

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Valproat Chrono Sandoz 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Valproat Chrono Sandoz 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje natrii valproas 200 mg a acidum valproicum 87 mg, což společně odpovídá natrii valproas 300 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 1,29 mmol (29,7 mg) sodíku.

500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje natrii valproas 333 mg a acidum valproicum 145 mg, což společně odpovídá natrii valproas 500 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 2,14 mmol (49,2 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety s prodlouženým uvolňováním.

Bílá tableta fazolovitého tvaru s prodlouženým uvolňováním s půlicí rýhou na obou stranách.

Tablety lze dělit na dvě stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Primární forma generalizované epilepsie

- typické a atypické absence (petit mal)
- myoklonické záchvaty
- tonicko-klonické záchvaty (grand mal)
- smíšené formy tonicko-klonických záchvatů a absencí
- atonické záchvaty

Přípravek lze dále použít u manifestací epilepsie, které nereagují dostatečně na jiná antiepileptika, například:

- Parciální epilepsie jak s jednoduchými (fokálními), tak komplexními (psychomotorickými) symptomy.
- Sekundární formy generalizované epilepsie, zejména akinetické a atonické záchvaty.

Monoterapie přípravkem je možná rovněž u primárních forem generalizované epilepsie. U parciální epilepsie je nutno obvykle nasadit kombinovanou léčbu, stejně jako u sekundárních forem generalizované epilepsie a u smíšených forem primární generalizované a parciální epilepsie.

Léčba manických epizod u bipolární poruchy, pokud je lithium kontraindikováno nebo není snášeno. Pokračování léčby po manické epizodě může být zváženo u pacientů, kteří reagovali na léčbu natrium-valproátem při akutní mánii.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Epilepsie

Účinnou dávku a délku dlouhodobé léčby je třeba určit individuálně s cílem dosáhnout toho, aby pacient byl bez záchvatů při nejnižší možné dávce, což je důležité zejména v době těhotenství. Během období nastavování vhodné dávky se doporučuje pacienty monitorovat. Ačkoli přesná korelace mezi denní dávkou, sérovou koncentrací a terapeutickým efektem nebyla dosud nalezena, obecně je snaha dosáhnout plazmatické hladiny mezi 60 a 100 mikrogramy v ml (400 až 700 mikromolů/l) natrium-valproátu. Nelze však vyloučit dosažení dostatečné odpovědi vyššími nebo nižšími dávkami, zejména u dětí.

U dávek 35 mg natrium-valproátu na kg tělesné hmotnosti denně nebo vyšších se doporučuje monitorovat plazmatickou hladinu.

V některých případech se úplné léčebné odpovědi dosáhne po 4 až 6 týdnech léčby. Proto nelze zvyšovat denní dávky přípravku nad běžné hodnoty příliš brzy.

Nejvyšší denní dávku 60 mg natrium-valproátu na kg tělesné hmotnosti a den nelze překročit.

Při změně léčby z předcházející terapie lékovými formami s okamžitým uvolňováním na Valproat Chrono Sandoz 300/500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním je třeba zajistit, aby byly zachovány odpovídající sérové hladiny.

Obvykle se používají tyto dávkové režimy:

Monoterapie

Úvodní dávka

Dospělí a děti:

Počáteční dávka 10-20 mg natrium-valproátu/kg tělesné hmotnosti a den se podává rozdělená do dvou dílčích dávek během jídla; poté se dávka zvyšuje v týdenních intervalech o 5-10 mg natrium-valproátu/kg tělesné hmotnosti a den až do dosažení požadovaného léčebného účinku.

Udržovací dávka

Průměrně se podává 20-30 mg natrium-valproátu/kg tělesné hmotnosti a den v tomto rozmezí:

Dospělí: 9-35 mg natrium-valproátu/kg tělesné hmotnosti a den

Pediatrická populace:

15-60 mg natrium-valproátu/kg tělesné hmotnosti a den

Přesný výpočet dávky v mg/kg tělesné hmotnosti není nezbytně nutný. U některých pacientů, kteří užívají nižší dávky, lze denní dávku podat najednou, pokud je dobře snášena.

Optimální denní udržovací dávka se obvykle podává rozdělená do 1 až 2 dílčích dávek během jídla.

Přípravek Valproat Chrono Sandoz lze podávat dětem za předpokladu, že mohou tyto lékové formy polykat. Přípravek Valproat Chrono Sandoz 300/500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním lze dělit a dosáhnout tak přesné úpravy dávek.

Lze doporučit následující průměrné dávky valproátu (tabulka je pouze orientační):

Věk	Tělesná hmotnost (kg)	Průměrná dávka (mg/den)
3 - 6 měsíce	≈ 5,5 – 7,5	150
6 - 12 měsíců	≈ 7,5 – 10	150 - 300
1 - 3 roky	≈ 10 – 15	300 - 450
3 - 6 let	≈ 15 – 20	450 - 600
7 - 11 let	≈ 20 – 40	600 - 1200
12 - 17 let	≈ 40 – 60	1000 - 1500
Dospělí a starší pacienti	≥ 60	1200 - 2100

Kombinovaná léčba

Pokud je přípravek Valproat Chrono Sandoz podáván v *kombinaci* nebo jako *substituční léčba* za dříve podávané léčivé přípravky, je nutno dávku předchozích antiepileptik snížit, zvláště fenobarbitalu, aby se zabránilo vzniku nežádoucích účinků (viz bod 4.5). Je-li předchozí antiepileptikum vysazováno, je nutno jej vysazovat postupně.

Protože enzymová indukce vyvolaná jinými antiepileptiky, jako je fenobarbital, fenytoin, primidon a karbamazepin je reverzibilní, je nutné 4 - 6 týdnů po jejich vysazení kontrolovat plazmatickou hladinu kyseliny valproové a případně přiměřeně snížit dávku.

Manické epizody u bipolární poruchy:

Dospělí: Denní dávka by měla být stanovena a kontrolována individuálně ošetřujícím lékařem. Doporučená počáteční denní dávka je 750 mg. Navíc, během klinického zkoušení, prokázala počáteční dávka 20 mg valproátu/kg tělesné hmotnosti rovněž přijatelný bezpečnostní profil. Přípravek s prodlouženým uvolňováním může být podáván jednou nebo dvakrát denně. Dávka by měla být zvyšována co možná nejrychleji až do dosažení nejnížší terapeutické dávky, která zabezpečí požadovaný klinický efekt. Denní dávka by měla být přizpůsobena klinické odpovědi, aby bylo možno stanovit nejnížší účinnou dávku pro konkrétního pacienta. Obvyklá denní dávka se pohybuje mezi 1000 mg a 2000 mg valproátu. Pacienti užívající denní dávku vyšší než 45 mg/kg tělesné hmotnosti/den by měli být pečlivě sledováni. Pokračování léčby manických epizod u bipolární poruchy by mělo být uzpůsobeno individuálně s použitím nejnížší účinné dávky.

