaro v ciklusu sečnine**, je treba pred začetkom zdravljenja opraviti študijo presnove zaradi tveganja za hiperamonemijo z valprojsko kislino (glejte poglavji 4.3 in 4.4, »Bolniki s tveganjem za hipokarnitinemijo« in »Jetrna okvara«).
- Bolnike z anamnezo **poškodb kostnega mozga** je treba skrbno spremljati.
- Pri bolnikih z **ledvično insuficienco** je morda potrebno zmanjšanje odmerka. Pri bolnikih na hemodializi je morda treba povečati odmerek. Valproat se dializira (glejte poglavje 4.9). Odmerke je treba prilagoditi glede na klinični odziv, saj je spremljanje plazemskih koncentracij lahko zavajajoče.
- **Zdravljenje s karbapenemom:** Sočasna uporaba valprojske kisline/natrijevega valproata in karbapenema ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).
- Valproat zelo pogosto povzroča **povečanje telesne mase**, ki je lahko izrazito in progresivno. Vse bolnike je treba na začetku zdravljenja opozoriti na to tveganje. Seznaniti jih je treba z ustreznimi ukrepi za omejitve povečanja telesne mase.
- **Bolniki s tveganjem za hipokarnitinemijo:** Jemanje valproata lahko povzroči pojav ali poslabšanje hipokarnitinemije, kar lahko povzroči hiperamonemijo (ki lahko vodi v hiperamonemično encefalopatijo). Drugi simptomi, kot so toksičnost za jetra, hipoketotična hipoglikemija, miopatija, vključno s kardiomiopatijo, rabdomioliza, Fanconijev sindrom, so bili opaženi predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja za hipokarnitinemijo ali že obstoječo hipokarnitinemijo. Povečano tveganje za simptomatsko hipokarnitinemijo pri zdravljenju z valproatom imajo bolniki s presnovnimi motnjami, vključno z mitohondrijskimi motnjami, povezanimi s karnitinom (glejte tudi poglavje 4.4 »Bolniki z znano ali domnevno mitohondrijsko boleznijo« in »Motnje ciklusa sečnine in tveganje za hiperamonemijo«), bolniki z okrnjenim prehranskim vnosom karnitina, bolniki, mlajši od 10 let, bolniki, ki sočasno uporabljajo s pivalatom konjugirana zdravila ali druge antiepileptike.

Bolnike je treba opozoriti, da morajo takoj poročati o vseh znakih hiperamonemije, kot so ataksija, motnje zavesti in bruhanje. Ob pojavu simptomov hipokarnitinemije je treba razmisliti o dodajanju karnitina.

**Bolnike s sistemskim primarnim pomanjkanjem karnitina** in korekcijo hipokarnitinemije lahko zdravimo z valproatom le, če koristi zdravljenja z valproatom pri teh bolnikih odtehtajo tveganja in če ni druge možnosti zdravljenja. Pri teh bolnikih je treba spremljati stanje karnitina.

Bolnike s **pomanjkanjem karnitin palmitoiltransferaze (CPT) tipa II** je treba pri jemanju valproata opozoriti na večje tveganje za razvoj rabdomiolize. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o dodajanju karnitina. Glejte tudi poglavja 4.5, 4.8 in 4.9.

- Monoterapija z natrijevim valproatom je priporočljiva za **otroke, mlajše od 3 let**. Pred začetkom zdravljenja je treba pretehtati korist antiepileptičnega zdravljenja glede na morebitno tveganje za okvaro jeter ali pankreatitis (glejte poglavje 4.4 »Jetrna okvara«, glejte tudi poglavje 4.5). Pri teh bolnikih se je treba zaradi tveganja toksičnosti za jetra izogibati sočasni uporabi salicilatov (glejte poglavje 4.5).

### **Program preprečevanja nosečnosti**

Valproat je povezan z veliko možnostjo teratogenih učinkov, zato imajo otroci, *in utero* izpostavljeni valproatu, veliko tveganje za prirojene malformacije in nevrorazvojne motnje (glejte poglavje 4.6).

Zdravilo Convyval je kontraindicirano v naslednjih primerih:

#### Zdravljenje epilepsije

- med nosečnostjo, razen če ni nobenega drugega primernega zdravila (glejte poglavji 4.3 in 4.6).
- pri ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

#### Zdravljenje bipolarni motnje

- med nosečnostjo (glejte poglavji 4.3 in 4.6).
- pri ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

#### Pogoji programa za preprečevanje nosečnosti:

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora poskrbeti:

- da v vsakem primeru oceni individualne okoliščine bolnice, bolnico vključi v razpravo in tako zagotovi njeno zavzetost, se pogovori o možnostih zdravljenja in poskrbi, da bolnica razume tveganja in ukrepe, potrebne za zmanjšanje tveganj.
- da pri vseh bolnicah oceni zmožnost zanositve.
- da bolnica razume in potrdi poznavanje tveganj za prirojene malformacije in nevrorazvojne motnje, vključno z razsežnostjo teh tveganj za otroke, izpostavljene valproatu *in utero*.
- da bolnica razume potrebo po izvajanju testa nosečnosti pred uvedbo zdravljenja in med zdravljenjem, kot je potrebno.
- da je bolnica deležna svetovanja o kontracepciji in je sposobna izvajati učinkovito kontracepcijo brez prekinitve med celotnim trajanjem zdravljenja z valproatom (za dodatne podrobnosti glejte podpoglavje o kontracepciji v tem opozorilu v okvirju).
- da bolnica razume potrebo po rednih ponovnih ovrednotenjih zdravljenja (vsaj enkrat na leto), ki jih opravi specialist z izkušnjami na področju vodenja epilepsije ali bipolarni motnje.
- da bolnica razume, da se mora posvetovati z zdravnikom, čim načrtuje nosečnost, za zagotovitev pravočasnega pogovora in prehoda na druge terapevtske možnosti, preden zanosi in preden preneha uporabljati kontracepcijo.
- da bolnica ve, da se mora v primeru nosečnosti nujno posvetovati z zdravnikom.
- da bolnica prejme vodnik za bolnice.
- da bolnica potrdi, da razume nevarnosti in potrebne previdnostne ukrepe v zvezi z uporabo valproata (letni obrazec o seznanitvi s tveganji).

Ti pogoji veljajo tudi za ženske, ki trenutno niso spolno aktivne, razen če predpisujoči zdravnik na podlagi prepričljivih razlogov oceni, da tveganja za nosečnost pri bolnici ni.

#### Dekleta

- Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora poskrbeti, da starši/skrbniki deklet razumejo, da se morajo obrniti na specialista, ko dekleta, ki uporabljajo valproat, dobi menarho.
- Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora poskrbeti, da so starši/skrbniki dekleta, ki je dobilo menarho, izčrpno seznanjeni s tveganji za prirojene napake in nevrorazvojne motnje, vključno z razsežnostjo teh tveganj pri otrocih, izpostavljenih valproatu *in utero*.
- Pri bolnicah, ki so že imele menarho, mora predpisujoči specialist vsako leto znova ovrednotiti potrebo po zdravljenju z valproatom in presoditi o možnostih drugačnega zdravljenja. Če je valproat edino primerno zdravilo, se je treba pogovoriti o potrebi po uporabi učinkovite kontracepcije in o vseh drugih pogojih programa za preprečevanje nosečnosti. Specialist si mora po najboljših močeh prizadevati, da bi dekleta prešla na drugo zdravilo, preden dosežejo odraslo dobo.



### Test nosečnosti

Pred začetkom zdravljenja z valproatom je treba izključiti nosečnost. Zdravljenja z valproatom se pri ženskah v rodni dobi ne sme uvesti brez negativnega izvida testa nosečnosti (plazemski test nosečnosti), ki ga potrdi zdravstveni delavec; namen tega je izključiti nenamerno uporabo valproata med nosečnostjo.

