

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ 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.

### 1. NÁZOV LIEKU

Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg  
tablety s predĺženým uvoľňovaním

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 333 mg valproátu sodného a 145 mg kyseliny valproovej (čo celkovo zodpovedá 500 mg valproátu sodného).

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 46,2 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním.

Biela, podlhovastá filmom obalená tableta s deliacimi ryhami na oboch stranách.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

Na liečbu:

- **generalizovaných záchvatov** vo forme absencií, myoklonických a tonicko-klonických záchvatov,
- **parciálnych záchvatov a záchvatov so sekundárnou generalizáciou** a v kombinovanej liečbe iných typov záchvatov, napr. jednoduché a komplexné parciálne záchvaty a parciálne záchvaty so sekundárnou generalizáciou, ak tieto formy záchvatov neodpovedajú na zvyčajnú antiepileptickú liečbu.

Poznámka:

U malých detí do 3 rokov a vrátane 3 rokov sú antiepileptiká obsahujúce kyselinu valproovú liečbou prvej voľby len vo výnimočných prípadoch.

Liečba **manickej fázy bipolárnej afektívnej poruchy**, ak je liečba lítiom kontraindikovaná alebo nie je tolerovaná. U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu akútnej mánie valproátom, sa môže zvážiť pokračovanie liečby po manickej epizóde.

## 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

### Poznámka:

Pri zmene predchádzajúcej liečby liekovými formami bez predĺženého uvoľňovania na Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg treba zabezpečiť, aby sa v sére udržali dostatočné hladiny kyseliny valproovej.

### **Dievčatá v detskom veku a ženy vo fertilnom veku**

Liečbu valproátom musí začať a ďalej sledovať špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie alebo bipolárnej poruchy. Valproát sa má 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. Valproát sa predpisuje a vydáva v súlade s Programom prevencie tehotenstva týkajúceho sa valproátu (pozri časti 4.3 a 4.4). Pri pravidelných kontrolách liečby sa má starostlivo prehodnotiť jej prínos a riziko.

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

### **Muži**

Odporúča sa, aby liečbu liekom Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg začal a ďalej sledoval špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie alebo bipolárnej poruchy (pozri časti 4.4 a 4.6).

### **Záchvaty**

Dávkovanie má určiť a monitorovať odborník na základe individuálnych podmienok. Stanovenie dávky sa má primárne určiť skôr na základe klinických znakov, než na rutinnom monitorovaní sérových koncentrácií. Stanovenie sérových hladín môže byť užitočné v prípade toxických symptómov alebo pri nedostatočnom účinku (pozri časť 5.2). Cieľom je dosiahnuť absenciu záchvatov pri najnižšej možnej dávke.

Na dosiahnutie optimálnej účinnej dávky sa odporúča prírastkové (postupné) zvyšovanie dávky. Na uľahčenie postupného zvyšovania dávky a presnej titrácie udržiavacej dávky sú dostupné rôzne sily a liekové formy.

Zvyčajná **začiatková dávka** v monoterapii je 5 – 10 mg kyseliny valproovej/kg telesnej hmotnosti, a tá sa má postupne zvyšovať každé 4 – 7 dní približne o 5 mg kyseliny valproovej/kg telesnej hmotnosti.

V niektorých prípadoch sa plný účinok nepozoruje až 4 - 6 týždňov. Denná dávka sa preto nemá príliš rýchlo zvyšovať nad priemerné množstvá.

Zvyčajná **priemerná denná dávka** počas dlhodobej liečby je:

- 20 mg kyseliny valproovej /kg telesnej hmotnosti u dospelých a starších pacientov,
- 25 mg kyseliny valproovej /kg telesnej hmotnosti u mladistvých,
- 30 mg kyseliny valproovej /kg telesnej hmotnosti u detí.