Děti a dospívající: Účinnost přípravku Valproat Chrono Sandoz k léčbě manických epizod u bipolární poruchy nebyla u pacientů mladších 18 let prokázána. Informace týkající se bezpečnosti u dětí viz bod 4.8.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Farmakokinetika valproátu se ve starším věku může měnit. Dávku je třeba určit podle kompenzace záchvatů (viz bod 5.2).

U pacientů s renální insuficiencí

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

Pacienti s poruchou funkce jater

Viz body 4.3 a 4.4.

Dívky a ženy, které by mohly otěhotnět

Léčba valproátem musí být zahájena a sledována specialistou se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy. Valproát se má používat k léčbě dívek a žen, které by mohly otěhotnět, pouze tehdy, pokud jiná léčba není účinná nebo není tolerována. Při pravidelném vyhodnocování výsledků léčby je nutné pečlivě zvážit přínosy a rizika.

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

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

Muži

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

Způsob podání

Tablety - pokud je třeba, i rozpůlené - je třeba zapít sklenicí čisté vody (bez bublinek) a polknout nerozkousané. Pokud se na počátku léčby nebo v jejím průběhu vyskytnou gastrointestinální potíže, je třeba užívat tablety během jídla nebo po jídle.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Valproat Chrono Sandoz je kontraindikován v následujících situacích:

-Léčba epilepsie

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

-Léčba bipolární poruchy

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

- hypersenzitivita na natrium-valproát, kyselinu valproovou nebo na kteroukoli z pomocných látek uvedených v bodě 6.1.
- porucha funkce jater/pankreatu.
- závažná hepatopatie, zvláště poléková v osobní nebo rodinné anamnéze.
- porfyrie.
- hemoragická diatéza.
- u pacientů se známými mitochondriálními poruchami způsobenými mutacemi nukleárního genu kódujícího mitochondriální enzym polymerázu γ (POLG), například Alpersův-Huttenlocherův

syndrom, a u dětí mladších 2 let, u kterých je podezření na možný výskyt poruchy související s POLG (viz bod 4.4).

- Pacienti se známou poruchou močovinového cyklu (viz bod 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dívky, ženy, které by mohly otěhotnět a těhotné ženy:

Program prevence početí

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

Valproat Chrono Sandoz je kontraindikován v následujících situacích:

Léčba epilepsie

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

Léčba bipolární poruchy

- v období těhotenství (viz body 4.3 a 4.6).
- u žen, které by mohly otěhotnět, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (viz body 4.3 a 4.6).

Podmínky Programu prevence početí:

Předepisující lékař musí zajistit, aby

- v každém případě byly vyhodnoceny individuální okolnosti, včetně diskuse s pacientkou, aby se zajistilo její zapojení, aby byly prodiskutovány terapeutické možnosti a pacientka porozuměla rizikům a opatřením nezbytným k minimalizaci rizika.
- u všech pacientek byla zhodnocena možnost otěhotnění.
- pacientka porozuměla a pochopila rizika vrozených malformací a poruch vývoje nervového systému, včetně závažnosti těchto rizik pro děti exponované valproátu *in utero*.
- pacientka porozuměla nutnosti podstoupit těhotenský test před zahájením léčby a v průběhu léčby, podle potřeby.
- pacientka byla poučena ohledně antikoncepce a je schopna používat účinnou antikoncepci (další informace naleznete v podbodě Antikoncepce v tomto upozornění v rámečku) bez přerušení po celou dobu trvání léčby valproátem.
- pacientka porozuměla potřebě pravidelného (alespoň jednou ročně) přehodnocování léčby specialistou se zkušenostmi v léčbě epilepsie nebo bipolární poruchy.
- pacientka porozuměla nutnosti konzultace se svým lékařem, jakmile plánuje těhotenství, aby se zajistila včasná konzultace a převedení na jiné alternativní léčebné možnosti před početím a přerušením používání kontracepce.
- pacientka porozuměla, že v případě těhotenství je třeba se neprodleně poradit se svým lékařem.
- pacientka obdržela příručku pro pacienta.
- pacientka potvrdila, že rozumí rizikům a nezbytným opatřením v souvislosti s léčbou valproátem (Každoročně podepisovaný formulář s informacemi o riziku).

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

Dívky

- Předepisující lékař musí zajistit, že rodiče/opatrovníci dívky rozumí nutnosti kontaktovat specialistu, jakmile u dívky, užívající valproát, nastane menarché.
- Předepisující lékař musí zajistit, že rodičům/opatrovníkům dívky, u níž nastalo menarché, byly poskytnuty veškeré informace o riziku vrozených malformací a poruch vývoje nervového systému, včetně závažnosti těchto rizik u dětí exponovaných valproátu *in utero*.
- U pacientek, u nichž nastalo menarché, musí předepisující specialista každoročně přehodnocovat potřebu léčby valproátem a zvažovat alternativní léčebné možnosti. Pokud je valproát jedinou vhodnou léčbou, je třeba prodiskutovat potřebu použití účinné antikoncepce a všechny další podmínky programu prevence početí. Specialista musí vynaložit veškeré úsilí, aby převedl dívku na alternativní léčbu před dosažením její dospělosti.

Těhotenský test

Před zahájením léčby valproátem musí být vyloučeno těhotenství. Léčba valproátem nesmí být zahájena u žen, které by mohly otěhotnět, bez negativního výsledku těhotenského testu (těhotenský test z krevní plazmy) potvrzeného zdravotníkem, aby se vyloučilo neúmyslné použití v těhotenství.

Antikoncepce

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

Každoroční přehodnocení léčby specialistou

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

Plánování těhotenství

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

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

V případě těhotenství

Pokud žena užívající valproát otěhotní, musí být neprodleně odeslána ke specialistovi, aby byla přehodnocena léčba valproátem a zváženy alternativní možnosti léčby. Pacientky exponované valproátu během těhotenství a jejich partneři musí být odesláni ke specialistovi se zkušenostmi v teratologii, aby posoudil situaci a poskytl poradenství ohledně expozice v těhotenství (viz bod 4.6).

Lékárník musí zajistit, že

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

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

Edukační materiály

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

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

Použití u mužů

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

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

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

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

Přípravky obsahující estrogen

Současné užívání přípravků obsahujících estrogen, včetně hormonálních kontraceptiv obsahujících estrogen, by mohlo snížit účinnost valproátu (viz bod 4.5). Předepisující lékař má sledovat klinickou odpověď (kontrola záchvatu nebo nálady), pokud začne předepisovat nebo přestane předepisovat přípravky obsahující estrogen.