### Kontracepcija

Ženske v rodni dobi, ki jemljejo valproat, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo neprekinjeno med celotnim trajanjem zdravljenja. Tem bolnicam je treba zagotoviti izčrpne informacije o preprečevanju nosečnosti; če ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, jih je treba napotiti na svetovanje o kontracepciji. Uporabljati morajo vsaj en učinkovit način kontracepcije (po možnosti način, ki ni odvisen od uporabnice, na primer maternični vložek ali vsadek), ali dva komplementarna načina kontracepcije, vključno s pregradnim načinom. Pri izbiri načina kontracepcije je treba v vsakem primeru oceniti individualne okoliščine in bolnico vključiti v pogovor, da je zagotovljena njena zavzetost in sodelovanje pri izbranem načinu/izbranih načinih. Bolnica mora upoštevati vse nasvete za učinkovito kontracepcijo, tudi če ima amenorejo.

### Zdravila, ki vsebujejo estrogen

Sočasna uporaba zdravil, ki vsebujejo estrogen, vključno s hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo estrogen, ima lahko za posledico manjšo učinkovitost valproata (glejte poglavje 4.5). Zdravnik naj spremlja klinični odgovor (nadzor epileptičnih napadov in razpoloženja) ob vpeljavi terapije z zdravili, ki vsebujejo estrogen ali ob prekinitvi take terapije.

Nasprotno, valproat ne zmanjšuje učinkovitosti drugih hormonskih kontraceptivov.

### Letna specialistična ovrednotenja zdravljenja

Specialist mora vsaj enkrat na leto ponovno ovrednotiti, ali je valproat najprimernejše zdravilo za bolnico. Specialist se mora o letnem obrazcu o seznanitvi s tveganji z bolnico pogovoriti ob uvedbi zdravila in ob vsakem letnem ovrednotenju ter poskrbeti, da bolnica razume vsebino dokumenta.

### Načrtovanje nosečnosti

Če nosečnost načrtuje bolnica, ki zdravilo prejema zaradi epilepsije, mora specialist, ki ima izkušnje z vodenjem epilepsije, ponovno oceniti zdravljenje z valproatom in presoditi možnosti za drugačno zdravljenje. Na vsak način si je treba prizadevati, da bolnica preide na ustrezno drugo zdravilo, preden zanosi in preden neha uporabljati kontracepcijo (glejte poglavje 4.6). Če zamenjava ni mogoča, mora biti ženska deležna dodatnega svetovanja o tveganjih valproata za nerojenega otroka kot pomoč pri njeni obveščeni odločitvi glede načrtovanja družine.

Če ženska prejema valproat zaradi bipolarnе motnje in namerava zanosit, se mora posvetovati s specialistom, ki ima izkušnje z vodenjem bipolarnе motnje; zdravljenje z valproatom je treba prenehati in, če je treba, preiti na drugo zdravilo, preden ženska zanosi in preden neha uporabljati kontracepcijo.

### V primeru nosečnosti

Če ženska, ki uporablja valproat, zanosi, jo je treba nemudoma napotiti k specialistu, da ponovno ovrednoti zdravljenje z valproatom in presodi o drugih možnostih zdravljenja. Bolnice, pri katerih je prišlo do izpostavljenosti valproatu med nosečnostjo, in njihove partnerje je treba napotiti k specialistu, ki ima izkušnje na področju embrionalne toksičnosti/teratologije za oceno in svetovanje glede izpostavljene nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

### Farmacevt mora:

- poskrbeti, da bolnica ob vsaki izdaji valproata dobi opozorilno kartico za bolnice in razume njeno vsebino.
- bolnici naročiti, naj v primeru načrtovane ali domnevne nosečnosti ne neha jemati valproata, temveč naj se nemudoma posvetuje s specialistom.

### Izobraževalna gradiva

V pomoč zdravstvenim delavcem in bolnicam pri izogibanju izpostavljenosti valproatu med nosečnostjo, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pripravil izobraževalna gradiva, ki poudarjajo opozorila, dajejo smernice za uporabo valproata pri ženskah v rodni dobi in navajajo podrobnosti o programu preprečevanja nosečnosti. Vodnik za bolnice in opozorilno kartico za bolnice je treba izročiti vsaki ženski v rodni dobi, ki uporablja valproat.

Letni obrazec o seznanitvi s tveganji mora specialist uporabiti ob uvedbi zdravljenja z valproatom in na vsakem letnem ponovnem ovrednotenju zdravljenja z valproatom.

### ***Samomor/samomorilne misli ali klinično poslabšanje***

Pri bolnikih, ki so se zdravili z antiepileptičnimi zdravili za različne indikacije, so poročali o samomorilnih mislih in vedenju. Majhno povečanje tveganja za samomorilne misli in vedenje je pokazala tudi meta analiza randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanj antiepileptičnih zdravil. Mehanizem tega tveganja ni znan, razpoložljivi podatki pa ne izključujejo možnosti povečanega tveganja pri uporabi valprojske kisline/natrijevega valproata. Zato je treba bolnike spremljati glede samomorilnih misli in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in njihovim skrbnikom) je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se pojavijo samomorilne misli ali vedenje.

### ***Bolniki z znano ali domnevno mitohondrijsko boleznijo***

Valproat lahko sproži ali poslabša klinične znake osnovnih mitohondrijskih bolezni, ki jih povzročajo mutacije mitohondrijske DNK in jedrnega gena POLG. O akutni odpovedi jeter in smrti, povezani z jetri, ki ju je povzročil valproat, so pogosteje poročali pri bolnikih z dednimi nevrometaboličnimi motnjami, ki jih povzročajo mutacije gena za mitohondrijski encim polimerazo  $\gamma$  (POLG), npr. sindromom Alpers-Huttenlocher.

Na motnje, povezane s POLG, je treba posumiti pri bolnikih z anamnezo ali sugestivnimi simptomi motnje, povezane z genom POLG, kar med drugim vključuje nepojasnjeno encefalopatijo, trdovratno epilepsijo (žariščno, mioklonično), epileptični status pri pregledu, zaostanke v razvoju, psihomotorično regresijo, aksonsko senzorično-motorično nevropatijo, miopatijo, cerebelarno ataksijo, oftalmoplegijo ali zapleteno migreno z okcipitalno avro. Opraviti je treba testiranje za mutacije gena POLG v skladu s trenutno klinično prakso za diagnostično oceno takšnih motenj (glejte poglavje 4.3).

### ***Poslabšanje konvulzij***

Tako kot pri drugih antiepileptikih se lahko pri nekaterih bolnikih z valproatom namesto izboljšanja pojavita reverzibilno poslabšanje pogostnosti in moči konvulzij (vključno s status epilepticus) ali pojav novih vrst konvulzij. Ob poslabšanju konvulzij je treba bolnikom svetovati, naj se takoj posvetujejo z zdravnikom.

### ***Pomožne snovi z znanimi učinki***

#### ***Natrij***

To zdravilo vsebuje 42,9 mg natrija na mililiter, kar je enako 2,15 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### ***Učinki valproata na druga zdravila***

#### ***Nevroleptiki, zaviralci MAO, antidepresivi in benzodiazepini***

V kombinaciji s psihotropnimi snovmi lahko valprojska kislina okrepi centralni depresivni učinek teh zdravil. Pri določenih kombinacijah je priporočljivo skrbno klinično spremljanje in po potrebi prilagajanje odmerka.

#### ***Litij***

Valprojska kislina ne vpliva na koncentracije litija v serumu.

