

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Valproát chrono Sandoz 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 333 mg valproátu sodného a 145 mg kyseliny valproovej, čo spolu zodpovedá 500 mg valproátu sodného.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 2,14 mmol (49,2 mg) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Biela tableta fazuľovitého tvaru s predĺženým uvoľňovaním, s deliacou ryhou na oboch stranách.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Primárna forma generalizovanej epilepsie

- typické a atypické absencie (petit mal)
- myoklonické záchvaty
- tonicko-klonické záchvaty (grand mal)
- zmiešané formy tonicko-klonických záchvatov a absencií
- atonické záchvaty

Taktiež sa môže použiť pri prejavoch epilepsie, ktoré adekvátne neodpovedajú na iné antiepileptiká, ako sú:

- parciálna epilepsia, s jednoduchými (fokálnymi) aj komplexnými (psychomotorickými) príznakmi.
- sekundárne formy generalizovanej epilepsie, najmä akinetické a atonické kŕče.

Monoterapia je často možná v prípade primárnej formy generalizovanej epilepsie. Pri parciálnej epilepsii sa častejšie začína kombinovaná liečba, rovnako ako pri sekundárnych formách generalizovanej epilepsie a zmiešaných formách primárnej generalizovanej a parciálnej epilepsie.

Liečba manickej epizódy pri bipolárnej poruche, kedy je liečba lítiom kontraindikovaná alebo nie je tolerovaná. U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu akútnej mánie valproátom sodným, sa môže zvažovať pokračovanie liečby po manickej epizóde.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Epilepsia

Účinná dávka a trvanie dlhodobej liečby majú byť určené individuálne tak, aby bol pacient, obzvlášť gravidné ženy, pri čo najnižšej dávke bez záchvatov. Počas obdobia úpravy dávky sa odporúča sledovanie pacientov. I keď nebola dokázaná dobrá korelácia medzi dennou dávkou, koncentráciou v plazme a terapeutickým účinkom, cieľom je zvyčajne dosiahnuť plazmatickú hladinu valproátu sodného medzi 60 a 100 mikrogramov na ml (400-700 mikromol/l). Priaznivé výsledky s nižšou aj vyššou hladinou sa predsa nevylúčili, obzvlášť u detí.

V prípadoch dávky 35 mg valproátu sodného/kg telesnej hmotnosti denne alebo viac, sa odporúča sledovať koncentrácie v plazme.

V niektorých prípadoch sa dosiahne maximálna odpoveď na liečbu po 4-6 týždňoch. Denné dávky sa preto nemajú zvyšovať príliš skoro po dosiahnutí priemerných hodnôt.

Maximálna denná dávka 60 mg valproátu sodného/kg/deň sa nesmie presiahnuť.

Pri zmene liečby z liekových foriem s okamžitým uvoľňovaním na Valproát chrono Sandoz 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním je nutné zaistiť, aby sa udržali adekvátne hladiny liečiva v sére.

Všeobecne, možno použiť nasledujúci dávkovací režim:

Monoterapia

Začiatková dávka

Dospelí a deti

Na začiatku liečby sa užíva 10-20 mg valproátu sodného/kg telesnej hmotnosti denne v dvoch dávkach počas jedla, dávka sa zvyšuje týždenne postupne o 5-10 mg valproátu sodného/kg telesnej hmotnosti denne, pokiaľ sa nedosiahne požadovaný terapeutický účinok.

Udržiavacia dávka

Užíva sa priemerne 20-30 mg valproátu sodného/kg telesnej hmotnosti denne v nasledujúcom rozsahu:

Dospelí: 9-35 mg valproátu sodného/kg telesnej hmotnosti denne

Pediatrická populácia:

15-60 mg valproátu sodného/kg telesnej hmotnosti denne.

Presný výpočet dávky v mg/kg telesnej hmotnosti nie je nevyhnutne potrebný. U niektorých pacientov dostávajúcich nižšie dávky, môže byť podaná denná dávka aj jednorazovo, pokiaľ je dobre tolerovaná.

Optimálna denná udržiavacia dávka je zvyčajne rozdelená do 1 až 2 dávok užívaných počas jedla.

Valproát chrono Sandoz 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môžu podať deťom za predpokladu, že vedú tieto formy prehltáť. Valproát chrono Sandoz 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú deliteľné a môže sa dosiahnuť presná dávka.

Odporúčajú sa nasledujúce priemerné denné dávky valproátu sodného (tabuľka na orientáciu):

Vek	Telesná hmotnosť (kg)	Priemerná dávka (mg/deň)
3 – 6 mesiacov	≈ 5,5 - 7,5	150
6 – 12 mesiacov	≈ 7,5 – 10	150 - 300
1 – 3 roky	≈ 10 – 15	300 - 450

3 – 6 rokov	≈ 15 – 20	450 - 600
7 – 11 rokov	≈ 20 – 40	600 - 1200
12 – 17 rokov	≈ 40 – 60	1000 - 1500
Dospelí a starší ľudia	≥ 60	1200 - 2100

Kombinovaná terapia

Ak sa Valproát chrono Sandoz 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním podáva v kombinácii s už užívanými liekmi alebo ako substitučná terapia, má sa zväžiť zníženie dávky niektorého z liekov (najmä fenobarbitónu), aby sa vyhlo nežiaducim účinkom (pozri časť 4.5). Ak sa ukončuje liečba predchádzajúcim liekom, musí sa liek vysadzovať postupne.

Keďže účinok indukcie enzýmov iných antiepileptík ako sú fenobarbitón, fenytoín, primidón a karbamazepín je reverzibilný, sérová hladina kyseliny valproovej sa má určiť približne 4-6 týždňov po poslednom užití niektorého z antiepileptík a ak je to potrebné, musí sa znížiť denná dávka.

Manické epizódy u pacientov s bipolárnou poruchou:

U dospelých: Dennú dávku musí individuálne stanoviť a kontrolovať ošetrojúci lekár.

Úvodná odporúčaná denná dávka je 750 mg. Ďalej sa v klinických štúdiách ukázalo, že z hľadiska bezpečnostného profilu je akceptovateľná aj úvodná dávka 20 mg valproátu/kg telesnej hmotnosti. Formy s predĺženým uvoľňovaním sa môžu podávať jedenkrát alebo dvakrát denne.

Dávka sa má zvyšovať tak rýchlo ako je to možné, aby sa dosiahla najnižšia terapeutická dávka s požadovaným klinickým účinkom. Denná dávka sa musí upraviť podľa klinickej odpovede, aby sa stanovila najnižšia účinná dávka individuálne pre každého pacienta. Priemerná denná dávka sa pohybuje obvykle v rozsahu medzi 1 000 a 2 000 mg valproátu. Pacienti užívajúci denné dávky vyššie ako 45 mg/kg/deň telesnej hmotnosti majú byť dôkladne monitorovaní. Pokračovanie liečby manických epizód pri bipolárnej poruche sa musí upraviť individuálne, s použitím najnižšej účinnej dávky.

U detí a dospievajúcich: Účinnosť Valproátu chrono Sandoz 500 mg tabliet s predĺženým uvoľňovaním na liečbu manických epizód pri bipolárnej poruche u pacientov vo veku do 18 rokov nebola stanovená. Informácie o bezpečnosti u detí pozri v časti 4.8.

Osobitné skupiny pacientov

Starší ľudia

U starších ľudí môže byť farmakokinetika valproátu zmenená. Dávka sa musí upraviť tak, aby sa dosiahla kontrola záchvatov (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek môže byť potrebné zníženie dávky v dôsledku možného zvýšenia koncentrácie voľnej kyseliny valproovej v sére (pozri časti 4.4 a 5.2). Dávka sa má upraviť na základe klinického monitorovania.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

Pozri časť 4.3 a 4.4.

Dievčatá, dospievajúce dievčatá, ženy vo fertilnom veku

Liečbu valproátom musí začať a ďalej sledovať iba špecialista skúsený v liečbe epilepsie alebo bipolárnej poruchy. Valproát sa nemá používať na liečbu u dievčat v detskom veku a žien vo fertilnom veku iba v prípade, pokiaľ nie sú účinné iné spôsoby liečby alebo ich pacientka netoleruje. Pri pravidelných kontrolách liečby sa má starostlivo zväžiť prínos a riziko.