Na druhé straně, valproát nesnižuje účinnost hormonálních kontraceptiv.

Hematologické poruchy

S valproátem je spojena trombocytopenie, aplastická anémie, agranulocytóza a pancytopenie, které mohou někdy být závažné (viz bod 4.8). Před zahájením léčby a před chirurgickým nebo stomatologickým výkonem, stejně jako v případě spontánních hematomů a krvácení, se doporučuje vyšetřit krevní obraz, včetně vyšetření počtu trombocytů a testů doby krvácení a srážení krve.

Současné užívání valproátu a kvetiapinu zvyšuje incidenci leukopenie.

Poruchy kostní dřeně

Pacienti s předchozí poruchou kostní dřeně musí být pečlivě monitorováni.

Dysfunkce jater

Po podání natrium-valproátu byly hlášeny vzácné případy poškození jater, někdy i smrtelné.

Novorozenci a děti do 3 let s těžkou epilepsií, zejména s epilepsií v kombinaci s mozkovými abnormalitami, mentální retardací, geneticky podmíněnými degenerativními stavy a/nebo známými metabolickými poruchami, jako je deficiencie karnitinu, deficiencie enzymů močovinového cyklu a/nebo s anamnézou jaterní dysfunkce mají nejvyšší riziko hepatotoxicity, zejména v prvních 6 měsících léčby. Od 3 let věku dítěte incidence poškození jater s rostoucím věkem klesá. Riziko hepatotoxicity je větší u kombinované léčby s jinými antiepileptiky, zejména u velmi malých dětí. U dětí mladších než 3 roky se nedoporučuje současné podávání salicylátů z důvodu možné hepatotoxicity.

U dětí mladších než 3 roky se doporučuje podávat Valproat Chrono Sandoz v monoterapii, pokud se uvažuje o léčbě tímto přípravkem. Před zahájením léčby je však u těchto pacientů nutné zvážit možný přínos léčby a riziko poškození jater a rozvoje pankreatitidy.

Klinické symptomy

Pro časnou diagnózu jsou podstatné klinické příznaky. V úvahu je třeba vzít zejména následující stavy, které mohou předcházet žloutenku:

- nespecifické příznaky, jako je astenie, anorexie, letargie, somnolence, někdy provázené opakovaným zvracením a bolestmi břicha.
- recidiva nebo exacerpace záchvatů.
- prodloužení doby krvácení.

Pacientům (nebo rodině v případě dětí) je třeba vysvětlit, aby okamžitě hlásili svému lékaři výskyt těchto příznaků.

Monitorování jaterních funkcí kvůli hepatotoxicitě

Vyšetření jaterních funkcí je třeba provést před zahájením léčby a pak opakovaně během prvních 6 měsíců terapie. Zejména je důležitý abnormálně dlouhý tromboplastinový čas, který ukazuje na poruchu syntézy proteinů. V případě závažné poruchy funkčních jaterních testů (transamináz a/nebo bilirubinu, a/nebo fibrinogenu a koagulačních faktorů) je třeba léčbu přerušit. Je třeba rovněž přerušit současné užívání salicylátů (pokud se užívají), protože hepatotoxicita vyvolaná kyselinou valproovou se může podobat Reyovu syndromu.

Jako u většiny antiepileptik, může na počátku léčby dojít k izolovanému přechodnému zvýšení transamináz bez klinických příznaků.

Pokud k němu dojde, doporučuje se provést rozsáhlejší vyšetření (včetně určení PTT); pokud je to nutné, může se upravit dávka a vyšetření se mohou opakovat.

Pankreatitida

Velmi vzácně byly zaznamenány případy těžké pankreatitidy, které mohou končit úmrtím. Zvýšené riziko výskytu je zejména u malých dětí. Riziko se snižuje s rostoucím věkem.

Rizikovými faktory mohou být těžké záchvaty a neurologická poškození v kombinaci s dalšími antiepileptiky. Jaterní selhání společně s pankreatitidou zvyšuje riziko fatálních následků.

Pacienti, u nichž došlo při léčbě kyselinou valproovou k akutnímu bolestem břicha, je proto třeba neodkladně vyšetřit a v případě pankreatitidy je třeba léčbu natrium-valproátem ukončit.

Okamžité vysazení přípravku je rovněž nutno uvážit, pokud dojde k výskytu kteréhokoli z těchto příznaků:

nevysvětlené zhoršení celkového stavu, klinické známky poruchy jater a/nebo pankreatu, poruchy srážení krve, více než 2- až 3násobné zvýšení AST nebo ALT, a to i bez klinických příznaků (je třeba vzít v úvahu indukci jaterních enzymů současně podávanými léčivými přípravky), středně silné (1- až

1,5násobné) zvýšení AST nebo ALT doprovázené akutní horečnatou infekcí, výrazné zhoršení koagulačních parametrů, výskyt na dávce nezávislých nežádoucích účinků.

Hyperamonémie s neurologickými příznaky

Pokud se předpokládá enzymatický defekt v oblasti cyklu močoviny, je třeba před zahájením léčby provést příslušná laboratorní vyšetření vzhledem k riziku vzniku hyperamonémie vyvolané kyselinou valproovou (viz bod 4.3).

Pacienti léčení kyselinou valproovou, u nichž se rozvine hyperamonémie, by měli být též vyšetřeni na poruchy metabolismu kyseliny močové.

Pokud je třeba kyselinu valproovou vysadit náhle v důsledku příznaků toxicity, jako je vzrůstající apatie, somnolence, zvracení, hypotenze a zvýšená frekvence záchvatů, je třeba přípravek vysadit za současného podání vhodné dávky jiného antiepileptika.

Pacienti se známou nebo suspektní mitochondriální poruchou

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

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

Zhoršení záchvatů

Zahájení léčby antiepileptickými přípravky může ve vzácných případech vést ke zhoršení záchvatů nebo k nástupu nových typů záchvatů. Pacienty je nutno poučit, že se v případě zhoršení záchvatů mají ihned obrátit na svého lékaře (viz bod 4.8).

Provokování záchvatů

Valproát nepodporuje rozvoj tonicko-klonických nebo parciálních komplexních záchvatů, což je důležitý faktor u pacientů s absencemi.

Astaticko-myoklonické záchvaty mohou být vyprovokovány, jde však o vzácný jev.

Lékové interakce s karbapenemy

Souběžné podávání kyseliny valproové/natrium-valproátu a karbapenemů se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Porucha funkce ledvin

Užívání valproátu může vést k falešně pozitivním reakcím při použití nitroprusidové metody stanovení ketonových tělísek v moči.