### *Diazepam*

Pri zdravih prostovoljcih je valprojska kislina izpodrinila diazepam z vezavnih mest v plazmi in zavirala njegovo presnovo. Pri sočasnem zdravljenju se lahko koncentracija nevezanega diazepam poveča, plazemski očistek in porazdelitveni volumen nevezane frakcije diazepam pa zmanjšata (za 25 % oziroma 20 %). Pri tem se razpolovni čas ne spremeni.

### *Lorazepam*

Pri zdravih osebah se je ob sočasnem jemanju valprojske kisline in lorazepam očistek lorazepam v plazmi zmanjšal do 40 %.

### *Fenobarbital*

Valprojska kislina poveča koncentracije fenobarbitala v plazmi (z zaviranjem jetrne presnove), zato se lahko pojavi huda sedacija, zlasti pri otrocih. V prvih 15 dneh kombiniranega zdravljenja je torej priporočljivo stalno klinično spremljanje, ob pojavu sedacije pa je treba odmerke fenobarbitala takoj zmanjšati. Po potrebi je treba določiti raven fenobarbitala v plazmi.

### *Primidon*

Valprojska kislina zviša raven primidona v plazmi, kar lahko povzroči poslabšanje njegovih neželenih učinkov (kot je sedacija). Ti simptomi običajno minejo pri dolgotrajnem zdravljenju. Priporočljivo je skrbno klinično spremljanje in po potrebi prilagoditev odmerka, zlasti na začetku kombiniranega zdravljenja.

### *Fenitoin*

Valprojska kislina zniža skupno koncentracijo fenitoina v plazmi. Poleg tega valproat poveča koncentracijo prostega fenitoina (nevezanega na proteine), lahko se pojavijo simptomi prevelikega odmerjanja. Valprojska kislina izpodriva fenitoin z vezavnih mest za plazemske proteine in zmanjšuje njegovo presnovo v jetrih, zato je priporočljivo skrbno klinično spremljanje. Pri določanju koncentracij fenitoina v plazmi je treba meriti zlasti prosto obliko.

### *Karbamazepin*

Pri sočasnem jemanju valprojske kisline s karbamazepinom so poročali o klinični toksičnosti, saj lahko valprojska kislina okrepi toksične učinke karbamazepina. Klinično spremljanje je priporočljivo zlasti na začetku kombiniranega zdravljenja. Odmerjanje je treba po potrebi ustrezno prilagoditi.

### *Lamotrigin*

Valprojska kislina lahko upočasni presnovo lamotrigina in skoraj za dvakrat podaljša njegov povprečni razpolovni čas. To medsebojno delovanje lahko poveča tveganje za toksičnost lamotrigina, zlasti hude kožne reakcije. Priporočljivo je klinično spremljanje in zmanjšanje odmerka lamotrigina (po potrebi).

### *Felbamat*

Valprojska kislina lahko zviša raven felbamata v serumu za do 50 %, saj zmanjša povprečni očistek felbamata za do 16 %. Odmerjanje je treba prilagoditi glede na spremljanje.

### *Od vitamina K odvisni antikoagulantni in acetilsalicilna kislina*

Antikoagulacijski učinek varfarina in drugih kumarinskih antikoagulantov ter zaviralni učinek acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov se lahko poveča, ko jih valprojska kislina izpodrine z vezavnih mest na plazemskih beljakovinah. Med peroralnim antikoagulacijskim zdravljenjem je treba skrbno spremljati protrombinski čas.

### *Zidovudin*

Valprojska kislina lahko zviša koncentracijo zidovudina v plazmi in s tem poveča njegovo toksičnost.

### *Olanzapin*

Valprojska kislina lahko zniža koncentracije olanzapina v plazmi.

### *Rufinamid*

Valprojska kislina lahko zviša ravni rufinamida v plazmi. To zvišanje je odvisno od koncentracije valproata. Previdnost je potrebna zlasti pri otrocih, saj je pri tej skupini bolnikov večja verjetnost, da bo prišlo do tega medsebojnega delovanja.

#### *Propofol*

Valprojska kislina lahko povzroči zvišanje koncentracije propofola v krvi. Pri sočasni uporabi z valproatom je treba odmerek propofola zmanjšati.

#### *Nimodipin*

Sočasno zdravljenje z nimodipinom in valprojsko kislino lahko povzroči zvišanje koncentracije nimodipina v plazmi za 50 %.

#### *Alkohol*

Valproat lahko okrepi učinke alkohola, zato se je treba med zdravljenjem z valproatom vzdržati uživanja alkohola.

### ***Učinki drugih zdravil na valproat***

#### *Antiepileptiki z encimsko induktivnim učinkom*

Ob sočasni uporabi valproata s fenobarbitalom, fenitoinom ali karbamazepinom se poveča izločanje valprojske kisline, koncentracija valprojske kisline v plazmi pa se lahko zniža. Odmerjanje pri bolnikih na kombiniranem zdravljenju s temi učinkovinami je treba nadzorovati na podlagi kliničnega odziva in plazemske ravni zdravil.

#### *Felbamat*

Kombinirana uporaba felbamata in valproata zmanjša očistek valproata za 22 - 50 % in tako lahko zviša raven valproata v serumu. Odmerjanje valproata je treba prilagoditi na podlagi spremljanja.

#### *Meflokin/klorokin*

Potrebna je pozornost, saj lahko meflokin in klorokin zmanjšata prag napadov. Poleg tega lahko meflokin zniža raven valproata in tako med kombiniranim zdravljenjem morda pospeši epileptične napade. Morda bo treba prilagoditi odmerek valproata.

#### *Zdravila, ki se močno vežejo na beljakovine*

Zdravila, ki se močno vežejo na beljakovine, kot je acetilsalicilna kislina, lahko izpodrinejo valprojsko kislino z njenih vezavnih mest in zvišajo raven proste valprojske kisline v plazmi. Sočasna uporaba zdravil, ki vsebujejo valprojsko kislino/natrijev valproat, in zdravil, ki vsebujejo acetilsalicilno kislino, ni priporočljiva pri otrocih, mlajših od 12 let, pri mladostnikih pa se lahko o tej možnosti odločamo šele po skrbni oceni koristi in tveganja.

#### *Cimetidin, eritromicin*

Pri sočasni uporabi valproata s cimetidinom ali eritromicinom se lahko zaradi upočasnjene jetrne presnove zvišajo koncentracije valprojske kisline v plazmi.

#### *Karbapenemski antibiotiki (npr. panipenem, meropenem, imipenem)*

Pri sočasni uporabi s karbapenemi so poročali o znižanju ravni valprojske kisline v krvi, kar je v približno dveh dneh povzročilo znižanje ravni valprojske kisline za 60 - 100 %. Zaradi hitrega pojava in obsega zmanjšanja se sočasna uporaba karbapenemov pri bolnikih, stabiliziranih z valproatom, ne zdi obvladljiva in se ji je zato treba izogniti (glejte poglavje 4.4). Če je zdravljenje s to skupino antibiotikov nujno, je treba skrbno spremljati raven valprojske kisline v krvi.

#### *Rifampicin*

Rifampicin lahko zniža raven valprojske kisline v krvi, zaradi česar se zmanjša terapevtski učinek. Zato bo pri sočasni uporabi z rifampicinom morda potrebna prilagoditev odmerka valproata.

#### *Holestiramin*

Holestiramin lahko zmanjša absorpcijo valproata.

### *Fluoksetin*

Priporočljiva je previdnost, saj lahko sočasna uporaba fluoksetina spremeni (zviša ali zniža) raven valprojske kisline v serumu. Priporočljivo je spremljanje ravni valprojske kisline v serumu.

### *Fenitoin, fenobarbital*

Pri sočasni uporabi fenitoina ali fenobarbitala se lahko zvišajo ravni presnovkov valprojske kisline. Zato je treba bolnike, ki se zdravijo s temi zdravili, pozorno spremljati glede znakov ali simptomov hiperamonemije.