Valproát sa predpisuje a vydáva v súlade s Programom prevencie tehotenstva týkajúceho sa valproátu (pozri časť 4.3 a 4.4).

Valproát sa má prednostne predpisovať ako monoterapia a v najnižšej účinnej dávke, pokiaľ možno vo forme s predĺženým uvoľňovaním.. Denná dávka sa musí rozdeliť na najmenej dve jednotlivé dávky (pozri časť 4.6).

Spôsob podávania

Tablety alebo polovice tabliet, ak je to potrebné, sa majú zapíť s pohárom čistej vody (nesmú sa zapíjať sytými nápojmi) a majú sa prehltnúť bez žuvania. Ak sa na začiatku alebo v priebehu liečby objaví podráždenie gastrointestinálneho traktu, tablety sa majú užívať spolu s jedlom alebo po jedle.

4.3 Kontraindikácie

Valproát chrono Sandoz 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním je kontraindikovaný v nasledujúcich situáciách:

- Liečba epilepsie
 - počas tehotenstva, pokiaľ neexistuje vhodná alternatívna liečba (pozri časť 4.4 a 4.6).
 - u žien, ktoré môžu otehotnieť, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časť 4.4 a 4.6).
- Liečba bipolárnej poruchy
 - počas tehotenstva (pozri časť 4.4 a 4.6).
 - u žien, ktoré môžu otehotnieť, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časť 4.4 a 4.6).
- precitlivosť na valproát sodný, kyselinu valproovú alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- porucha funkcie pečene a/alebo pankreasu
- závažná hepatálna dysfunkcia v osobnej alebo rodinnej anamnéze, obzvlášť v súvislosti s užívaním lieku
- hepatálna porfýria
- hemoragická diatéza
- u pacientov so známymi mitochondriálnymi poruchami zapríčinenými mutáciou jadrového génu kódujúceho mitochondriálny enzým polymerázu γ (POLG), ako je napr. Alpersov-Huttenlocherov syndróm, a u detí mladších ako dva roky, u ktorých je podozrenie, že majú poruchu súvisiacu s POLG (pozri časť 4.4)
- u pacientov so známymi poruchami močovínového cyklu (pozri časť 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Dievčatá, ženy vo fertilnom veku a gravidné ženy:

Program prevencie tehotenstva

Valproát má vysoký teratogénny potenciál a u detí vystavených účinku valproátu *in utero* je vysoké riziko vrodených malformácií a porúch vývoja nervového systému (pozri časť 4.6).

Valproát chrono Sandoz 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním je kontraindikovaný v nasledujúcich situáciách:

Liečba epilepsie

- počas tehotenstva, pokiaľ existuje iná vhodná alternatívna liečba (pozri časti 4.4 a 4.6).
- u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.3 and 4.6).

Liečba bipolárnej poruchy

- počas tehotenstva (pozri časti 4.3 a 4.6).
- u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.3 and 4.6).

Podmienky Programu prevencie tehotenstva:

Predpisujúci lekár sa musí uistiť, že

- v každom prípade je nutné vyhodnotiť individuálne okolnosti zapojením pacientky do diskusie s cieľom prediskutovať terapeutické možnosti a uistiť sa, že pacientka rozumie rizikám a opatreniam potrebným na minimalizáciu týchto rizík.
- u všetkých pacientiek bola vyhodnotená možnosť otehotnenia.
- pacientka rozumie rizikám vrodených malformácií a porúch vývoja nervového systému, vrátane závažnosti týchto rizík u detí vystavených účinku valproátu *in utero* a je si ich vedomá.
- pacientka rozumie nutnosti absolvovať tehotenský test pred začatím liečby a podľa potreby počas nej.
- pacientka absolvovala poradenstvo o metódach antikoncepcie a je schopná dodržiavať pokyny zaisťujúce efektívnu antikoncepciu (ďalšie informácie nájdete v podsekcii Antikoncepcia tohto upozornenia v rámčeku), bez prerušenia počas celej liečby valproátom.
- pacientka rozumie potrebe pravidelného (minimálne raz ročne) prehodnocovania liečby špecialistom skúseným v liečbe epilepsie alebo bipolárnej poruchy.
- pacientka rozumie potrebe skontaktovať sa so svojím lekárom, ihneď ako začne plánovať tehotenstvo, aby sa pred počatím a vysadením antikoncepcie zaistila včasná diskusia a prechod na alternatívne možnosti liečby.
- pacientka rozumie potrebe urgentne sa v prípade tehotenstva skontaktovať so svojím lekárom.
- pacientka dostala Informačnú príručku pre pacientku.
- pacientka potvrdila, že rozumie rizikám a potrebným opatreniam spojeným s užívaním valproátu (Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky).

Tieto podmienky sa vzťahujú aj na ženy, ktoré v súčasnosti nie sú sexuálne aktívne, pokiaľ lekár nemá presvedčivé dôkazy, že neexistuje riziko otehotnenia.

Dievčatá v detskom veku

- Predpisujúci lekár musí zaistiť, že rodičia/opatrovníci dievčat v detskom veku porozumeli nutnosti kontaktovať špecialistu ihneď ako sa u dievčaťa, užívajúceho valproát, vyskytne prvá menštruácia.
- Predpisujúci lekár sa musí uistiť, že rodičia/opatrovníci dievčat v detskom veku, u ktorých sa

vyskytla prvá menštruácia, boli poskytnuté úplné informácie o možných rizikách vrodených malformácií a porúch vývoja nervového systému, vrátane závažnosti týchto rizík u detí vystavených účinku valproátu *in utero*.

- U pacientiek, u ktorých sa vyskytla prvá menštruácia musí lekár každý rok prehodnotiť potrebu liečby valproátom a zvážiť alternatívne možnosti liečby. Ak je valproát jediná vhodná liečba, je potrebné prediskutovať použitie účinnej antikoncepcie a ďalšie podmienky Programu prevencie tehotenstva. Lekár má vynaložiť všetko úsilie, aby zmenil liečbu valproátom u pacientky na alternatívnu liečbu, predtým ako pacientka dosiahne dospelosť.

Tehotenský test

Pred začiatkom liečby valproátom musí byť vylúčené tehotenstvo. Liečba valproátom nesmie začať u žien vo fertílno m veku bez negatívneho výsledku tehotenského testu (tehotenský test z krvnej plazmy), potvrdeného zdravotníkom, aby sa vylúčilo neúmyselné použitie počas tehotenstva.

Antikoncepcia

Ženy vo fertílno m veku, ktorým je predpísaný valproát, musia užívať účinnú antikoncepciu bez prerušenia počas celej liečby valproátom. Takýmto pacientkám musí byť poskytnutá komplexná informácia o prevencii tehotenstva a poradenstvo v prípade, že pacientka neužíva účinnú antikoncepciu. Má sa použiť aspoň jedna účinná metóda antikoncepcie (najlepšie nezávislá od užívateľky, akými sú vnútromaternicové teliesko alebo implantát) alebo dve doplnkové formy antikoncepcie, vrátane bariérovej metódy. V každom prípade majú byť pri výbere antikoncepčnej metódy zohľadnené individuálne okolnosti, vrátane diskusie s pacientkou a jej zapojenia a dodržiavania zvolených opatrení. Pacientka musí dodržiavať všetky pokyny o efektívnej antikoncepcii aj v prípade amenorey.

Každoročné prehodnotenie liečby špecialistom

Špecialista má aspoň raz ročne zhodnotiť, či je valproát pre pacientku najvhodnejšou liečbou. Špecialista má s pacientkou prediskutovať Formulár na potvrdenie o pravidelno m informovaní pacientky na začiatku liečby a počas každoročnej prehliadky a uistiť sa, že pacientka porozumela jeho obsahu.