Zvýšení tělesné hmotnosti

Pacienty je třeba upozornit na možné zvýšení tělesné hmotnosti na počátku léčby a je nutné přijmout nezbytná opatření k omezení tohoto účinku na minimum (viz bod 4.8). Protože zvýšení tělesné hmotnosti představuje rizikový faktor pro vznik syndromu polycystických ovarií, je třeba přírůstek váhy pečlivě monitorovat.

Pacienti se systémovým lupus erythematosus

Kyselina valproová může vzácně indukovat systémový lupus erythematosus a u již existujícího systémového lupus erythematosus může vyvolat jeho vzplanutí. Proto je třeba u pacientů se systémovým lupus erythematosus zvážit přínosy podávání přípravku Valproat Chrono Sandoz ve srovnání s možnými riziky.

Riziko sebevražděných myšlenek a chování

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražděných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražděných představ či chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupná data nevylučují možnost zvýšeného rizika u valproátu.

Proto by u pacientů měly být sledovány příznaky sebevražděných představ či chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a jejich ošetřovatelé) by měli být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražděného myšlení či chování, by měli vyhledat lékařskou pomoc.

Jiné

Kombinace lamotriginu a kyseliny valproové vede ke zvýšenému riziku (závažných) kožních reakcí, zejména u dětí.

Deficit karnitinpalmitoyltransferázy (CPT) typu II

Pacienty s deficitem karnitinpalmitoyltransferázy (CPT) typu II je nutno upozornit na vyšší riziko rhabdomyolýzy při užívání valproátu.

Alkohol

Během léčby valproátem se nedoporučuje požívat alkohol.

Valproat Chrono Sandoz 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují sodík.

Tento léčivý přípravek obsahuje 29,7 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá přibližně 1,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO pro dospělé, který činí 2 g sodíku. Maximální denní dávka valproátu 60 mg/kg/den je ekvivalentní 22 % maximálního denního příjmu sodíku doporučeného WHO pro pacienta vážícího 75 kg.

Přípravek Valproat Chrono Sandoz 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním se považuje za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je nutno brát v úvahu zvláště u lidí na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Valproat Chrono Sandoz 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují sodík.

Tento léčivý přípravek obsahuje 49,2 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá přibližně 2,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO pro dospělé, který činí 2 g sodíku. Maximální denní dávka valproátu 60 mg/kg/den je ekvivalentní 22 % maximálního denního příjmu sodíku doporučeného WHO pro pacienta vážícího 75 kg.

Přípravek Valproat Chrono Sandoz 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním se považuje za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je nutno brát v úvahu zvláště u lidí na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Poznámka:

Nestrávená část tablety Valproat Chrono Sandoz se může objevit ve stolici.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky valproátu na jiná léčiva

Antipsychotika, inhibitory MAO, antidepresiva a benzodiazepiny

Kyselina valproová může zvýšit účinek ostatních psychotropních léčiv, jako jsou antipsychotika, inhibitory MAO, antidepresiva a benzodiazepiny. Je tedy vhodné klinické sledování. Pokud je to třeba, měly by být dávky těchto léčiv upraveny.

Fenobarbital

Kyselina valproová zvyšuje plazmatické koncentrace fenobarbitalu (inhibicí jaterního katabolismu) a může se tedy projevit sedace, zvláště u dětí. Lze proto doporučit klinické sledování během prvních 15 dnů kombinované léčby, a pokud se objeví sedace, je třeba ihned snížit dávku fenobarbitalu. Pokud je třeba, je vhodné určit plazmatické hladiny fenobarbitalu.

Primidon

Kyselina valproová zvyšuje plazmatické koncentrace primidonu, čímž stoupá výskyt jeho nežádoucích účinků (jako je sedace). Tyto účinky však při déletrvající terapii mizí. Nicméně lze zejména na počátku léčby doporučit klinické sledování. Pokud je třeba, je vhodné upravit dávku.

Fenytoin

Kyselina valproová snižuje celkovou plazmatickou koncentraci fenytoinu. Navíc kyselina valproová zvyšuje i hladinu volného fenytoinu s možnými příznaky předávkování (kyselina valproová nahrazuje fenytoin ve vazbě na bílkoviny a inhibuje jeho odbourávání v játrech). Doporučuje se tedy klinické sledování. Při stanovování hladiny fenytoinu v plazmě je nutné hodnotit rovněž jeho volnou frakci.

Karbamazepin

Při současném podávání valproátu s karbamazepinem byla zaznamenána klinická toxicita. Kyselina valproová může zvyšovat toxický účinek karbamazepinu. Klinické sledování se doporučuje zvláště na počátku kombinované léčby. Pokud je třeba, je vhodné upravit dávku.

Lamotrigin

Valproát snižuje metabolismus lamotriginu a téměř dvojnásobně zvyšuje střední hodnotu poločasu. Tato interakce může vést ke zvýšení toxicity lamotriginu, zejména k závažným kožním vyrážkám. Proto se doporučuje klinické sledování a v případě potřeby úprava dávky (snížení dávky lamotriginu).

Felbamát

Kyselina valproová může snížit průměrnou clearance felbamátu o 16 až 21 %.

Zidovudin

Kyselina valproová může zvýšit plazmatické koncentrace zidovudinu a zhoršovat tak jeho toxické účinky. Může být nutno snížit dávky zidovudinu.

Lithium:

V *in vivo* interakční studii nebyly mezi lithiem a kyselinou valproovou pozorovány žádné významné interakce.

Kvetiapin (substrát CYP2C9):

V *in vivo* interakční studii nebyly mezi kvetiapinem a kyselinou valproovou pozorovány žádné významné farmakokinetické interakce.

Bupropion (substrát 2B6):

Studie provedená na 5 pacientech prokázala, že se AUC aktivního metabolitu bupropionu téměř zdvojnásobila, pokud se s bupropionem podával valproát. U jednoho pacienta bylo pozorováno zvýšení hladin valproátu o téměř 30 %.

Olanzapin:

V retrospektivní studii u dětí, které užívaly kyselinu valproovou, olanzapin nebo obě léčivé látky současně, se zdálo, že kombinace zvyšuje hepatotoxicitu (viz bod 4.4). U dospělých valproát snižoval

koncentrace olanzapinu (asi o 50 %), což mohlo být spojeno s návratem psychózy. Mechanismu této interakce není znám.

Rufinamid:

Kyselina valproová může vést ke zvýšení plazmatických hladin rufinamidu. Toto zvýšení je závislé na koncentraci kyseliny valproové. Opatrnost je třeba zvláště u dětí, protože tento jev je u této populace výraznější.