### *Zaviralci proteaz*

Sočasna uporaba valproata z zaviralci proteaz, kot sta lopinavir in ritonavir, lahko povzroči znižanje ravni presnovkov valprojske kisline.

### *Metamizol*

Sočasna uporaba valproata z metamizolom lahko povzroči znižanje koncentracij valproata v plazmi z možnostjo zmanjšanja klinične učinkovitosti.

Spremljati je treba klinični odziv (obvladanje konvulzij ali urejenost razpoloženja) in po potrebi nadzorovati ravni zdravila v serumu.

### *Metotreksat*

Nekatera poročila opisujejo znatno znižanje koncentracije valproata v serumu po dajanju metotreksata, s pojavom konvulzij. Zdravniki predpisovalci morajo spremljati klinični odziv (obvladanje konvulzij ali urejenost razpoloženja) in po potrebi razmisliti o spremljanju koncentracije valproata v serumu.

### *Zdravila, ki vsebujejo estrogen, vključno z estrogenskimi kontraceptivi*

Estrogeni so induktorji izoform encima UDP-glukuronozil-transferaze (UGT), ki sodelujejo pri glukuronidaciji valproata, in lahko povečajo očistek valproata, kar povzroči znižanje koncentracije valproata v serumu in potencialno manjšo učinkovitost valproata (glejte poglavje 4.4). Razmislite o spremljanju ravni valproata v serumu.

Nasprotno pa valproat nima induksijskega učinka na encime. Zato valproat ne zmanjšuje učinkovitosti estroprogestivov pri ženskah, ki jemljejo hormonsko kontracepcijo.

### ***Druge interakcije***

Sočasna uporaba valproata s topiramatom in acetazolamidom je bila povezana z encefalopatijo in/ali hiperamonemijo, zato je treba bolnike ustrezno spremljati.

Sočasna uporaba valprojske kisline in kvetiapina lahko poveča tveganje za razvoj nevtropenije/levkopenije.

Valprojska kislina običajno nima induksijskega učinka na encime. Valprojska kislina zato ne zmanjša učinka hormonskih kontraceptivov (»kontracepcijske tablete«).

### *Tveganje za okvaro jeter*

Pri otrocih, mlajših od 3 let, se je treba zaradi tveganja toksičnosti za jetra izogibati sočasni uporabi salicilatov (glejte tudi poglavje 4.4).

Sočasna uporaba valproata in več antikonvulzivov hkrati poveča tveganje za okvaro jeter, zlasti pri majhnih otrocih (glejte poglavje 4.4). Pri sočasni uporabi s kanabidiolom je zvišanje encimov transaminaz bolj pogosto. V kliničnih preskušanjih pri bolnikih vseh starosti, ki so sočasno prejeli kanabidiol v odmerkih 10–25 mg/kg in valproat, so pri 19 % bolnikov poročali o povečanju ALT za več kot trikratnik zgornje meje normalne vrednosti. Pri sočasni uporabi valproata z drugimi antikonvulzivi, ki lahko povzročijo hepatotoksičnost, vključno s kanabidiolom, je treba ustrezno spremljati delovanje jeter, ob bistvenih nepravilnostih jetrnih parametrov pa je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Ni mogoče izključiti, da lahko potencialno hepatotoksična zdravila in tudi alkohol povečajo toksičnost valprojske kisline za jetra.

### *Zdravila, konjugirana s pivalati*

Zaradi povečanega tveganja za izčrpanje karnitina se je treba izogibati sočasni uporabi valproata in zdravil, konjugiranih s pivalati (kot so cefditoren-pivoksil, dipivoksiladefovirat, pivmecilinam in pivampicilin) (glejte poglavje 4.4 »Bolniki s tveganjem za hipokarnitinemijo«). Bolnike, pri katerih se ni mogoče izogniti sočasni uporabi, je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov hipokarnitinemije.

Ker se valprojska kislina večinoma izloča prek ledvic v obliki ketonskih teles, lahko pri testiranju urina morebitnih diabetikov s sumom na ketoacidozo povzroči lažno pozitivno reakcijo.

Glede na koncentracijo v plazmi valprojska kislina izpodrine ščitnične hormone z vezavnih mest na beljakovinah in pospeši njihovo presnovo. Testi delovanja ščitnice lahko napačno kažejo na hipotiroidizem.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### *Nosečnost*

#### Zdravljenje epilepsije

- Valproat je med nosečnostjo kontraindiciran, razen če ni na voljo nobenega drugega ustreznega zdravila.
- Valproat je pri ženskah v rodni dobi kontraindiciran, razen če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Zdravljenje bipolarnе motnje

- Valproat je med nosečnostjo kontraindiciran.
- Valproat je pri ženskah v rodni dobi kontraindiciran, razen če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### Teratogenost in učinki na razvoj

#### *Tveganje, povezano z izpostavljenostjo valproatu med nosečnostjo*

Z nenormalnimi izidi nosečnosti sta povezani tako monoterapija z valproatom kot politerapija, ki vključuje tudi valproat. Dostopni podatki kažejo povečano tveganje za večje prirojene malformacije in nevrorazvojne motnje, tako med monoterapijo, kot med politerapijo z valproatom v primerjavi s populacijo, ki ni izpostavljena valproatu.

Ugotovljeno je, da valproat prehaja skozi placentalno pregrado tako pri živalih kot pri človeku (glejte poglavje 5.2).

Pri miših, podganah in kuncih so bili dokazani teratogeni učinki (glejte poglavje 5.3).

#### *Prirojene malformacije*

Metaanaliza (vključno s podatki iz registrov in kohortnih študij) je pokazala, da ima hude prirojene malformacije približno 11 % otrok žensk z epilepsijo, med nosečnostjo izpostavljenih monoterapiji z valproatom. To tveganje je večje od tveganja za hujše malformacije v splošni populaciji (2 do 3 %). Tveganje za večje prirojene malformacije pri otrocih po izpostavljenosti *in utero* pri kombiniranem antiepileptičnem zdravljenju, ki vključuje valproat, je večje kot pri kombiniranem zdravljenju z antiepileptičnimi zdravili, ki ne vključujejo valproata.

Tveganje je odvisno od odmerka, vendar pa praga odmerka, pod katerim tveganja ni, ni mogoče ugotoviti.

Razpoložljivi podatki kažejo na povečano incidenco blažjih in hujših malformacij v primerjavi z incidenco pri drugih antiepileptikih. Najpogostejše vrste malformacij vključujejo okvare nevralne cevi, dismorfizem obraza, razcep ustnice in neba, kraniostenozo, okvare srca, ledvic in urogenitalne okvare, okvare okončin (vključno z obojestransko aplazijo radiusa) ter številne anomalije, ki vključujejo različne telesne sisteme.

Izpostavljenost valproatu *in utero* lahko povzroči tudi okvaro sluha ali gluhost zaradi malformacij ušes in/ali nosu (sekundarni učinek) in/ali neposredno toksičnost za sluh. Primeri opisujejo enostransko in obojestransko gluhost ali okvaro sluha. O izidih niso poročali za vse primere. V primerih, pri katerih so o izidu poročali, bolniki večinoma niso okrevali.

Izpostavljenost valproatu *in utero* lahko povzroči malformacije oči (vključno s kolobomi in mikroftalmijo), o katerih so poročali v povezavi z drugimi prirojenimi malformacijami. Te malformacije oči lahko vplivajo na vid.