Plánovanie tehotenstva

Pokiaľ žena s epilepsiou plánuje otehotnieť, musí špecialista skúsený v liečbe epilepsie prehodnotiť liečbu valproátom a zvážiť alternatívne možnosti liečby. Má sa vynaložiť všetko úsilie na prechod na vhodnú alternatívnu liečbu pred počatím a vysadením antikoncepcie (pozri časť 4.6). Ak zmena liečby nie je možná, žena má dostať ďalšie poradenstvo týkajúce sa rizík valproátu pre nenarodené dieťa, ktoré jej dopomôže k informovanému rozhodnutiu o plánovaní rodiny.

Pokiaľ žena s bipolárnou poruchou plánuje otehotnieť, musí sa poradiť so špecialistom skúseným v liečbe bipolárnej poruchy a liečba valproátom má byť prerušená a podľa potreby nahradená alternatívnou liečbou v období pred počatím a pred vysadením antikoncepcie.

V prípade tehotenstva

Pokiaľ žena užívajúca valproát otehotnie, musí byť okamžite odoslaná k špecialistovi, aby bola prehodnotená liečba valproátom a zvážené alternatívne možnosti liečby. Pacientky vystavené účinku valproátu počas tehotenstva a ich partneri musia byť odoslaní k špecialistovi skúsenému v teratológii kvôli zhodnoteniu situácie a poradenstvu ohľadne exponovaného tehotenstva (pozri časť 4.6).

Lekárnik musí zaistiť, aby

- pri každom vydávaní valproátu bola pacientke poskytnutá Karta pre pacientku a pacientka rozumela jej obsahu
- pacientky boli upozornené, aby v prípade plánovania alebo podozrenia na tehotenstvo liečbu valproátom neprerušovali, ale okamžite kontaktovali špecialistu.

Edukačné materiály

V záujme pomoci zdravotníckym pracovníkom a pacientkám vyvarovať sa expozícii účinku valproátu počas tehotenstva, poskytuje držiteľ rozhodnutia o registrácii edukačné materiály, aby zdôraznil varovanie a poskytol návody ohľadne užívania valproátu u žien vo fertílno m veku a detaily Programu prevencie tehotenstva. Informačná príručka pre pacientku a Karta pre pacientku majú byť poskytnuté všetkým ženám vo fertílno m veku, ktoré užívajú valproát.

Formulár na potvrdenie o pravidelno m informovaní pacientky, musí byť použitý pri začiatku liečby a pri každoročno m špecialistom uskutočnenom prehodnocovaní liečby valproátom.

Lieky obsahujúce estrogén

Súbežné užívanie liekov obsahujúcich estrogén, vrátane hormonálnych kontraceptív obsahujúcich estrogén, by mohlo znížiť účinnosť valproátu (pozri časť 4.5). Predpisujúci lekári majú pri začatí alebo ukončení liečby liekmi obsahujúcimi estrogén sledovať klinickú odpoveď (kontrola záchvatov alebo kontrola nálady).

Na druhej strane valproát neznižuje účinnosť hormonálnych kontraceptív.

Hematológia

Trombocytopenia, aplastická anémia, agranulocytóza a pancytopenia sú spojené s valproátom a niekedy môžu byť závažné (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby a pred chirurgickým alebo dentálnym zákrokom a v prípade spontánnych hematómov alebo krvácania sa odporúča sledovať krvný obraz, vrátane počtu trombocytov, času zrážania a koagulačných testov.

Súbežné užívanie valproátu a kvetiapínu zvyšuje výskyt leukopénie.

Poškodenie kostnej drene

Pacienti s poškodením kostnej drene v minulosti musia byť pozorne sledovaní.

Hepatálna dysfunkcia

Po požití valproátu sodného boli hlásené zriedkavé prípady závažného poškodenia pečene, niekedy končiace fatálne.

U dojčiat a detí do troch rokov so závažnou epilepsiou a hlavne epilepsiou spojenou s mozgovými abnormalitami, mentálnou retardáciou, genetickými degeneratívnymi stavmi a/alebo diagnostikovanými metabolickými poruchami ako sú deficit karnitínu, deficit enzýmov cyklu močoviny a/alebo hepatálnou dysfunkciou v anamnéze je zvýšené riziko hepatotoxicity, obzvlášť v priebehu prvých 6 mesiacov liečby. U detí starších ako 3 roky toto riziko klesá s vekom. Riziko hepatotoxicity je vyššie pri kombinovanej liečbe s inými antiepileptikami, najmä u veľmi malých detí.

U detí mladších ako 3 roky sa neodporúča súbežné používanie salicylátov z dôvodu možnej hepatotoxicity.

Po zvážení predpisania Valproátu chrono Sandoz sa u detí mladších ako 3 roky odporúča monoterapia. Pred začatím liečby sa však musia u týchto pacientov zhodnotiť možné prínosy oproti riziku poškodenia pečene a pankreatitídy.

Klinické príznaky

Pre včasnú diagnózu sú najdôležitejšie klinické príznaky. Všeobecne musí byť pozornosť venovaná nasledujúcim poruchám, ktoré môžu predchádzať žltacke:

- nešpecifické príznaky ako sú asténia, anorexia, apatia, somnolencia, niekedy sprevádzaná opakovaným vracaním a bolesťou brucha
- recidíva alebo exacerbácia kŕčov
- predĺženie času krvácania

Taktiež je vhodné upozorniť pacientov alebo ich rodičov na tieto príznaky a poučiť ich, že keď sa objavia, majú o nich informovať svojho lekára.

Sledovanie funkcie pečene z dôvodu hepatotoxicity

Pred začatím liečby a potom pravidelne v priebehu prvých 6 mesiacov sa musí sledovať funkcia pečene. Predovšetkým abnormálne vysoký tromboplastínový čas je dôležitý, čo je prejavom poruchy syntézy proteínov. V prípadoch závažných zmien vo funkčných pečeňových testoch (transaminázy a/alebo bilirubínu a/alebo faktorov koagulácie fibrinogénu) sa musí liečba ukončiť. Preventívne, súbežné použitie salicylátov (ak sa používajú) musí byť taktiež ukončené, keďže hepatotoxicita spôsobená kyselinou valproovou môže byť výrazne podobná Reyeovmu syndrómu.

Tak ako pri väčšine antiepileptík, na začiatku liečby sa môže ojedinele vyskytnúť prechodné zvýšenie transamináz bez klinických príznakov.

Ak k tomu dôjde, odporúčajú sa dôkladné laboratórne vyšetrenia (vrátane stanovenia protrombínového času); môže sa zväziť úprava dávky a v prípade potreby sa musia vyšetrenia opakovať.

Pankreatitída

Vo veľmi zriedkavých prípadoch bola hlásená závažná pankreatitída, ktorá môže byť fatálna. Ohrozené sú najmä malé deti. Toto riziko klesá s vekom. V kombinácii s inými antiepileptikami môžu byť rizikovými faktormi silné záchvaty, neurologické abnormality. Zlyhanie pečene v kombinácii s pankreatitídou zvyšuje riziko fatálneho konca.

Pacienti s akútnymi bolesťami brucha počas liečby s kyselinou valproovou majú byť preto ihneď vyšetrení a v prípade pankreatitídy sa musí liečba valproátom sodným ukončiť.

Okamžité ukončenie liečby sa musí zväziť, ak sa objaví niektorý z nasledujúcich príznakov:

neobjasnené zhoršenie stavu, klinické známky poškodenia pečene a/alebo pankreasu, poruchy zrážania krvi, viac ako dvoj- až trojnásobné zvýšenie hladín AST alebo ALT aj bez klinických známk (pri súbežnom užívaní iných liekov sa má zväziť možná indukcia hepatálnych enzýmov), stredne závažné (1- až 1,5-násobné) zvýšenie AST alebo ALT sprevádzané akútnou infekciou s horúčkou, výrazné zmeny v hodnotách krvnej zrážanlivosti, výskyt nežiaducich účinkov nezávislých od dávky.