Propofol:

Kyselina valproová může zvyšovat plazmatické hladiny propofolu. V klinických studiích byla potřeba propofolu při celkové anestézii u pacientů léčených kyselinou valproovou přibližně o 25 až 35 % nižší než u pacientů, kteří kyselinu valproovou neužívali. Pokud se podává s kyselinou valproovou, je nutno zvážit snížení dávky propofolu.

Nimodipin:

U pacientů léčených současně nimodipinem a kyselinou valproovou může být expozice nimodipinu zvýšena o 50 %. Při hypotenzi je tudíž nutno dávku nimodipinu snížit.

Účinky jiných léčiv na kyselinu valproovou

Antiepileptika indukující enzymy (včetně fenytoinu, fenobarbitalu, karbamazepinu) snižují koncentraci kyseliny valproové v séru. V případě kombinované léčby je nutno dávky upravit v závislosti na výši krevních hladin léčiv.

Kombinace felbamátu a valproátu nicméně snižuje clearance kyseliny valproové o 22 až 50 % a v důsledku toho se plazmatické koncentrace kyseliny valproové zvyšují. Dávku kyseliny valproové je nutno sledovat.

Hladiny metabolitů kyseliny valproové mohou být při současném užívání s fenytoinem nebo fenobarbitalem zvýšeny. Proto je nutno pacienty léčené těmito dvěma léčivými přípravky pečlivě sledovat s ohledem na příznaky hyperamonémie.

Meflochin:

Meflochin zvyšuje metabolismus kyseliny valproové a má konvulzivní účinek, při kombinované léčbě se tedy mohou objevit záchvaty.

Inhibitory jaterních enzymů:

Sérové hladiny kyseliny valproové mohou být také zvýšeny při současném podávání léčiv inhibujících systém jaterních enzymů, jako je cimetidin nebo erythromycin.

Látky ze skupiny karbapenemů:

Pokles hladin kyseliny valproové v krvi byl zaznamenán po souběžném podání s karbapenemy (např. meropenem, panipenem a imipenem), kdy došlo k poklesu hladin kyseliny valproové o 60 – 100 % během asi dvou dnů. Vzhledem k rychlému nástupu a rozsahu tohoto poklesu není souběžné podávání karbapenemů u pacientů stabilizovaných na léčbě kyselinou valproovou považováno za zvládnutelné a není doporučeno pro pacienty, kteří jsou stabilizováni kyselinou valproovou (viz bod 4.4).

Rifampicin:

Rifampicin může snižovat hladiny kyseliny valproové v krvi, čímž sníží terapeutické účinky kyseliny valproové. Pokud se používá současně s rifampicinem, může být potřeba upravit dávku kyseliny valproové.

Inhibitory proteázy:

Současné užívání s inhibitory proteázy, jako je lopinavir a ritonavir, snižuje plazmatické hladiny valproátu.

Kolestyramin:

Současné užívání kolestyraminu může vést k poklesu plasmatických hladin valproátu.

Přípravky obsahující estrogen, včetně hormonálních kontraceptiv obsahujících estrogen

Estrogeny indukují izoformy UDP-glukuronosyltransferázy (UGT), které se podílejí na glukuronidaci valproátu. Ty mohou zvýšit clearance valproátu, což může způsobit snížení koncentrace valproátu v séru a potenciálně redukovat účinnost valproátu (viz bod 4.4).

Je třeba zvážit monitorování koncentrací valproátu v séru.

Valproát naopak neindukuje enzymy, ve výsledku tedy nesnižuje účinnost estrogenních a gestagenních látek u žen užívajících hormonální kontraceptiva.

Jiné interakce

Současné užívání kyseliny valproové a topiramátu nebo acetazolamidu bylo spojeno s encefalopatií a/nebo hyperamonémií. Pacienti léčení oběma léčivými přípravky proto musí být pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky hyperamonemické encefalopatie.

Antagonisté vitamínu K

Při současném podávání s antagonisty vitamínu K musí být pečlivě sledován protrombinový čas (zesílený účinek). Kyselina valproová může rovněž zesílit účinky kyseliny acetylsalicylové.

Látky silně vázané na proteiny

Současné užívání valproátu a léčivých přípravků silně vázaných na proteiny (jako je kyselina acetylsalicylová) může zvyšovat sérové hladiny volného valproátu.

Metamizol

Při současném podávání s metamizolem může metamizol způsobit snížení plasmatických koncentrací valproátu s možným snížením jeho klinické účinnosti. Předepisující lékař má sledovat klinickou odpověď (kontrolovat záchvaty nebo náladu) a případně zvážit monitorování sérových hladin valproátu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství a ženy ve fertilním věku

Léčba epilepsie

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

Léčba bipolární poruchy

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

Teratogenita a účinky na vývoj při expozici in utero

Riziko expozice valproátu během těhotenství

Užívání valproátu v monoterapii a valproátu v kombinované léčbě je u žen často spojeno s abnormálními výsledky těhotenství. Dostupné údaje naznačují, že antiepileptická polyterapie včetně

valproátu je spojena s vyšším rizikem výskytu kongenitálních malformací plodu než monoterapie valproátem.

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

Kongenitální malformace při expozici in utero

Údaje získané z metaanalýzy (včetně registrů a kohortových studií) ukázaly, že 10,73 % dětí žen s epilepsií, které užívaly valproát v monoterapii během těhotenství, trpí vrozenými vadami (95 % CI: 8,16 - 13,29). Jedná se o větší riziko závažných malformací než u běžné populace, pro kterou je toto riziko asi 2-3 %. Riziko je závislé na dávce, ale nelze stanovit prahovou hodnotu, pod níž žádné riziko neexistuje.

Dostupné údaje ukazují zvýšený výskyt méně a více závažných malformací. Mezi nejčastější typy malformací patří defekty neurální trubice, faciální dysmorfismus, rozštěp rtu a patra, kraniostenóza, srdeční, renální a urogenitální vady, defekty končetin (včetně bilaterální aplazie radia) a anomálie zahrnující různé tělesné systémy.

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

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

Neurovývojové poruchy při expozici in utero

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

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

Intelligenční kvocient (IQ), měřený dětem školního věku (6 let), které mají v anamnéze expozici valproátu in utero, byl v průměru o 7-10 bodů nižší než u dětí vystavených jiným antiepileptikům. I když roli přídatných faktorů nelze vyloučit, existují důkazy, že riziko ovlivnění intelektu u dětí vystavených valproátu může být nezávislé na mateřském IQ.

K dispozici jsou pouze omezené údaje o dlouhodobých výsledcích.

Dostupné údaje ukazují, že děti vystavené valproátu in utero mají zvýšené riziko poruchy autistického spektra (přibližně trojnásobně) a dětského autismu (zhruba pětinasobně) ve srovnání s neexponovanou populací ve studii.