#### *Motnje nevrološkega razvoja*

Podatki so pokazali, da ima lahko izpostavljenost valproatu *in utero* neželene učinke na duševni in telesni razvoj izpostavljenih otrok. Zdi se, da je tveganje za nevrorazvojne motnje (vključno z avtizmom) pri uporabi valproata kot monoterapije odvisno od odmerka, vendar po razpoložljivih podatkih ni mogoče ugotoviti praga odmerka, pod katerim ni tveganja. Če je valproat med nosečnostjo uporabljen v kombinaciji z drugimi antiepileptičnimi zdravili, je tveganje za nevrorazvojne motnje pri potomcih prav tako bistveno večje kot pri otrocih iz splošne populacije ali otrocih nezdravljenih mater z epilepsijo. Natančno gestacijsko obdobje tveganja za te učinke je negotovo in ni mogoče izključiti, da tveganje obstaja celotno nosečnost.

Študije na predšolskih otrocih, ki so bili izpostavljeni valproatu *in utero*, so pokazale, da je pri 30–40 % otrok upočasnjena zgodnji razvoj, kot je poznejši razvoj govora in hoje, slabše intelektualne sposobnosti, slabše jezikovne sposobnosti (govorjenje in razumevanje) ter težave s spominom.

Intelligenčni količnik (IQ), pri otrocih šolske starosti (starih 6 let), ki so bili izpostavljeni valproatu *in utero*, je bil v povprečju za 7–10 točk nižji kot pri otrocih, ki so bili izpostavljeni drugim antiepileptikom. Čeprav ni mogoče izključiti vloge motečih dejavnikov, obstajajo dokazi, da je lahko pri otrocih, izpostavljenih valproatu, tveganje za intelektualno okvaro neodvisno od inteligenčnega količnika matere.

Podatkov o dolgoročnih izidih je malo.

Razpoložljivi podatki kažejo, da je pri otrocih, izpostavljenih valproatu *in utero*, tveganje za motnje avtističnega spektra približno trikratno in za neonatalni avtizem približno petkratno v primerjavi s splošno študijsko populacijo, ki ni bila izpostavljena valproatu.

Omejeni podatki kažejo, da je pri otrocih, ki so bili *in utero* izpostavljeni valproatu, večja verjetnost za razvoj (približno 1,5-krat) simptomov motnje pomanjkanja pozornosti/hiperaktivnosti (ADHD) v primerjavi z neizpostavljeno populacijo.

#### ***Ženske v rodni dobi***

##### *Zdravila, ki vsebujejo estrogen*

Zdravila, ki vsebujejo estrogen, vključno s hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo estrogen, lahko povečajo očistek valproata, zaradi česar se zniža koncentracija valproata v serumu in potencialno zmanjša učinkovitost valproata (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

##### ***Če ženska načrtuje zanositev***

Če nosečnost načrtuje bolnica, ki zdravilo prejema zaradi epilepsije, mora specialist, ki ima izkušnje z vodenjem epilepsije, ponovno oceniti zdravljenje z valproatom in presoditi o možnostih drugačnega zdravljenja. Na vsak način si je treba prizadevati, da bolnica preide na ustrezno drugo zdravilo, preden zanosi in preden neha uporabljati kontracepcijo (glejte poglavje 4.4). Če zamenjava ni mogoča, mora biti ženska deležna dodatnega svetovanja o tveganjih valproata za nerojenega otroka kot pomoč pri njeni obveščeni odločitvi glede načrtovanja družine.

Če ženska prejema valproat zaradi bipolarnе motnje in namerava zanositi, se mora posvetovati s specialistom, ki ima izkušnje z vodenjem bipolarnе motnje; zdravljenje z valproatom je treba prenehati in, če je treba, preiti na drugo zdravilo, preden ženska zanosi in preden preneha uporabljati kontracepcijo.

### ***Nosečnice***

Valproat je med nosečnostjo kontraindiciran za zdravljenje bipolarnе motnje. Valproat je v nosečnosti kontraindiciran za zdravljenje epilepsije, razen če ni nobenega primernege drugega zdravila (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Če ženska, ki uporablja valproat, zanosi, jo je treba nemudoma napotiti k specialistu za presojo o drugih možnostih zdravljenja. Tonično-klonični napadi ali status epilepticus s hipoksijo pri materi lahko med nosečnostjo še posebej ogrozijo življenje matere in nerojenega otroka.

Če mora nosečnica v izrednih primerih zaradi epilepsije prejemati valproat kljub znanim tveganjem tega zdravila med nosečnostjo in po skrbnem pretehtanju drugih tveganj, je priporočljivo:

- uporabljati najmanjši učinkoviti odmerek in razdeliti dnevni odmerek valproata na več majhnih odmerkov, ki jih ženska jemlje v teku dneva. Uporaba oblike s podaljšanim sproščanjem ima lahko prednost pred drugimi oblikami zdravila, da bi se tako izognili visokim vrhovom koncentracije v plazmi (glejte poglavje 4.2).

Vse bolnice, pri katerih je prišlo do izpostavljenosti valproatu med nosečnostjo, in njihove partnerje je treba napotiti k specialistu, ki ima izkušnje na področju embrionalne teratologije za oceno in svetovanje glede izpostavljene nosečnosti. Potrebno je specializirano predporodno spremljanje, da bi odkrili možne defekte nevralne cevi ali druge malformacije. Dodajanje folata pred nosečnostjo lahko zmanjša tveganje za defekte nevralne cevi, ki se lahko pojavijo pri vseh nosečnostih. Vendar izsledki, ki so na voljo, ne kažejo, da bi preprečil prirojene napake ali malformacije zaradi izpostavljenosti valproatu.

### ***Tveganje pri novorojenčku***

- zelo redko so pri novorojenčkih, katerih matere so se med nosečnostjo zdravile z valproatom, poročali o primerih hemoragičnega sindroma. Hemoragični sindrom je povezan s trombocitopenijo, hipofibrinogenemijo in/ali zmanjšanjem drugih koagulacijskih faktorjev. Poročali so tudi o afibrinogenemiji, ki je lahko smrtna. Vendar je treba ta sindrom razločevati od znižanja faktorjev vitamina K, ki ga povzročijo fenobarbital in drugi induktorji encimov. Zato je treba pri novorojenčkih nadzorovati število trombocitov, raven fibrinogena v plazmi, koagulacijske teste in koagulacijske faktorje.
- Poročali so o primerih hipoglikemije pri novorojenčkih, katerih matere so jemale valproat v zadnjem trimesečju nosečnosti.
- Pri novorojenčkih, katerih matere so med nosečnostjo jemale valproat, so poročali o primerih hipotiroidizma.
- Pri novorojenčkih, katerih matere so v zadnjem trimesečju nosečnosti jemale valproat, se lahko pojavi odtegnitveni sindrom (zlasti vznemirjenost, razdražljivost, hiperekscitabilnost, trzavica, hiperkinezija, motnje toničnosti, tremor, konvulzije in motnje hranjenja).

### ***Dojenje***

Valproat se pri človeku izloča v materino mleko v koncentraciji, ki sega od 1 % do 10 % koncentracije v materinem serumu. Pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih zdravljenih žensk so ugotovili hematološke motnje (glejte poglavje 4.8).

Odločiti se je treba ali za prenehanje dojenja ali za prekinitvev/prenehanje zdravljenja z zdravilom Convyval, upoštevaje korist dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

### ***Plodnost***

Pri ženskah, ki so jemale valproat, so poročali o amenoreji, policističnih jajčnikih in zvišani koncentraciji testosterona (glejte poglavje 4.8). Uporaba valproata lahko poslabša tudi plodnost pri moških (glejte poglavje 4.8). Motnje plodnosti so v nekaterih primerih reverzibilne po več kot 3 mesecih od prenehanja zdravljenja. Iz omejenega števila poročil je razvidno, da lahko močno zmanjšanje odmerka izboljša plodnost. Toda v nekaterih drugih primerih ni znano ali je bila moška neplodnost reverzibilna.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**



Nadzor nad napadi, ki ga zagotavlja zdravljenje z natrijevim valproatom številnim bolnikom omogoča aktivno udeležbo v cestnem prometu.