Hyperamonémia s neurologickými príznakmi

Ak existuje podozrenie na enzýmové poruchy v cykle močoviny, pred začatím liečby sa musia vykonať metabolické vyšetrenia z dôvodu rizika hyperamonémie spôsobenej podávaním kyseliny valproovej (pozri časť 4.3).

U pacientov užívajúcich kyselinu valproovú, u ktorých sa rozvinie hyperamonémia, sa majú zväziť poruchy v cykle močoviny.

Ak sa musí užívanie kyseliny valproovej náhle ukončiť z dôvodu príznakov toxicity, ako sú zvýšený výskyt apatie, somnolencie, vracania, hypotenzie a zvýšenie počtu záchvatov, liek sa musí vysadzovať postupne, kým nie je podávaná primeraná dávka iného antiepileptika.

Pacienti so známym mitochondriálnym ochorením alebo s podozrením na mitochondriálne ochorenie

Valproát môže vyvolať alebo zhoršiť klinické prejavy základných mitochondriálnych ochorení zapríčinených mutáciami mitochondriálnej DNA, ako aj jadrového génu kódujúceho POLG. Konkrétne bolo hlásené akútne zlyhávanie pečene indukované valproátom a úmrtia súvisiace s pečeňou vo vyššej miere u pacientov s dedičnými neurometabolickými príznakmi zapríčinenými mutáciami génu pre mitochondriálny enzým polymerázu γ (POLG), ako je napr. Alpersov-Huttenlocherov syndróm. U pacientov s rodinnou anamnézou alebo príznakmi naznačujúcimi poruchu súvisiacu s POLG vrátane nevysvetlenej encefalopatie, ale bez obmedzenia na ňu, refraktérnej epilepsie (fokálnej, myoklonickej), status epilepticus pri prezentácii, oneskoreného vývinu, psychomotorickej regresie, axónovej sensorimotorickej neuropatie, myopatie, cerebelárnej ataxie,

oftalmoplégie alebo komplikovanej migrény s okcipitálnou aurou prichádza do úvahy podozrenie na poruchy súvisiace s POLG. V súlade so súčasnou klinickou praxou sa musí vykonať testovanie mutácie POLG na diagnostické vyhodnotenie takýchto porúch (pozri časť 4.3).

Zhoršenie záchvatov

Úvod s antiepileptikom môže v zriedkavých prípadoch viesť k zhoršeniu záchvatov alebo k nástupu nových typov záchvatov. Pacienti majú byť upozornení, aby okamžite kontaktovali svojho lekára v prípade zhoršenia záchvatov (pozri časť 4.8).

Vyvolanie záchvatov

Valproát nezvyšuje rozvoj tonicko-klonických alebo parciálne komplexných záchvatov, čo je dôležitým faktorom u pacientov s absenciami.

Astaticko-myoklonické záchvaty môžu byť vyvolané, i keď zriedkavo.

Lieková interakcia s karbapenémami

Súbežné užívanie kyseliny valproovej/valproátu sodného a karbapenémov sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Poruchy funkcie obličiek:

Použitie valproátu môže viesť k falošným pozitívnym reakciám pri aplikácii bežnej nitroprusidovej metódy na stanovenie ketónov v moči.

Prírastok telesnej hmotnosti

Pacienti majú byť upozornení na možný prírastok telesnej hmotnosti na začiatku liečby, a aby sa obmedzil tento účinok na minimum, musia sa prijať nevyhnutné opatrenia (pozri časť 4.8). Keďže ide o rizikový faktor vzniku syndrómu polycystických ovárií, prírastok telesnej hmotnosti musí byť pozorne sledovaný.

Pacienti so systémovým lupus erytematosus

Kyselina valproová môže tiež zriedkavo vyvolať systémový lupus erytematosus alebo spôsobiť jeho opätovné prepuknutie. Z tohto dôvodu musí byť u pacientov so systémovým lupus erytematosus zvážený prínos Valproátu chrono Sandoz oproti možným rizikám.

Riziko suicidálnych myšlienok a správania

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Meta-analýza randomizovaných placebo kontrolovaných štúdií antiepileptikami ukázala malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyklučujú možnosť zvýšeného rizika u valproátu.

Pacientov je preto potrebné sledovať na príznaky suicidálnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok alebo správania.

Iné

Kombinácia lamotrigínu a kyseliny valproovej spôsobuje zvýšené riziko (závažných) kožných reakcií, najmä u detí.

Nedostatok karnitín palmitoyltransferázy (CPT) typu II

Pacienti s nedostatkom karnitínu palmitoyltransferázy (CPT) typu II majú byť upozornení na väčšie riziko rabdomyolýzy pri užívaní valproátu

Alkohol

Prijem alkoholu počas liečby valproátom sa neodporúča.

Každá 500 mg tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 2,14 mmol (49,2 mg) sodíka. To zodpovedá približne 2,5 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Maximálna denná dávka 60 mg/kg/deň valproátu zodpovedá približne 22 % WHO odporúčaného denného príjmu sodíka pre 75 kg pacienta. 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sa považujú za tablety s vysokým obsahom sodíka. To je potrebné zvážiť pri predpisovaní lieku pacientom, ktorí majú diétu s obmedzením sodíka.

Poznámka:

Matrica tabliet Valproátu chrono Sandoz sa môže objaviť v stolici.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinky Valproátu chrono Sandoz na iné lieky

Antipsychotiká, inhibitory MAO, antidepresíva a benzodiazepíny

Kyselina valproová môže zosilňovať účinok iných psychotropných látok ako sú antipsychotiká, inhibitory MAO, antidepresíva a benzodiazepíny. Preto sa odporúča klinické sledovanie. V prípade potreby sa musí upraviť dávka týchto liekov.

Fenobarbital

Kyselina valproová zvyšuje koncentrácie fenobarbitalu v plazme (v dôsledku inhibície hepatálneho katabolizmu), čo môže viesť k vzniku útlmu, najmä u detí. Preto sa počas prvých 15 dní súbežnej liečby odporúča klinické sledovanie a ak dôjde k útlmu, dávka fenobarbitalu sa musí okamžite znížiť. V prípade potreby sa musia stanoviť koncentrácie fenobarbitalu v plazme.

Primidón

Kyselina valproová zvyšuje koncentrácie primidónu v plazme a tým súčasne zosilňuje jeho nežiaduce účinky (ako je útlm). Tieto účinky vymiznú postupne pri dlhodobej liečbe. Klinické sledovanie sa odporúča najmä na začiatku súbežnej liečby. V prípade potreby musí byť upravená dávka.

Fenytoín

Kyselina valproová znižuje celkovú koncentráciu fenytoínu v plazme. Okrem toho, kyselina valproová zvyšuje hladinu voľnej formy fenytoínu, čím dochádza k možným príznakom predávkovania (kyselina valproová vytláča fenytoín z miest jeho väzby na proteíny v plazme a znižuje jeho hepatálny katabolizmus). Preto sa odporúča klinické sledovanie; ak sa zisťujú hladiny fenytoínu v plazme, má sa tiež hodnotiť jeho voľná forma.

Karbamazepín

Pri súbežnom podávaní valproátu s karbamazepínom bola hlásená klinická toxicita. Kyselina valproová môže zosilňovať toxický účinok karbamazepínu. Klinické sledovanie sa odporúča najmä na začiatku súbežnej liečby. V prípade potreby sa musí upraviť dávka.

Lamotrigín

Valproát znižuje metabolizmus lamotrigínu a zvyšuje stredný polčas lamotrigínu takmer dvojnásobne. Táto interakcia môže viesť k zvýšeniu toxicity lamotrigínu, najmä závažných kožných vyrážok. Preto sa odporúča klinické monitorovanie a dávka sa má upraviť (v prípade potreby znížiť dávku lamotrigínu).

Felbamát

Kyselina valproová môže znížiť priemerný klírens o 16 % až 21 %.

Zidovudín

Kyselina valproová môže zvyšovať koncentrácie zidovudínu v plazme, čo vedie k toxicite. Môže byť potrebné zníženie dávky zidovudínu.

Lítium:

V interakčnej štúdii *in-vivo* neboli pozorované žiadne významné interakcie medzi lítiom a kyselinou valproovou.