Omezené údaje naznačují, že děti vystavené valproátu in utero mají větší pravděpodobnost, že se u nich objeví porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) (přibližně 1,5násobně) ve srovnání s neexponovanou populací ve studii.

Dívky a ženy, které by mohly otěhotnět

Přípravky obsahující estrogen

Přípravky obsahující estrogen, včetně hormonální kontracepce obsahující estrogen mohou zvýšit clearance valproátu. To může způsobit snížení sérové koncentrace valproátu a potenciálně redukcii účinnosti valproátu (viz body 4.4 a 4.5).

Pokud žena plánuje těhotenství

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

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

Těhotné ženy

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

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

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

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

Všechny pacientky exponované valproátu během těhotenství a jejich partneři musí být odesláni ke specialistovi se zkušenostmi v teratologii, aby posoudil situaci a poskytl poradenství ohledně expozice v těhotenství. Musí se provádět specializované prenatální sledování, aby se zjistil možný výskyt defektů neurální trubice nebo jiných malformací. Podávání kyseliny listové před otěhotněním může snížit riziko defektů neurální trubice, které se mohou vyskytnout u všech těhotenství. Dostupné údaje však nenaznačují, že je podávání kyseliny listové prevencí výskytu vrozených vad nebo malformací způsobených expozicí valproátu.

Riziko u novorozenců

- Případy hemoragického syndromu byly hlášeny velmi vzácně u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během těhotenství. Tento hemoragický syndrom souvisí s trombocytopenií, hypofibrinogenemií a/nebo se snížením dalších koagulačních faktorů. Afibrinogenemie byla také hlášena a může být fatální. Nicméně tento syndrom je třeba odlišit od poklesu faktorů vitamínu K vyvolaných fenobarbitalem a enzymatickými induktory. Proto se u novorozenců musí provést vyšetření počtu trombocytů, hladiny fibrinogenu v plazmě, koagulačních faktorů a koagulační testy.

- Byly hlášeny případy hypoglykémie u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během třetího trimestru těhotenství.

- Případy hypothyreózy byly hlášeny u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během těhotenství.

- Abstinenční syndrom (jako je zejména agitovanost, podrážděnost, hyperexcitabilita, nervozita, hyperkineze, tonické poruchy, třes, křeče a poruchy příjmu potravy) se může projevit u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během posledního trimestru těhotenství.

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

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

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

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

Kojení

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

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

Fertilita

Amenorea, polycystická ovária a zvýšená hladina testosteronu byly hlášeny u žen užívajících valproát (viz bod 4.8). Podávání valproátu může také narušit fertilitu u mužů (viz bod 4.8). Poruchy fertility jsou v některých případech reverzibilní nejméně 3 měsíce po ukončení léčby. Omezený počet kazuistik naznačuje, že výrazné snížení dávky může fertilitu zlepšit. V některých jiných případech však nebyla reverzibilita mužské infertility známa.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Valproat Chrono Sandoz má značný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

S ohledem na profil nežádoucích účinků (závrť, ospalost a somnolence) lze nežádoucí reakci očekávat. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu při účasti v dopravním provozu a při obsluze strojů. Epilepsie sama o sobě je rovněž důvodem k opatrnosti v těchto činnostech, zejména v případě, že pacient není bez záchvatů po delší dobu.

Kombinovaná léčba, včetně užívání benzodiazepinů, může tento účinek zvýšit (viz bod 4.5).

4.8 Nežádoucí účinky

Na začátku léčby se často objevují gastrointestinální poruchy (nauzea, gastralgie, průjem), obvykle však vymizí po několika dnech bez nutnosti vysadit léčbu. Těmto problémům je obvykle možno předejít užíváním přípravku Valproat Chrono Sandoz s jídlem nebo po jídle.

Nežádoucí účinky jsou klasifikovány podle frekvence jejich výskytu. Ta je definována takto:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1,000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

Vzácné

Myelodysplastický syndrom.

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté

Anémie, trombocytopenie (riziko trombocytopenie je závislé na dávce a relativně častější u žen a starších osob).

Méně časté

Leukopenie, pancytopenie.

Vzácné

Deficit faktoru VIII, selhání kostní dřeně včetně čisté aplázie červených krvinek a agranulocytózy, makrocytová anémie, makrocytóza.

Není známo

Lymfocytóza, prodloužení doby krvácivosti*.

* v důsledku zhoršené agregace krevních destiček a/nebo trombocytopatie v důsledku nedostatku faktoru VIII/von Willebrandova faktoru.

Poruchy imunitního systému

Časté

Přecitlivělost.

Vzácné

Systémový lupus erythematosus.

Endokrinní poruchy

Méně časté

Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), hyperandrogenismus (hirsutismus, virilismus, akné, mužská alopecie a/nebo zvýšení androgenů).

Vzácné

Hypothyreóza.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté

Hyponatrémie.

Vzácné

Hyperamonémie (viz bod 4.4)*, obezita.

*Hyperamonémie bez příznaků nebo zhoršení funkce jater. Ukončení léčby pak není nezbytné. Rovněž byla hlášena hyperamonémie spojená s neurologickými příznaky. V takovém případě je nutno zvážit další vyšetření.

Psychiatrické poruchy

Časté

Stavy zmatenosti, agresivita*, agitovanost*, poruchy pozornosti*, halucinace.

Vzácné

Abnormální chování*, psychomotorická hyperaktivita*, poruchy učení*.

*zvláště u dětí.

Poruchy nervového systému

Velmi časté

Třes.

Časté

Závrať, extrapyramidové poruchy, které nemusí být reverzibilní, křeče (viz bod 4.4), somnolence, stupor*, zhoršení paměti, bolesti hlavy, nystagmus.

Méně časté

Letargie*, kóma*, encefalopatie*, zhoršení křečí (viz bod 4.4), reverzibilní parkinsonismus, ataxie, parestézie.

Vzácné

Reverzibilní demence spojená s reverzibilní cerebrální atrofií, kognitivní porucha.

Diplopie.

Není známo

Apatie (v případě léčby kombinované s dalšími epileptiky), sedace.

*Méně časté, vedoucí k přechodnému kómatu (encefalopatie). Týká se několika izolovaných případů nebo případů, které byly spojeny se zvýšením výskytu záchvatů křečí během léčby. Symptomy se omezily při ukončení léčby nebo snížení dávky. Většina těchto případů se objevila při kombinované léčbě (zejména s fenobarbitalem nebo topiramátem) nebo po náhlém zvýšení dávky.

Poruchy ucha a labyrintu

Časté

Ztráta sluchu (reverzibilní a ireverzibilní).

Cévní poruchy

Časté

Krvácení.

Méně časté

Kožní vaskulitida.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté

Pleurální výpotek.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté

Nauzea*.