Bolnike je treba opozoriti na nevarnost zaspanosti, zlasti pri antikonvulzivni politerapiji ali sočasnem zdravljenju z benzodiazepini (glejte poglavje 4.5).

#### 4.8 Neželeni učinki

Pogostnosti, kadar so znane, so opredeljene skladno z naslednjim dogovorom:

Zelo pogosti:  $\geq 1/10$

Pogosti:  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$

Občasni:  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$

Redki:  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$

Zelo redki:  $< 1/10\ 000$

Neznana pogostnost: ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Organski sistem	Zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )	Pogosti ( $\geq 1/100$ do < 1/10)	Občasni ( $\geq 1/1000$ do < 1/100)	Redki ( $\geq 1/10\ 000$ do < 1/1000)	Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)				mielodisplastični sindrom	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		anemija, trombocitopenija	pancitopenija**, levkopenija**	motnje v delovanju kostnega mozga (vključno z aplazijo rdečih krvničk, agranulocitozo, makrocitno anemijo, makrocitozo)	
Bolezni imunskega sistema				alergijske reakcije	
Bolezni endokrinega sistema			sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH), hiperandrogenizem (hirsutizem, virilizem, akne, moška alopecija in/ali zvišana raven androgenov)	hipotiroidizem	
Presnovne in prehranske motnje		hiponatriemija, anoreksija**, povečan apetit**, povečanje telesne mase**		hiperamoniemija**, debelost	hipokarnitinemija (glejte poglavji 4.3 in 4.4)
Psihiatrične motnje		razdražljivost*, halucinacije*,		nenormalno vedenje*,	

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b> (≥ 1/10)	<b>Pogosti</b> (≥ 1/100 do < 1/10)	<b>Občasni</b> (≥ 1/1000 do < 1/100)	<b>Redki</b> (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	<b>Neznana pogostnost</b> (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
		zmedenost*, agresivnost*, vznemirjenost*, motnje pozornosti*		psihomotorična hiperaktivnost*, motnje učenja*	
Bolezni živčevja	tremor**	ekstrapiramidne motnje, stupor**, somnia**, konvulzije, motnje spomina, glavobol, nistagmus, omotica	koma**, spastičnost, ataksija, encefalopatija, letargija**, reverzibilni parkinsonizem, parestezija, poslabšanje konvulzij (glejte poglavje 4.4)	kronična encefalopatija**, reverzibilna demenca**, cerebralna atrofija**, oslabitev kognitivnih sposobnosti, diplopija	
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		izguba sluha			
Žilne bolezni		krvavitev	vaskulitis		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			plevralni izliv		
Bolezni prebavil	slabost	bruhanje, spremembe na dlesni, npr. hiperplazija dlesni, stomatitis, bolečine v zgornjem predelu trebuha**, diareja**	čezmerno slinjenje, pankreatitis**		
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			okvare v delovanju jeter (glejte poglavje 4.4)		
Bolezni kože in podkožja		preobčutljivostne reakcije, prehodno in/ali z odmerkom povezano izpadanje las, spremembe na nohtih in nohtni posteljici	angioedem, izpuščaj, težave z lasmi (npr. spremenjena tekstura las, sprememba barve las, nenormalna rast las)	toksična epidermalna nekroliza, Stevens- Johnsonov sindrom, multiformni eritem, sindrom medikamento- znega izpuščaja z eozinofilijo in sistemskimi	

<b>Organski sistem</b>	<b>Zelo pogosti</b> (≥ 1/10)	<b>Pogosti</b> (≥ 1/100 do < 1/10)	<b>Občasni</b> (≥ 1/1000 do < 1/100)	<b>Redki</b> (≥ 1/10 000 do < 1/1000)	<b>Neznana pogostnost</b> (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)
				simptomi (DRESS; »Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome«)	
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva			Zmanjšana mineralna kostna gostota**, osteopenija**, osteoporoza**, in zlomi**	sistemski lupus eritematozus, rabdomioliza	
Bolezni sečil		urinska inkontinenca	renalna insuficienca	enureza, tubulo- intersticijski nephritis, reverzibilni Fanconijev sindrom	
Motnje reprodukcije in dojk		dismenoreja	amenoreja	moška neplodnost, sindrom policističnih jajčnikov	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			hipotermija, periferni edem		
Preiskave				Zmanjšana raven koagulacijskih fakt orjev**, nenormalni koagulacijski testi**, pomanjkanje biotina/biotinidaze	

\* Te neželene učinke so opazili zlasti pri otrocih in mladostnikih.

## \*\* Opis izbranih neželenih učinkov

### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pancitopenija in levkopenija (pogosto sta se pojavili med vzdrževalnim zdravljenjem, vendar se je stanje po prekinitvi zdravljenja z valprojsko kislino/natrijevimi valproatom normaliziralo).

### Presnovne in prehranske motnje

Povečanje telesne mase je treba pozorno spremljati, saj lahko predstavlja tveganje za razvoj sindroma policističnih jajčnikov.

Izolirana in zmerna hiperamonemija brez sprememb pri testih delovanja jeter se lahko pojavi brez klinične manifestacije in običajno ne zahteva prekinitve zdravljenja. Hiperamonemija je lahko povezana z nevrološki simptomi. V teh primerih so priporočljive nadaljnje preiskave (glejte

poglavje 4.4 – Motnje ciklusa sečnine in tveganje za hiperamonemijo, Bolniki s tveganjem za hipokarnitinemijo).

Povečanje telesne mase (to je lahko dejavnik tveganja za razvoj sindroma policističnih jajčnikov in ga je treba skrbno spremljati), anoreksija ali povečan apetit.

#### Bolezni živčevja

Kot neželena učinka se lahko pojavita prehodni in/ali od odmerka odvisni posturalni tremor in zaspanost.

Stupor in letargija do prehodne kome (encefalopatija), izolirana ali povezana s povečano pogostnostjo epileptičnih napadov (simptomi so reverzibilni ob zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja). Večina primerov se je pojavila pri kombiniranem zdravljenju (predvsem s fenobarbitalom ali topiramatom) ali po hitrem povečanju odmerka.

Encefalopatija se lahko razvije kmalu po uporabi zdravil, ki vsebujejo valprojsko kislino/natrijev valproat. Ta učinek je reverzibilen po prekinitvi jemanja zdravila; njegova patogeneza ostaja nejasna. V nekaterih primerih so opisali povečane vrednosti amonijaka, ob sočasni uporabi fenobarbitala pa so poročali o povečanih vrednostih fenobarbitala.

Kronične encefalopatije z nevrološkimi simptomi in motnjami višjih kortikalnih funkcij se lahko pojavijo zlasti pri prevelikih odmerkih ali politerapiji. Patogeneza teh učinkov ostaja nejasna.

Demenca, povezana z možgansko atrofijo, ki je bila reverzibilna ob prekinitvi jemanja zdravil.

#### Bolezni prebavil

Pojavijo se lahko bolečine v zgornjem predelu trebuha ali driska (zlasti na začetku zdravljenja). Ti neželeni učinki običajno izginejo po nekaj dneh brez prekinitve zdravljenja.

Pankreatitis (včasih s smrtnim izidom, glejte poglavje 4.4). Pri otrocih, zlasti pri kombiniranem zdravljenju z drugimi antiepileptičnimi zdravili, je tveganje bistveno večje (glejte poglavje 4.4).

#### Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Poročali so o zmanjšani mineralni kostni gostoti, osteopeniji, osteoporozi in zlomih pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju z zdravili, ki vsebujejo natrijev valproat. Mehanizem, s katerim valproat vpliva na kostni metabolizem, ni bil ugotovljen.