Kvetiapín (CYP2C9 substrát):

V interakčnej štúdii *in-vivo* neboli pozorované žiadne významné farmakokinetické interakcie medzi kvetiapiénom a kyselinou valproovou.

Bupropión (2B6 substrát):

Štúdia na 5 pacientoch ukázala, že AUC aktívneho metabolitu bupropiónu sa takmer zdvojnásobil, keď bol valproát súbežne podávaný s bupropiónom. Zvýšenie hladín valproátu o takmer 30 % sa pozorovalo u jedného pacienta.

Olanzapín:

V retrospektívnej štúdii u detí, ktoré súbežne užívali kyselinu valproovú, olanzapín alebo obidve liečivá, kombinácia zdanlivo zvyšovala hepatotoxicitu (pozri časť 4.4). Valproát znižoval koncentrácie olanzapínu u dospelých (asi o 50 %), čo môže súvisieť s návratom psychózy. Mechanizmus za touto interakciou zostáva neznámy.

Rufinamid:

Kyselina valproová môže viesť k zvýšeniu plazmatických hladín rufinamidu. Toto zvýšenie závisí od koncentrácie kyseliny valproovej. Opatrnosť je potrebná najmä u detí, pretože tento účinok je u tejto populácie silnejší.

Propofol:

Kyselina valproová môže zvýšiť plazmatickú hladinu propofolu. V klinických štúdiách bola potreba propofolu vo všeobecnej anestézii u pacientov liečených kyselinou valproovou približne o 25-35 % nižšia v porovnaní s pacientmi, ktorí neužívali kyselinu valproovú. Pri súbežnom podávaní s kyselinou valproovou je potrebné zvážiť zníženie dávky propofolu.

Nimodipín:

U pacientov liečených súbežne nimodipínom a kyselinou valproovou môže byť expozícia nimodipínu zvýšená až na 50 %. V prípade hypotenzie sa má dávka nimodipínu zodpovedajúcim spôsobom znížiť.

Účinky iných liekov na kyselinu valproovú

Antiepileptiká indukujúce enzýmy (vrátane fenytoínu, fenobarbitalu, karbamazepínu) znižujú koncentrácie kyseliny valproovej v sére. V prípade kombinovanej liečby majú byť upravené dávky na základe ich hladín v krvi.

Avšak kombinácia felbamátu a valproátu znižuje klírens kyseliny valproovej o 22 % až 50 % a v dôsledku toho sa zvyšuje plazmatická koncentrácia kyseliny valproovej. Dávka kyseliny valproovej sa má sledovať.

Hladiny metabolitov kyseliny valproovej sa môžu zvýšiť v prípade súbežného užívania fenytoínu alebo fenobarbitalu. Pacienti liečení týmito dvoma liekmi majú byť preto starostlivo sledovaní pre prejavy a príznaky hyperamonémie.

Meflochín:

Meflochín urýchľuje metabolizmus kyseliny valproovej a má konvulzívny účinok. To môže viesť v prípade kombinovanej liečby k vzniku epileptických záchvatov.

Inhibitory pečenejých enzýmov:

Sérové koncentrácie kyseliny valproovej môžu byť zvýšené v dôsledku súbežného užívania liekov inhibujúcich pečenejých enzýmy ako sú cimetidín alebo erytromycín.

Karbapenémové látky:

Pri súbežnom podávaní kyseliny valproovej a karbapenémov bolo pozorované zníženie hladín kyseliny valproovej v krvi (napr. meropenému, panipenému a imipénu). Výsledkom bol 60-100 % pokles hladín kyseliny valproovej v priebehu približne dvoch dní. Kvôli rýchlemu poklesu hladín a jeho rozsahu sa súbežné podávanie karbapenémov u pacientov stabilizovaných liečbou s kyselinou valproovou nepovažuje za zvládnuteľné a neodporúča sa u pacientov stabilizovaných liečbou kyselinou valproovou (pozri časť 4.4).

Rifampicín:

Rifampicín môže znížiť krvnú hladinu kyseliny valproovej, čím sa znižuje terapeutický účinok kyseliny valproovej. Úprava dávky kyseliny valproovej môže byť potrebná, ak sa užíva súbežne s rifampicínom.

Inhibitory proteázy:

Súbežné užívanie inhibítorov proteázy, ako je lopinavir a ritonavir, znižuje plazmatické hladiny valproátu.

Cholestyramín

Súbežné užívanie cholestyramínu môže viesť k zníženiu plazmatickej hladiny valproátu.

Lieky obsahujúce estrogén, vrátane hormonálnych kontraceptív obsahujúcich estrogén

Estrogény indukujú izoformy UDP-glukuronozyltransferázy (UGT), ktoré sa podieľajú na glukuronidácii valproátu. Môžu zvýšiť klírens valproátu, čo by mohlo spôsobiť zníženie sérovej koncentrácie valproátu a potenciálne zníženie účinnosti valproátu (pozri časť 4.4).

Zvážte monitorovanie sérovej koncentrácie valproátu.

Naproti tomu valproát nemá enzýmy indukujúci účinok, čo vedie k tomu, že valproát neznižuje účinnosť estroprogestatívnych látok u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu.

Ďalšie interakcie

Súbežné užívanie kyseliny valproovej a topiramátu alebo acetazolamidu bolo spojené s encefalopatiou a/alebo hyperamonémiou. Pacienti, ktorí dostávajú oba lieky musia byť preto starostlivo sledovaní pre prejavy a príznaky hyperamonemickej encefalopatie.

Antagonisti vitamínu K

Pri súbežnom podávaní antagonistu vitamínu K sa má protrombínový čas pozorne sledovať (zvýšený účinok). Kyselina valproová môže tiež zvýšiť účinok kyseliny acetylsalicylovej.

Látky silno sa viažuce na proteíny

Súbežné užívanie liekov s valproátom a na proteín silno sa viažucimi liekmi (ako je kyselina acetylsalicylová) môže zvýšiť hladiny sérového množstva neviazaného valproátu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Valproát je kontraindikovaný na liečbu bipolárnej poruchy počas tehotenstva. Valproát je kontraindikovaný na liečbu epilepsie počas tehotenstva, pokiaľ existuje iná alternatívna liečba epilepsie. Valproát je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časť 4.3 a 4.4).

Gravidita

Teratogenita a účinky na vývoj

Riziko spojené s užívaním valproátu

Užívanie valproátu samotného alebo v kombinácii s inými liekmi je často spojené s poruchami u detí po narodení. Dostupné údaje naznačujú, že pri antiepileptickej polyterapii s valproátom je vyššie riziko výskytu kongenitálnych malformácií ako pri užívaní valproátu samotného.

Ukázalo sa, že valproát prechádza placentárnou bariérou u živočíšnych druhov aj u ľudí (pozri časť 5.2).

Kongenitálne malformácie

Údaje získané z metaanalýzy (vrátane registrov a kohortových štúdií) ukázali, že 10,73 % detí matiek s epilepsiou, ktoré užívali v priebehu gravidity valproát samotný, majú vrodené poruchy (95 % CI: 8,16 - 13,29). Jedná sa o vyššie riziko závažných malformácií ako u bežnej populácie, u ktorej sa toto riziko pohybuje okolo 2-3 %. Riziko je závislé od dávky, avšak nie je možné stanoviť prahovú dávku, pod ktorou by žiadne riziko neexistovalo.

Dostupné údaje ukazujú zvýšený výskyt menej závažných aj ťažkých malformácií. Medzi najčastejšie typy malformácií patria poruchy neurálnej trubice, dysmorfizmus tváre, rázštep pery a podnebia, kraniostenóza, poruchy srdca, obličiek a urogenitálneho traktu, poruchy končatín (vrátane bilaterálnej aplázie rádia) a viacpočetné anomálie zahŕňajúce rôzne telesné systémy.