Časté

Bolest v horní části břicha, průjem, zvracení*, onemocnění dásní (zejména* hyperplázie dásní), stomatitida.

Méně časté

Pankreatitida (někdy letální, viz bod 4.4), hypersalivace.

Není známo

Gastrointestinální poruchy*, zácpa, zvýšení nebo snížení chuti k jídlu.

*Obvykle jsou přechodné a objevují se na začátku léčby.

Poruchy jater a žlučových cest

Časté

Poškození jater (viz bod 4.4).

Vzácné

Porfyrie.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté

Alopecie, poruchy nehtu a nehtového lůžka.

Méně časté

Angioedém, vyrážka, porucha ochlupení (včetně abnormální textury vlasů, změny barvy vlasů, abnormálního růstu ochlupení).

Vzácné

Léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - DRESS), erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

U pacientů dlouhodobě léčených natrium-valproátem jsou hlášeny snížené hustoty kostních minerálů, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus vlivu na metabolismus kostní není znám.

Vzácné

Rhabdomyolýza (viz bod 4.4).

Poruchy ledvin a močových cest

Časté

Močová inkontinence.

Méně časté

Selhání ledvin.

Vzácné

Enuréza, Fanconiho syndrom, tubulo-intersticiální nefritida.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté

Dysmenorea, nepravidelná menstruace.

Méně časté

Amenorea.

Vzácné

Mužská neplodnost, polycystická ovaria.

Velmi vzácné

Gynekomastie.

Vrozené, familiární a genetické vady

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté

Periferní edém, hypotermie.

Vyšetření

Časté

Zvýšená tělesná hmotnost* nebo snížená tělesná hmotnost.

Vzácné

Snížení koagulačních faktorů (nejméně jednoho), abnormální výsledky testů srážlivosti (jako je protrombinový čas (viz bod 4.4), prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, prodloužení trombinového času, zvýšení INR) (viz bod 4.4 a 4.6).

*přírůstek na váze se musí sledovat opatrně, protože je rizikovým faktorem syndromu polycystických ovárií (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil valproátu u pediatrické populace je srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých, některé nežádoucí účinky jsou však závažnější nebo pozorované zejména u pediatrické populace. Existuje specifické riziko závažného poškození jater u kojenců a malých dětí, zejména mladších 3 let. Malé děti jsou také zvláště ohroženy rizikem vzniku pankreatitidy. Tato rizika s rostoucím věkem klesají (viz bod 4.4). Zejména u pediatrické populace jsou pozorovány psychiatrické poruchy jako agrese, agitovanost, poruchy pozornosti, abnormální chování, psychomotorická hyperaktivita a porucha učení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky:

www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Klinické příznaky akutního, masivního předávkování (kdy je plazmatická koncentrace 10 až 20násobně vyšší než maximální terapeutické hladiny) se obvykle projevují jako kóma se svalovou hypotonií, hyporeflexií, miózou, zhoršením respiračních funkcí, metabolickou acidózou, hypotenzí a oběhovým kolapsem/šokem.

Příznaky se však mohou lišit a v případech velmi vysokých plazmatických hladin byly zaznamenány záchvaty. V některých případech bylo masivní předávkování fatální.

Sodík v přípravcích s obsahem valproátu může při předávkování vést k hypernatrémii.

Jak u dospělých, tak u dětí vyvolávaly vysoké hladiny léčiva v séru neurologické poruchy, jako je zvýšená tendence k záchvatům a změny chování.

Léčba

Léčba intoxikace se provádí celkovými podpůrnými prostředky; je třeba zajistit odpovídající diurézu. Protože absorpce po předávkování je většinou pomalejší, může být vhodné zabránit absorpci výplachem žaludku i za dlouhou dobu po požití léku (za 6 až 12 hodin). Je třeba věnovat pozornost zabránění aspirace; v některých případech je nutné provést intubaci a vyčistit dýchací cesty odsáváním.

V těžkých případech lze provést hemodialýzu nebo hemoperfuzi.

V některých případech byl s úspěchem podán naloxon.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika

ATC kód: N03AG01

Kyselina valproová, stejně jako její sůl natrium-valproát, je antiepileptikum.

Mechanismus účinku není dosud plně znám.

Na základě výsledků studií, provedených na zvířatech, se má obecně za to, že část jeho účinku může souviset se zvýšenou hladinou neurotransmiteru kyseliny gama-aminomáselné (GABA) v cerebrum a cerebellum v důsledku inhibice jejího metabolismu. Je možné, že tím jsou ovlivněny receptory pro GABA.

Léčebný účinek se projeví za několik dnů až za více než týden po zahájení léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Kyselina valproová se dobře absorbuje ze střevního obsahu. Biologická dostupnost po perorálním podání se blíží 100 %. Maximální hladiny v krvi se dosahuje za 12 hodin (rozmezí 3 až 24 h) po perorálním podání. Rovnovážného stavu plazmatických hladin se dosahuje za 3 až 4 dny po perorálním podání. Plazmatický poločas u dospělých je 10 až 15 hodin. U dětí je významně kratší: 6 až 10 hodin.

Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je 80 až 95 %. U plazmatických koncentrací vyšších než 100 mg/l vzrůstá podíl volné frakce. Existuje značná inter-individuální variabilita v plazmatických hladinách dosažených po určité dávce. Rovněž intra-individuální změny během 24 hodin jsou velké.

Distribuční objem je omezen hlavně na krev a rychle se vyměňující extracelulární tekutinu.

Koncentrace kyseliny valproové v mozkomíšním moku se blíží jejím koncentracím v plazmě.

Placentární přenos (viz bod 4.6)

Valproát prochází placentární bariérou u zvířat i u člověka.

- U zvířat prochází valproát placentou v podobném rozsahu jako u člověka.
- V několika publikacích byla u člověka hodnocena koncentrace valproátu v pupeční šňůře novorozenců při porodu. Sérová koncentrace valproátu v pupeční šňůře, odpovídající plodové koncentraci, byla podobná nebo mírně vyšší než u matek.

Velmi malé množství se vylučuje do mateřského mléka (1 až 10 % celkové plazmatické koncentrace).

Biotransformace

Hlavní cestou eliminace valproátu je metabolizace; nezměněno se vyloučí méně než 5 %. Hlavními cestami jsou konjugace s kyselinou glukuronovou (přibližně 50 %) a mitochondriální beta-oxidace (30 až 40 %). Přibližně 10 % se konverguje na různé deriváty oxidací na cytochromu P450 prostřednictvím CYP2C9, CYP2C19 a CYP2A6.

Primární cesta biotransformace valproátu je konjugace s kyselinou glukuronovou (~40%), hlavně prostřednictvím UGT1A6, UGT1A9 and UGT2B7.