#### Motnje reprodukcije in dojk

Redko: moška neplodnost (glejte poglavje 4.6).

#### Preiskave

Ravni koagulacijskih faktorjev so lahko zmanjšane, možni so nenormalni koagulacijski testi (npr. podaljšan protrombinski čas, aktivirani parcialni tromboplastinski čas, INR).

*Pojavijo se lahko prirojene malformacije in razvojne motnje (glejte poglavji 4.4 in 4.6).*

#### Pediatrična populacija

Varnostni profil valproata v pediatrični populaciji je primerljiv s tistim pri odraslih, toda nekateri neželeni učinki so hujši ali pretežno opaženi v pediatrični populaciji. Še posebej so tveganju za hudo okvaro jeter izpostavljeni dojenčki in mlajši otroci, zlasti mlajši od 3 let. Prav tako so mlajši otroci še posebej izpostavljeni tveganju za pojav pankreatitisa. Ti tveganji se z naraščajočo starostjo zmanjšata (glejte poglavje 4.4). Psihiatrične motnje, na primer agresivnost, agitiranost, motnje pozornosti, nenormalno vedenje, psihomotorična hiperaktivnost in učne motnje, so v glavnem opažene v pediatrični populaciji.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
Sektor za farmakovigilanco  
Nacionalni center za farmakovigilanco  
Slovenčeva ulica 22  
SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
spletna stran: www.jazmp.si

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

### ***Simptomi***

Simptomi in znaki izjemno prevelikega odmerka so običajno koma, mišična šibkost, hiporefleksija/arefleksija, mioza, motnje dihanja, presnovna acidoza, hipotenzija in srčno-žilni kolaps/šok. Vendar se lahko simptomi zelo razlikujejo. Zelo visoke plazemske ravni valprojske kisline povzročajo nevrološke motnje, npr. povečano tveganje za napade. Poročali so o možganskem edemu in intrakranialni hipertenziji. Iz literature so znani posamezni primeri izjemno prevelikega odmerka s smrtnim izidom.

Vsebnost natrija v sestavi zdravila z valproatom lahko v primeru prevelikega odmerjanja povzroči hipernatriemijo.

### ***Obvladovanje***

Specifični antidot ni znan, zato je obvladovanje omejeno na splošne simptomatske ukrepe, vključno z ukrepi za odstranitev učinkovine iz organizma in podporo življenjskih funkcij: izpiranje želodca (do 10–12 ur po zaužitju) z zaščito pred aspiracijo in spremljanjem na intenzivni negi. Hemodializa in forsirana diureza sta lahko učinkoviti, vendar se izloči le prosti del valprojske kisline (približno 10 %). Peritonealna dializa ima le majhen učinek.

Na voljo ni dovolj izkušenj glede učinka hemoperfuzije z ogljem, popolnega nadomeščanja plazme in transfuzije plazme. Zato je priporočljivo intenzivno internistično zdravljenje brez posebne metode razstrupljanja, zlasti pri otrocih, vendar s spremljanjem ravni zdravila v serumu.

Za izboljšanje bolnikove zavesti se uporablja tudi intravenski nalokson.

V primeru prevelikega odmerjanja valproata, ki povzroči hiperamoniemijo, lahko koncentracijo amonijaka poskušate normalizirati z intravensko uporabo karnitina.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: antiepileptiki, derivati prostih maščobnih kislin, valprojska kislina, oznaka ATC: N03AG01

Valprojska kislina je antikonvulziv s širokim spektrom antiepileptičnega učinka in deluje tudi antimanično.

Valprojska kislina deluje v glavnem na osrednje živčevje.

V farmakoloških študijah na živalih so dokazali antikonvulzivne lastnosti valprojske kisline pri različnih eksperimentalnih modelih epilepsije (generalizirani in parcialni napadi). Pri ljudeh deluje valprojska kislina antikonvulzivno pri različnih vrstah napadov. Najverjetnejši način delovanja je potenciranje zaviralnega delovanja gama-aminomaslene kisline (GABA) s presinaptičnim delovanjem na presnovno in/ali neposrednim postsinaptičnim delovanjem na ionske kanale nevronske membrane.

Metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanj, ki so vključevala 11 antiepileptikov (v skupno 199 preskušanjih s 27 863 bolniki v skupini, ki je prejela antiepileptik, in 16 029 bolniki, ki je prejela placebo) za zdravljenje epilepsije, psihiatričnih motenj (vključno z bipolarno motnjo, shizofrenijo in anksiozno motnjo) ali drugih motenj (vključno z nevropatško bolečino), je pokazala povečano tveganje dogodkov, povezanih s samomorom (samomorilne misli in vedenje), pri bolnikih, ki so jemali antiepileptik v primerjavi s placebom. Dogodki so bili enakomerno porazdeljeni med vsa preiskovana zdravila in so se pojavili med 2. in 24. tednom zdravljenja. Tveganje za samomorilne misli in vedenje pri bolnikih, ki se zdravijo z antiepileptičnimi zdravili, je bilo ocenjeno na 0,43 %, kar je skoraj dvakrat več kot v skupini s placebom (0,24 %), kar pomeni dva dodatna primera na 1000 bolnikov v skupini z antiepileptičnimi zdravili v primerjavi s skupino, ki je jemala placebo.

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### ***Absorpcija***

Po peroralni uporabi se valprojska kislina in njena natrijeva sol hitro in skoraj v celoti absorbirata. Sočasni vnos hrane ne vpliva na farmakokinetični profil.

### ***Porazdelitev***

Porazdelitveni volumen je v glavnem omejen na kri in nanj vpliva od koncentracije odvisna vezava na plazemske beljakovine. Med odmerkom valproata in koncentracijo valprojske kisline v serumu obstaja približno linearna povezava. Razpon povprečne koncentracije v serumu je 50–100 mg/l. Pri koncentracijah nad 100 mg/l se pričakuje več neželenih učinkov. Koncentracije valprojske kisline v cerebrospinalni tekočini so med 1 % in 10 % koncentracije v serumu. Valprojska kislina prehaja skozi placento in se v majhnih količinah izloča v materino mleko (med 1 % in 10 % celotne koncentracije v plazmi).

Učinkovina po peroralnem vnosu v 3 do 4 dneh doseže ravnotežno plazemsko koncentracijo; po intravenskem vnosu jo doseže v nekaj minutah in se med potekom infuzije ohranja.

90–95 % valprojske kisline se veže na serumske beljakovine, zlasti na albumin. Vezava na beljakovine je odvisna od odmerka. Pojavi se lahko nasičenje.

Plazemski očistek je pri bolnikih z epilepsijo približno 13 ml/min, pri zdravih ljudeh pa 5–10 mg/min; poveča se ob jemanju antiepileptičnih zdravil, ki inducirajo encime.

Plazemski razpolovni čas valprojske kisline je pri zdravih osebah približno 17 ur  $\pm$  2 uri, pri otrocih pa je običajno krajši. V kombinaciji z drugimi antiepileptičnimi zdravili se v odvisnosti od stopnje indukcije encimov zmanjša na 4–9 ur.

Prehajanje skozi placento (glejte poglavje 4.6)

Valproat pri živalih in ljudeh prehaja skozi placento:

– Pri živalih valproat prehaja skozi placento v podobnem obsegu kot pri ljudeh.

– Pri ljudeh so ocenjevali koncentracijo valproata v popkovnici novorojenčkov ob porodu.

Koncentracija valproata v serumu v popkovnici, ki predstavlja koncentracijo v plodu, je bila podobna ali nekoliko večja kot tista pri materi.