Expozícia valproátu *in utero* môže spôsobiť poruchy sluchu alebo stratu sluchu spôsobenú malformáciami uší a nosa (sekundárny účinok) a/alebo priamou toxicitou na funkciu sluchu. Prípady preukázali unilaterálnu a bilaterálnu stratu sluchu alebo problémy so sluchom. Výsledky neboli vo všetkých prípadoch hlásené. Vo väčšine nahlásených výsledkov nedošlo k náprave.

Vývinové poruchy

Údaje naznačujú, že expozícia valproátu *in utero* môže mať nežiaduce účinky na duševný a fyzický vývin exponovaných detí. Zdá sa, že riziko je závislé od dávky, avšak na základe dostupných údajov nemožno stanoviť prahovú dávku, pod ktorou riziko nehrozí. Presné gestačné obdobie tohto rizika je nejasné a možnosť rizika v priebehu celej gravidity nemožno vylúčiť.

Štúdie u detí predškolského veku vystavených valproátu *in utero* ukazujú, že až 30-40 % vykazuje oneskorenie v ranom vývine, ako napr. rozprávanie a neskôr chôdza, znížené intelektuálne schopnosti, slabé jazykové zručnosti (rozprávanie a porozumenie) a problémy s pamäťou.

Inteligentný kvocient (IQ) meraný u detí v školskom veku (6 rokov), ktoré boli vystavené valproátu *in utero*, bol v priemere o 7-10 bodov nižší ako u detí, ktoré boli vystavené iným antiepileptikám. Hoci pôsobenie ďalších faktorov nemožno vylúčiť, existujú dôkazy, že riziko mentálnej poruchy u detí vystavených valproátu môže byť nezávislé na materskom IQ.

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o dlhodobých výsledkoch.

Dostupné údaje naznačujú, že deti vystavené valproátu *in utero* majú zvýšené riziko porúch autistického spektra (približne trojnásobne) a detského autizmu (približne päťnásobne) v porovnaní s neexponovanou populáciou zahrnutou v štúdiu.

Obmedzené údaje naznačujú, že u detí vystavených valproátu *in utero* sa môžu s väčšou pravdepodobnosťou vyvinúť príznaky poruchy pozornosti/hyperaktivity (ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disorder) (približne 1,5 – násobok) v porovnaní s neexponovanou populáciou zahrnutou v štúdiu.

Dievčatá a ženy vo fertilnom veku

Lieky obsahujúce estrogén

Lieky obsahujúce estrogén, vrátane hormonálnych kontraceptív obsahujúcich estrogén, môžu zvýšiť klírens valproátu. To môže spôsobiť zníženie sérovej koncentrácie valproátu a potenciálne zníženie účinnosti valproátu (pozri časti 4.4 a 4.5).

Pokiaľ žena plánuje tehotenstvo

Pokiaľ žena s epilepsiou plánuje otehotnieť, musí špecialista skúsený v liečbe epilepsie prehodnotiť liečbu valproátom a zvážiť alternatívne možnosti liečby. Má sa vynaložiť všetko úsilie na prechod na vhodnú alternatívnu liečbu pred počatím a vysadením antikoncepcie (pozri časť 4.6). Ak nie je zmena liečby možná, má žena dostať ďalšie poradenstvo týkajúce sa rizík valproátu pre nenarodené dieťa, ktoré jej dopomôže k informovanému rozhodnutiu o plánovaní rodiny.

Pokiaľ žena s bipolárnou poruchou plánuje otehotnieť, musí sa poradiť so špecialistom skúseným v liečbe bipolárnej poruchy a liečba valproátom má byť prerušená a podľa potreby nahradená alternatívnou liečbou v období pred počatím a pred vysadením antikoncepcie.

Tehotné ženy

Valproát je kontraindikovaný na liečbu bipolárnej poruchy počas tehotenstva. Valproát je kontraindikovaný na liečbu epilepsie počas tehotenstva, pokiaľ existuje vhodná alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.4).

Ak pacientka užívajúca valproát otehotnie, musí byť okamžite odoslaná k lekárovi, ktorý zváži alternatívne možnosti liečby. Počas tehotenstva môžu materské tonicko-klonické záchvaty a status epilepticus s hypoxiou predstavovať veľké riziko úmrtia pre matku a nenarodené dieťa.

Pokiaľ tehotná žena, napriek známym rizikám valproátu počas tehotenstva a po dôkladnom zvážení alternatívnej liečby, musí za výnimočných okolností valproát užívať, odporúča sa:

- užívať najnižšiu účinnú dávku a rozdeliť dennú dávku do niekoľkých malých dávok užívaných v priebehu dňa. Použitie liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním môže byť výhodnejšie ako iné liekové formy, aby sa zabránilo vysokým vrcholovým plazmatickým koncentráciám (pozri časť 4.2)

Všetky pacientky, ktoré boli vystavené účinku valproátu počas tehotenstva a taktiež ich partneri musia byť odoslaní k špecialistovi skúsenému v teratológii kvôli zhodnoteniu situácie a poradenstvu ohľadne exponovaného tehotenstva. Musí sa uskutočniť špecializované prenatálne monitorovanie, aby sa zaistil možný výskyt defektov neurálnej trubice alebo iných malformácií. Podávanie kyseliny listovej pred otehotnením môže znížiť riziko defektov neurálnej trubice, ktoré sa môžu vyskytnúť u všetkých tehotenstiev. Dostupné údaje však nenaznačujú, že je podávanie kyseliny listovej prevenciou výskytu vrodených porúch alebo malformácií spôsobených valproátom.

Riziko u novorodencov

- U novorodencov, ktorých matky užívali valproát počas gravidity, boli hlásené s frekvenciou výskytu veľmi zriedkavo prípady hemoragického syndrómu. Tento hemoragický syndróm súvisí s trombocytopéniou, hypofibrinogéniou a/alebo znížením ďalších koagulačných faktorov. Taktiež bola hlásená afibrinogénia, ktorá môže byť fatálna. Avšak tento syndróm je potrebné odlišiť od poklesu faktorov vitamínu K vyvolaných fenobarbitalom a enzymatickými induktormi. Preto sa musí u novorodencov vyšetriť počet krvných doštičiek, hladina fibronogénu v plazme, koagulačné faktory a urobiť koagulačné testy.
- U novorodencov, ktorých matky užívali valproát počas tretieho trimestra gravidity, boli hlásené prípady hypoglykémie.

- U novorodencov, ktorých matky užívali valproát počas gravidity, boli hlásené prípady hypotyreózy.
- U novorodencov, ktorých matky užívali valproát počas tretieho trimestra gravidity, sa môže vyskytnúť syndróm z vysadenia (ako je najmä nepokoj, podráždenosť, nadmerná vzrušivosť, nervozita, hyperkinéza, tonické poruchy, tras, kŕče a poruchy kŕmenia).

Dojčenie

Valproát sa vylučuje do materského mlieka s koncentráciou v rozmedzí od 1 % do 10 % hladiny v sére matky. U kojených novorodencov/dojčiat liečených žien boli hlásené hematologické poruchy (pozri časť 4.8).

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušit' liečbu Valproátom chrono Sandoz 500 mg tabletami s predĺženým uvoľňovaním sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa oproti prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

U žien užívajúcich valproát boli hlásené amenorea, polycystické vaječníky a zvýšené hladiny testosterónu (pozri časť 4.8). Podávanie valproátu môže taktiež narušiť fertilitu mužov (pozri časť 4.8). Kazuistiky ukazujú, že poruchy fertility sú po ukončení liečby reverzibilné.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Valproát chrono Sandoz má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Z pohľadu profilu nežiaducich účinkov (vertigo, únava a somnolencia) sa dá očakávať negatívny vplyv. Toto sa musí vziať do úvahy pri vedení vozidiel a obsluhu strojov.

Epilepsia samotná je tiež dôvodom na opatrnosť ohľadne vykonávania týchto aktivít, najmä ak niekto nebol dlhší čas bez záchvatov.

Kombinovaná liečba, zahŕňajúca aj použitie benzodiazepínov, môže tento účinok zosilniť (pozri časť 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Na začiatku liečby sa často vyskytujú gastrointestinálne poruchy (nauzea, gastralgia, hnačka), ale obvykle vymiznú po niekoľkých dňoch bez toho, aby bolo potrebné prerušiť liečbu. Tieto ťažkosti je zvyčajne možné zmierniť užívaním Valproátu chrono Sandoz s jedlom alebo po jedle.