Valproát je substrátem různých UDPGT, včetně UGT1A3 a UGT2B7. Valproát je inhibitorem jaterních enzymů, jako je CYP2C9 a, menší měrou, CYP2C19, CYP3A4 (slabý inhibitor), epoxidhydrolázy a různých izoform UGT.

Kyselina valproová může mít středně silný indukční účinek na P-glykoprotein.

Eliminace

Po konjugaci s kyselinou glukuronovou a beta-oxidací se produkty biotransformace vylučují hlavně močí.

Speciální skupiny pacientů

Pediatrická populace

Děti starší 10 let a dospívající mají hodnoty clearance valproátu podobné těm, které jsou hlášeny u dospělých. U pediatrických pacientů mladších 10 let se systémová clearance valproátu mění s věkem. U novorozenců a kojenců do 2 měsíců věku je clearance valproátu ve srovnání s dospělými snižena a je nejnižší bezprostředně po narození. V přehledu vědecké literatury vykazoval poločas valproátu u kojenců do dvou měsíců značnou variabilitu – v rozmezí od 1 do 67 hodin. U dětí ve věku 2–10 let je clearance valproátu o 50 % vyšší než u dospělých.

Starší pacienti

Jak po jednorázové, tak po opakovaných dávkách valproátu jsou u starších osob koncentrace volné kyseliny valproové vyšší a clearance volné kyseliny valproové je nižší než u mladých dospělých. Celkové koncentrace kyseliny valproové byly odlišné méně.

Farmakokinetika kyseliny valproové u zdravých starších osob (68 až 89 let) po podání jedné perorální dávky 800 mg byla porovnávána s farmakokinetikou u mladých dospělých (24 až 26 let). Frakce volné kyseliny valproové byly ve srovnání s mladými dospělými významně vyšší u starších pacientů: $9,5 \pm 0,6 \%$ versus $6,6 \pm 0,5 \%$. Clearance volné kyseliny valproové byla snížena z $127,0 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ na $77,7 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. Poločas a distribuční objem se zdály být u starších osob mírně vyšší, nicméně tento rozdíl nebyl významný. Clearance se významně nelišila rovněž. Farmakokinetika valproátu v rovnovážném stavu (250 mg dvakrát denně) byla srovnatelná.

Farmakokinetická studie kyseliny valproové v širokém dávkovém rozmezí (500 mg, 1000 mg a 1500 mg denně) u 6 zdravých starších osob (65 až 76 let) prokázala, že volná frakce (10,0 %, 13,0 %, 17,4 %) a celková clearance ($4,8 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, $6,0 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, $6,7 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$) se při vyšších dávkách a

celkových sérových koncentracích zvyšovaly. Clearance volné kyseliny valproové se snižovala ($49,4 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, $45,8 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, **respektive** $39,4 \text{ ml} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$).

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Farmakokinetika kyseliny valproové se u pacientů s renální insuficiencí může měnit v důsledku snížení vazby na proteiny, což může způsobit zvýšení koncentrace volné frakce léčiva.

Pacienti s poruchou funkce jater

Eliminační poločas u pacientů s cirhózou a u pacientů po akutní hepatitidě byl významně prodloužen ve srovnání s kontrolními skupinami, což ukazuje na zhoršenou clearance u pacientů s dysfunkcí jater.

Specifické vlastnosti přípravku Valproat Chrono Sandoz

Ve srovnání s přípravky s natrium-valproátem ve formě rezistentní vůči žaludeční kyselině má forma s prodlouženým uvolňováním léčivé látky Valproat Chrono Sandoz při podávání stejných dávek tyto vlastnosti:

- mizí období latence po podání,
- prodlužuje se absorpce,
- je srovnatelná biologická dostupnost,
- maximální plazmatické koncentrace celkové i ve volné formě jsou nižší ($C_{\max}$ je přibližně o 25 % nižší, ale relativně stabilní plateau se objeví do 4 - 14 hodin po perorálním podání). Vzhledem k těmto "useknutým" vrcholům jsou koncentrace kyseliny valproové vyrovnanější během celých 24 hodin.
- korelace mezi dávkou a plazmatickými koncentracemi (celkovými i volné formy) se více blíží linearitě.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích prováděných na zvířatech se prokázalo, že kyselina valproová je teratogenní.

Studie na zvířatech ukazují, že při působení valproátu *in utero* dochází k morfologickým a funkčním změnám sluchového systému u potkanů a myší.

Valproát nebyl mutagenní ani u bakterií, ani v testu na myších lymfomech *in vitro* a nevyvolával opravu DNA v primárních kulturách hepatocytů potkanů. *In vivo* však bylo dosaženo protichůdných výsledků při teratogenních dávkách v závislosti na cestě podání. Po perorálním podání, převládající cestě podání u člověka, nevyvolával valproát chromozomální aberace v kostní dřeni potkanů ani dominantní letální účinky u myší. Intraperitoneální injekce valproátu zvýšila počet zlomů vláken DNA a poškození chromozomů u hlodavců. V publikovaných studiích byly navíc hlášeny zvýšené výměny sesterských chromatid u pacientů s epilepsií vystavených valproátu ve srovnání s neléčenými zdravými subjekty. Protichůdné výsledky však byly získány při porovnání údajů u pacientů s epilepsií léčených valproátem s údaji u neléčených pacientů s epilepsií. Klinický význam těchto nálezů týkajících se DNA/chromozomů není znám.

Preklinické údaje získané na základě konvenčních studií kancerogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Reprodukční toxicita

Valproát vyvolal teratogenní účinky (malformace několika orgánových systémů) u myší, potkanů a králíků.

U první generace potomků myší a potkanů po expozici *in utero* byly hlášeny abnormality chování. Některé změny chování byly také pozorovány ve druhé generaci a tyto změny byly méně výrazné ve 3. generaci myší po akutní expozici první generace teratogenním dávkám valproátu *in utero*. Základní mechanismy a klinický význam těchto nálezů nejsou známy.

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Koloidní hydratovaný oxid křemičitý
Ethylcelulóza
Hypromelóza
Sodná sůl sacharinu (E 954)
Makrogol 6000
Disperze kopolymeru MA/EA 1:1 30%
Mastek
Oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Tablety s prodlouženým uvolňováním jsou baleny v blistru Al/Al, vloženém do krabičky.

Velikost balení:

20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 tablet s prodlouženým uvolňováním

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
6250 Kundl
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Valproat Chrono Sandoz 300 mg: 21/195/06-C
Valproat Chrono Sandoz 500 mg: 21/196/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 6. 2006
Datum posledního prodloužení registrace: 12. 11. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

28. 5. 2024