Podľa toho sa ako návod odporúčajú nasledovné denné udržiavacie dávky:

| Vek                   | Telesná hmotnosť     | Priemerná dávka v mg*/deň |
|-----------------------|----------------------|---------------------------|
| Deti**                |                      |                           |
| 3 – 6 ročné           | približne 15 – 25 kg | 450 – 600                 |
| 7 – 14 ročné          | približne 25 – 40 kg | 750 – 1200                |
| Mladiství od 14 rokov | približne 40 – 60 kg | 1000 – 1500               |
| Dospelí               | približne od 60 kg   | 1200 – 2100               |

\* Údaje vychádzajúce z mg valproátu sodného.

\*\* Poznámka: U detí do 3 rokov sa prednostne má použiť lieková forma s nižším obsahom účinnej látky (napr. roztok).

Ak sa Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg používa v **kombinácii s** predchádzajúcou liečbou alebo **ako substitučná terapia** predchádzajúcej liečby, dávka akéhokoľvek iného súbežne podávaného antiepileptika, najmä fenobarbitalu, sa musí ihneď znížiť. Ak sa predchádzajúci liek vysadzuje, treba to robiť postupne.

Keďže je účinok iných antiepileptík na indukciu enzýmov reverzibilný, sérové hladiny kyseliny valproovej sa majú kontrolovať približne 4 – 6 týždňov po poslednom užití takéhoto liečiva a ak je to vhodné, denná dávka sa má znížiť.

U pacientov s renálnou insuficienciou alebo hypoproteinémiou treba vziať do úvahy vzostup voľnej formy kyseliny valproovej v sére a ak je to potrebné, dávka sa má znížiť. Rozhodujúcim faktorom v úprave dávkovania je ale klinický obraz, pretože stanovenie celkovej koncentrácie kyseliny valproovej v sére môže viesť k chybným záverom (pozri časť 5.2).

#### **Pacienti s poruchou funkcie obličiek**

U pacientov s poruchou funkcie obličiek môže byť nevyhnutné znížiť dávku alebo u pacientov na hemodialýze môže byť nevyhnutné zvýšiť dávku. Valproát je dialyzovateľný (pozri časť 4.9). Dávkovanie sa má upraviť podľa výsledkov klinického monitorovania pacienta (pozri časť 4.4).

Denná dávka sa podáva v 1 – 2 rozdelených dávkach.

#### **Manická fáza bipolárnej afektívnej poruchy**

##### Dospelí:

Dennú dávku má individuálne stanoviť a kontrolovať vyšetrujúci lekár. Úvodná odporúčená denná dávka je 750 mg. Okrem toho, v klinických štúdiách úvodná dávka 20 mg valproátu/kg telesnej hmotnosti preukázala prijateľný bezpečnostný profil. Lieková forma tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môže podávať jedenkrát alebo dvakrát denne. Dávka sa má zvyšovať tak rýchlo ako je to možné, aby sa dosiahli najnižšie terapeutické dávky s požadovaným klinickým účinkom. Denná dávka sa má upraviť podľa klinickej odpovede, aby sa stanovila najnižšia účinná dávka individuálne pre každého pacienta.

Priemerná denná dávka sa pohybuje v rozmedzí 1 000 až 2 000 mg valproátu. Pacientov, ktorí užívajú vyššie dávky ako 45 mg/kg telesnej hmotnosti je potrebné starostlivo sledovať.

Pokračovanie v liečbe manickej fázy bipolárnej afektívnej poruchy sa má individuálne upraviť použitím najnižšej účinnej dávky.

##### Deti a dospievajúci:

Bezpečnosť a účinnosť lieku Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg sa na liečbu bipolárnej afektívnej poruchy u pacientov mladších ako 18 rokov neskúmala.

##### Spôsob a dĺžka podávania

Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa majú prednostne užívať 1 hodinu pred jedlom (ráno na prázdny žalúdok). V prípade gastrointestinálnych nežiaducich účinkov počas liečby treba tablety s predĺženým uvoľňovaním užívať počas alebo po jedle. Majú sa prehltnúť v celku alebo ako polovice, nemajú sa žuvať a majú sa užiť s veľkým množstvom tekutiny (napr. pohárom vody).