Nežiaduce účinky sú zoradené podľa frekvencie výskytu, ktorá je definovaná nasledovne:

Veľmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

Veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$)

Neznáme (častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov)

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Zriedkavé

Myelodysplastický syndróm.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté

Anémia, trombocytopenia (riziko je dávkovo závislé a pomerne častejšie u žien a starších ľudí).

Menej časté

Leukopénia, Pancytopenia.

Zriedkavé

Nedostatok faktora VIII, poškodenie funkcie kostnej drene vrátane čistej aplázie erytrocytov a agranulocytózy, makrocytická anémia, makrocytóza.

Neznáme

Lymfocytóza, predĺžený čas krvácania*.

* v dôsledku zhoršenej agregácie krvných doštičiek a/alebo trombocytópatie nedostatkom faktora VIII /Von Willebrandovho faktora.

Poruchy imunitného systému

Časté

Hypersenzitivita.

Zriedkavé

Systémový lupus erytematosus.

Poruchy endokrinného systému

Menej časté

Syndróm neprimeranej sekrécie ADH (SIADH), hyperandrogenizmus (hirsutizmus, virilizmus, akné, mužská alopecia a/alebo zvýšené androgény).

Zriedkavé

Hypotyroidizmus.

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté

Hyponatrémia (pozri časť 4.4)*, obezita.

Zriedkavé

Hyperamonémia

* Hyperamonémia bez príznakov alebo zhoršenej funkcia pečene. Zastavenie liečby potom nie je potrebné. Bola tiež hlásená hyperamonémia spojená s neurologickými príznakmi. V takom prípade je potrebné zvážiť ďalšie vyšetrenie.

Psychiatrické poruchy

Časté

Stav zmätenosti, agresivita*, agitácia*, poruchy pozornosti*, halucinácie.

Zriedkavé

Neprimerané správanie*, psychomotorická hyperaktivita*, porucha učenia*.

*najmä u detí.

Poruchy nervového systému

Veľmi časté

Tremor.

Časté

Závrat, extra-pyramídové poruchy, ktoré nemusia byť reverzibilné, kŕče (pozri časť 4.4), somnolencia, stupor*, porucha pamäti, bolesť hlavy, nystagmus.

Menej časté

Letargia*, kóma*, encefalopatia*, zhoršenie záchvatov (pozri časť 4.4), reverzibilný parkinsonizmus, ataxia, parestézia.

Zriedkavé

Reverzibilná demencia spojená s reverzibilnou cerebrálnou atrofiou, kognitívna porucha.

Neznáme

Apatia (v prípade kombinovanej liečby s inými antiepileptikami), sedácia.

Diplopia

* Menej časté vedie k prechodnej kóme (encefalopatia). Jedná sa o niekoľko ojedinelých prípadov alebo prípadov, ktoré boli spojené s nárastom výskytu záchvatov počas liečby. Príznaky sa znížili po ukončení liečby alebo po znížení dávky. Väčšina z týchto prípadov sa vyskytla v kombinovanej terapii (najmä s fenobarbitalom alebo topiramátom) alebo po náhlej úprave dávky.

Poruchy ucha a labyrintu

Časté

Strata sluchu (reverzibilná a ireverzibilná).

Poruchy ciev

Časté

Hemorágia.

Menej časté

Kožná vaskulitída

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté

Pleurálna efúzia.

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté

Nauzea*.

Časté

Bolesť v hornej časti brucha, hnačka, vracanie*, ohorenie ďasien (hlavne* - gingiválna hyperplázia), Stomatitída

Menej časté

Pankreatitída (niekedy smrteľná, pozri časť 4.4), hypersalivácia.

Neznáme

Gastro-intestinálne poruchy*, zápcha, zvýšený alebo znížený apetít.

*Tieto sú zvyčajne prechodné a vyskytujú sa na začiatku liečby.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté

Poškodenie pečene (pozri časť 4.4).

Zriedkavé

Porfýria.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté

Alopécia, poruchy nechtu a nechtového lôžka.

Menej časté

Angioedém, vyrážka, porucha vlasov (vrátane neprimeranej štruktúry vlasov, zmeny farby vlasov, neprimeraného rastu vlasov).

Zriedkavé

Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS), multiformný erytém, Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Boli hlásené prípady zníženej hustoty minerálnych kostí, osteopénie, osteoporózy a zlomenín u pacientov, ktorí podstupovali dlhodobú liečbu valproátom sodným. Mechanizmus účinku kostného metabolizmu nie je známy.

Zriedkavé

Rabdomyolýza (pozri časť 4.4).

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté

Inkontinencia moču.

Menej časté

Zlyhanie obličiek.

Zriedkavé

Enuréza, Fanconioho syndróm, tubulo-intersticiálna nefritída.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Časté

Dysmenorea, nepravidelná menštruácia.

Menej časté

Amenorea.

Zriedkavé

Mužská neplodnosť, polycystické vaječníky.

Veľmi zriedkavé

Gynekomastia.

Vrodené, familiárne a genetické poruchy

Vrodené malformácie a vývinové poruchy (pozri časť 4.4 a časť 4.6).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Menej časté

Periférny edém, hypotermia.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia

Časté

Zvýšená alebo znížená hmotnosť*.

Zriedkavé

Znížené koagulačné faktory (najmenej jeden), abnormálne výsledky koagulačných testov (ako je protrombínový čas (pozri časť 4.4), predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastín, predĺžený trombínový čas, zvýšená hodnota INR) (pozri časti 4.4 a 4.6).

* zvýšenie hmotnosti musí byť presne sledované, pretože je rizikovým faktorom syndrómu polycystických ovárií (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil valproátu v pediatrickej populácii je porovnateľný s dospelými, ale niektoré nežiaduce reakcie sú závažnejšie alebo sú pozorované hlavne v pediatrickej populácii. Osobitné riziko závažného poškodenia pečene je u dojčiat a malých detí, najmä vo veku do 3 rokov. U malých detí je taktiež osobitné riziko pankreatitídy. Tieto riziká klesajú s pribúdajúcim vekom (pozri časť 4.4). Psychické poruchy ako agresivita, agitácia, poruchy pozornosti, poruchy správania, psychomotorická hyperaktivita a poruchy učenia sú pozorované hlavne v pediatrickej populácii.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Klinické príznaky akútneho, masívneho predávkovania (t.j. plazmatické koncentrácie 10 až 20-násobne presiahli terapeutické koncentrácie) sa zvyčajne prejavujú kómou s muskulárnou hypotóniou, hyporeflexiou, miózou, narušenou dýchacou funkciou, metabolickou acidózou,

hypotenziou a obehových kolapsom/šokom. Príznaky však môžu byť rôzne a záchvaty boli hlásené v prípadoch veľmi vysokých plazmatických hladín.

V niektorých prípadoch bolo masívne predávkovanie smrteľné.

Sodík vo valproáte môže v prípade predávkovania viesť k hypernatrémii.

U detí aj dospelých spôsobili vysoké sérové koncentrácie abnormálne neurologické poruchy ako sú zvýšenie tendencie k záchvatom a zmeny v správaní.

Liečba

Liečba intoxikácie pomocou celkovej podpornej liečby, zaistenie adekvátnej diurézy. Keďže je absorpcia po predávkovaní celkovo nižšia, aj dlhší čas po požití (6-12 hodín) môže byť užitočný výplach žalúdka. Je potrebné dávať pozor, aby sa predišlo aspirácii, v niektorých prípadoch môže byť potrebná intubácia a bronchiálna hygiena.

V závažných prípadoch sa môže použiť hemodialýza alebo hemoperfúzia.

V niektorých prípadoch bol úspešne použitý naloxón.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, ATC kód: N03A G01

Kyselina valproová, podobne ako jej soľ valproát sodný, je antiepileptikum.

Mechanizmus pôsobenia nie je doposiaľ úplne pochopený.