### ***Biotransformacija***

Valprojska kislina se biotransformira z glukuronidacijo in  $\beta$ -oksidacijo.

Obstaja več kot 20 presnovkov, pri čemer se za hepatotoksične štejejo tisti, ki so posledica  $\omega$ -oksidacije.

Za razliko od drugih antiepileptičnih zdravil valprojska kislina nima indukcijskega učinka na citokrom P450 in zato ne pospešuje lastne presnove.

Glavna pot biotransformacije valproata je glukuronidacija (približno 40 %), predvsem prek UGT1A6, UGT1A9 in UGT2B7.

### ***Izločanje***

Izločanje je pretežno skozi ledvice. Približno 20 % uporabljenega odmerka se izloči skozi ledvice v urin v obliki glukuronidnega estra; manj kot 5 % se izloči z urinom v nespremenjeni obliki.

#### *Posebne skupine bolnikov*

##### ***Starejši bolniki in bolniki z ledvično in/ali jetrno okvaro***

Pri teh bolnikih je vezava na plazemske beljakovine manjša. Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic so opazili znatno povišane ravni prostega zdravila (od 8,5 % do > 20 %). Skupna koncentracija valprojske kisline (prosta in na beljakovine vezana frakcija) je lahko ob hipoproteinemiji praktično nespremenjena, lahko pa se tudi zmanjša zaradi povečane presnove proste frakcije.

Pri bolnikih z jetrno okvaro se razpolovni čas valprojske kisline podaljša.

##### ***Pediatrična populacija***

Otroci in mladostniki, starejši od 10 let, imajo očistek valproata podoben tistemu pri odraslih. Pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 10 let, se sistemski očistek valproata spreminja s starostjo. Pri novorojenčkih in dojenčkih do 2 mesecev starosti je očistek valproata v primerjavi z odraslimi zmanjšan in je najmanjši neposredno po rojstvu. Pregled znanstvene literature je pokazal občutno variabilnost razpolovnega časa valproata pri dojenčkih, mlajših od dveh mesecev, z razponom od 1 do 67 ur. Pri otrocih v starosti od 2 do 10 let je očistek valproata za 50 % večji kot pri odraslih.

##### ***Nosečnost***

Med nosečnostjo se s povečanjem porazdelitvenega volumna v tretjem trimesečju poveča jetrni in ledvični očistek, pri čemer se lahko zmanjša koncentracija v serumu pri enakem odmerku. Poleg tega se lahko med nosečnostjo spremeni vezava na plazemske beljakovine in poveča prosta (terapevtsko učinkovita) frakcija valprojske kisline.

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

#### ***Akutna toksičnost***

V študijah akutne toksičnosti valprojske kisline pri različnih živalskih vrstah so bile vrednosti LD<sub>50</sub> po intravenski aplikaciji 750–950 mg/kg telesne mase ter 1200–1600 mg/kg telesne mase po peroralni uporabi.

LD<sub>50</sub> po intravenski aplikaciji je približno 40-krat večji od priporočenega največjega terapevtskega dnevnega odmerka (40 mg/kg telesne mase pri odraslih).

#### ***Kronična toksičnost***

Štiritedenska študija toksičnosti z intravenskim odmerjanjem valprojske kisline psom pasme beagle v odmerku 50 mg/kg telesne mase/dan (razdeljen na dva odmerka po 25 mg/kg telesne mase) ni pokazala toksičnih sprememb.

Študije kronične toksičnosti pri odmerkih od 250 mg/kg pri podganah in od 90 mg/kg (peroralna uporaba) pri psih so pokazale atrofijo testisov, degeneracijo semenovoda in nezadostno spermatogenezo ter spremembe na pljučih in prostati.

#### ***Mutageni in karcinogeni potencial***

Valproat ni bil mutagen ne pri bakterijah ne v preizkusu mišjega limfoma *in vitro* ter ni izzval poprave DNK v kulturah primarnih hepatocitov podgan. Toda *in vivo* so s teratogenimi odmerki ugotovili nasprotujoče si rezultate, odvisno od poti uporabe. Po peroralni uporabi, ki je pretežna pot uporabe pri človeku, valproat ni povzročil kromosomskih aberacij v kostnem mozgu podgan niti dominantnih letalnih učinkov pri miših.

Intraperitonealno injiciranje valproata je pri glodalcih povečalo prekinitve verige DNK in okvare kromosomov. Poleg tega so v objavljenih študijah poročali o več izmenjavah sestrskih kromatid pri bolnikih z epilepsijo, izpostavljenih valproatu, kot pri zdravih osebah, ki niso prejemale valproata. A s primerjavo podatkov bolnikov z epilepsijo, zdravljenih z valproatom, in podatkov nezdravljenih bolnikov z epilepsijo so dobili nasprotujoče si rezultate. Klinični pomen teh ugotovitev o DNK/kromosomih ni znan.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij karcinogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

### **Reproduktivna toksičnost**

Valproat je povzročil teratogene učinke (malformacije več organskih sistemov) pri miših, podganah in kuncih.

Poročali so o vedenjskih nepravilnostih v prvi generaciji potomstva miši in podgan po izpostavljenosti *in utero*. Nekatero vedenjsko spremembo so opazili tudi v 2. generaciji in te so bile manj izrazite v 3. generaciji miši po akutni *in utero* izpostavljenosti prve generacije teratogenim odmerkom valproata. Vzročni mehanizmi in klinični pomen teh ugotovitev niso znani.

Študije na živalih kažejo, da izpostavljenost valproatu *in utero* pri podganah in miših povzroči morfološke in funkcionalne spremembe slušnega sistema.

V študijah ponavljajočih se odmerkov so pri odraslih podganah in psih po peroralni uporabi odmerkov 1250 mg/kg/dan (podgane) in 150 mg/kg/dan (psi) poročali o degeneraciji/atrofiji testisov ali nepravilnostih spermatogeneze in zmanjšani masi testisov.

Pri mladih podganah so zmanjšanje mase testisov opazili le pri odmerkih, ki so presegali največji tolerirani odmerek (od 240 mg/kg/dan intraperitonealno ali intravensko) in brez spremljajočih histopatoloških sprememb. Pri toleriranih odmerkih (do 90 mg/kg/dan) učinkov na moške reproduktivne organe niso opazili. Na podlagi teh podatkov je bilo ocenjeno, da mlade živali niso bolj dovzetne za spremembe testisov kot odrasle živali. Pomen izsledkov o spremembah testisov za pediatrično populacijo ni znan.

Valproat v odmerkih do 350 mg/kg/dan v študiji plodnosti na podganah ni spremenil reproduktivne zmogljivosti samcev. Vendar pa je moška neplodnost ugotovljen neželen učinek pri človeku (glejte poglavji 4.6 in 4.8).

### **Replikacija HIV**

V posameznih študijah je valprojska kislina *in vitro* stimulirala replikacijo virusov HIV. Ta *in vitro* učinek je majhen in odvisen od eksperimentalnih modelov in/ali individualnih odzivov na valprojsko kislino na celični ravni. Klinične posledice tega opažanja niso znane.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev hidroksid

natrijev saharinat

aroma pomaranče vsebuje propilenglikol (E1520) in alfa-tokoferol (E307)

klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)

prečiščena voda

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

5 let

Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 mesecev.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.



## **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Steklenica iz stekla jantarne barve (100 ml) z navojno zaporko.

Nastavek iz LDPE za odzemanje iz obrnjene steklenice in bela odmerna brizga iz LDPE/PS z oznakami za odmerjanje od 0 ml do 3 ml.

## **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Makpharm d.o.o.  
Trnjanska cesta 37/1  
10000 Zagreb  
Hrvaška

## **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET**

H/23/03061/001

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve pridobitve: 27. 12. 2023

## **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

27. 12. 2023