Na základe štúdií na zvieratách, sa vo veľkej miere predpokladá, že časť účinku sa môže prisudzovať zvýšeniu hladín neurotransmisnej gamma aminobutyrovej kyseliny (GABA) v mozgu a možočku ako dôsledok inhibície jej metabolizmu. Je možné, že GABA receptor je vtedy ovplyvnený. Terapeutický účinok sa prejaví niekoľko dní až týždňov po začatí liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Kyselina valproová sa dobre absorbuje z obsahu čriev. Biologická dostupnosť je po perorálnom podaní takmer 100 %. Maximálne hladiny v krvi sú dosiahnuté 12 hodín (rozpätie 3-24 hod) po perorálnom podaní.

Po perorálnom podaní sa rovnovážne koncentrácie v plazme dosiahnu v priebehu 3 až 4 dní.

Plazmatický biologický polčas u dospelých je 10-15 hodín. Je výrazne kratší u detí: 6-10 hodín.

Distribúcia

Väzba na plazmatické proteíny je 80-95 %. Pri plazmatickej koncentrácii vyššej ako 100 mg/ml sa zvyšuje podiel voľnej frakcie. Existujú veľké interindividuálne rozdiely v plazmatických hladinách v závislosti od podanej dávky. Interindividuálne rozdiely v priebehu 24 hodín sú taktiež veľké.

Distribučný objem je obmedzený do krvi s rýchlou výmenou do extracelulárnej tekutiny.

Koncentrácia kyseliny valproovej v cerebrospinálnom moku je v podstate rovnaká ako koncentrácia voľnej kyseliny valproovej v plazme.

Prechod placentou (pozri časť 4.6)

Valproát prechádza cez placentárnu bariéru u zvierat a u ľudí

- U zvierat prechádza valproát placentou do podobnej miery ako u ľudí.

- U ľudí, bola koncentrácia valproátu v pupočnej šnúre u novorodencov pri pôrode hodnotená v niekoľkých publikáciách. Koncentrácia valproátu v sére pupočnej šnúry, ktorá predstavuje koncentráciu valproátu v plode, bola podobná alebo mierne vyššia ako u matiek.

Veľmi malé množstvá sa vylučujú do materského mlieka (1-10 % celkovej plazmatickej koncentrácie).

Biotransformácia

Metabolizmus je hlavnou cestou eliminácie valproátu; menej ako 5% sa vylučuje nezmenené. Hlavnými cestami sú konjugácia s kyselinou glukurónovou (približne 50%) a mitochondriálnou beta-oxidáciou (30-40%). Približne 10% sa konvertuje na rôzne deriváty oxidáciou cytochrómu P450 prostredníctvom CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.

Primárna cesta biotransformácie valproátu je prostredníctvom glukuronidácie (~ 40%), najmä prostredníctvom UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7.

Valproát je substrát pre rôzne UDPGT, vrátane UGT1A3 a UGT2B7. Valproát je inhibítor pečňových enzýmov, ako je CYP2C9 a v menšej miere CYP2C19, CYP3A4 (slabý inhibítor), epoxid hydrolázy a rôznych izoformiem UGT.

Kyselina valproová môže mať mierny indukčný účinok na P-gp.

Eliminácia

Po konverzii prostredníctvom glukuronidácie a beta-transformácie sú produkty biotransformácie vylučované prevažne močom.

Osobitné skupiny pacientov

Pediatrická populácia

Deti staršie ako 10 rokov a dospievajúci majú klírens valproátu podobný tomu, ktorý sa uvádza u dospelých. U pediatrických pacientov mladších ako 10 rokov sa systémový klírens valproátu mení s vekom. U novorodencov a dojčiat do 2 mesiacov je klírens valproátu v porovnaní s dospelými znížený a najnižší je priamo po narodení. V odbornej literatúre sa u dojčiat do dvoch mesiacov preukázala značná variabilita polčasu valproátu v rozmedzí od 1 do 67 hodín. U detí vo veku 2-10 rokov je klírens valproátu o 50% vyšší než u dospelých.

Starší ľudia

U starších ľudí sú koncentrácie voľnej kyseliny valproovej vyššie a klírens voľnej kyseliny valproovej je nižší ako u mladých dospelých jedincov po podaní jednorazovej aj opakovanej dávky valproátu. Celkové koncentrácie kyseliny valproovej sa menej líšili.

Farmakokinetika kyseliny valproovej u zdravých starších pacientov (68-89 rokov) bola porovnaná s farmakokinetikou u mladých dospelých (24-26 rokov) po podaní jednorazovej perorálnej dávky 800 mg. Frakcie voľnej kyseliny valproovej boli významne vyššie u starších pacientov v porovnaní s mladými dospelými pacientmi: $9,5 \pm 0,6\%$ oproti $6,6 \pm 0,5\%$. Klírens voľnej kyseliny valproovej sa znížil zo 127,0 na 77,7 $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$. Polčas rozpadu a distribučný objem boli u starších pacientov mierne vyššie, ale rozdiel nebol významný. Taktiež sa klírens výrazne nelíšil. Farmakokinetika valproátu v ustálenom stave (250 mg dvakrát denne) bola porovnateľná.

Farmakokinetická štúdia kyseliny valproovej v širokom dávkovacom rozmedzí (500, 1000 a 1500 mg denne) u 6 zdravých starších pacientov (65-76 rokov) ukázala, že voľná frakcia (10,0%, 13,0%, 17,4%) a celkový klírens (4,8; 6,0; 6,7 $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) sa zvýšili s vyššími dávkami a celkovými sérovými koncentraciami. Klírens voľnej kyseliny valproovej klesol (49,4; 45,8; 39,4; $\text{ml}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa môže meniť farmakokinetika kyseliny valproovej v dôsledku zníženia väzbovosti na proteíny, čo vedie k zvýšeniu koncentrácií voľného liečiva.

Pacienti s poruchou funkcie pečene

U pacientov s cirhózou a u pacientov zotavujúcich sa po akútnej hepatitíde bol polčas eliminácie výrazne dlhší v porovnaní s tým, ktorý bol pozorovaný počas kontrol naznačujúcich poruchu klírensu u pacientov s hepatálnou dysfunkciou..

Špecifické vlastnosti tabliet s predĺženým uvoľňovaním Valproátu chrono Sandoz

V porovnaní s gastrozistentnými formami valproátu sodného, má forma Valproátu chrono Sandoz s predĺženým uvoľňovaním pri rovnakej dávke nasledujúce vlastnosti:

- žiadne oneskorenie po podaní,
- oneskorenú absorpciu,
- porovnateľnú biologickú dostupnosť,
- nižšiu maximálnu koncentráciu celkovej a voľnej formy v plazme (C_{max} približne o 25 % nižšia, ale hladina je relatívne stabilná od 4 do 14 hodín po podaní). V dôsledku týchto vyrovnaných vrcholov sú koncentrácie kyseliny valproovej viac stabilné a viac homogénne distribuované počas 24 hodín.
- výraznejšie lineárna závislosť medzi dávkami a plazmatickými koncentraciami (celkovej a voľnej formy).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V štúdiách na zvieratách mala kyselina valproová teratogénny účinok. Štúdie na zvieratách preukázali, že expozícia valproátu *in utero* vedie k morfológickým a funkčným zmenám sluchového systému u potkanov a myší.

Neexistujú dodatočné závažné predklinické údaje, okrem tých, ktoré sú už uvedené v iných častiach Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

oxid kremičitý, koloidný, bezvodý
oxid kremičitý, koloidný, hydratovaný
etylcelulóza
hypromelóza
sacharín, sodná soľ (E 954)
makrogol 6000
kyselina metakrylová s etylakrylátom 1:1, kopolymér, 30 % disperzia
mastenec
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Tablety s predĺženým uvoľňovaním sú balené v Al/Al blistroch a sú vložené do papierovej škatuľky.

Veľkosti balenia:

20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Verovškova 57
1000 Ljubljana
Slovinsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

21/0268/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 20. júna 2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 15. augusta 2013

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2021