Trvanie liečby určí vyšetrujúci lekár.

#### **Záchvaty**

Antiepileptická liečba je vždy dlhodobá liečba.

Odborník (neuroológ, detský neuroológ) rozhodne o úprave dávkovania, trvaní liečby a vysadení lieku Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg jednotlivu. Vo všeobecnosti sa nemá pokúšať o znižovanie dávky alebo vysadenie lieku, pokiaľ pacient nie je bez záchvatov minimálne dva alebo tri roky. Vysadzovanie sa musí uskutočňovať formou postupného znižovania dávky v období jedného alebo dvoch rokov. Deťom sa má umožniť vyrásť z dávky na kg telesnej hmotnosti namiesto upravovania dávky podľa veku, ak sa nálezy EEG nezhoršujú.

Skúsenosti s dlhodobým užívaním lieku Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg sú obmedzené, najmä u detí vo veku do 6 rokov.

#### 4.3 Kontraindikácie

Valpro-ratiopharm Chrono 500 je kontraindikovaný v nasledujúcich situáciách:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- porucha funkcie pečene alebo pankreasu
- ochorenie pečene v osobnej alebo rodinnej anamnéze
- poškodenie pečene v rodinnej anamnéze pripisované užívaniu kyseliny valproovej
- porfýria,
- poruchy koagulácie,
- poruchy cyklu močoviny (pozri tiež časť 4.4.)
- Valproát je kontraindikovaný u pacientov, u ktorých je známe, že majú mitochondriálnu poruchu spôsobenú mutáciami jadrového génu kódujúceho mitochondriálny enzým polymerázu  $\gamma$  (POLG), napr. Alpersov-Huttenlocher syndróm, a u detí mladších ako dva roky, ktoré sú s podozrením na poruchu súvisiacu s POLG (pozri časť 4.4).
- pacienti s nekorigovaným systémovým primárnym deficitom karnitínu (pozri časť 4.4 Pacienti s rizikom hypokarnitinémie).

#### 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 4.4 a 4.6).

#### Liečba bipolárnej poruchy

- počas tehotenstva (pozri časti 4.4 a 4.6).
- u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.4 a 4.6).

#### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

##### **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).

Valpro-ratiopharm Chrono 500 je kontraindikovaný v nasledujúcich situáciách:

#### Liečba epilepsie

- počas tehotenstva, pokiaľ existuje iná vhodná alternatívna liečba (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).

### 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 rámci), bez prerušenia počas celej doby trvania liečby valproátom.
- pacientka rozumie potrebe pravidelného (minimálne raz ročne) prehodnocovania liečby špecialistom so skúsenosťami s liečbou epilepsie alebo bipolárnej poruchy <alebo migrény>.
- pacientka rozumie potrebe skontaktovať sa so svojim 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 svojim 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 fertilnom veku bez negatívneho výsledku tehotenského testu (tehotenský test z krvnej plazmy), potvrdeného zdravotníkom, aby sa vylúčilo neúmyselné použitie počas tehotenstva.

#### Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku, ktorým je predpísaný valproát, musia užívať účinnú antikoncepciu bez prerušenia počas celej doby trvania 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.

#### Lieky obsahujúce estrogén

Súbežné použitie s liekmi obsahujúcimi estrogén, vrátane hormonálnych kontraceptív obsahujúcich estrogén, môže potenciálne viesť k zníženiu účinnosti valproátu (pozri časť 4.5). Lekári majú sledovať klinickú odpoveď (kontrola záchvatov alebo kontrola nálady) pri začatí alebo ukončení liečby liekmi obsahujúcimi estrogén. Naopak, valproát neznižuje účinnosť hormonálnych kontraceptív.

#### 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 pravidelnom 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 so skúsenosťami s liečbou 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 so skúsenosťami s liečbou 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 so skúsenosťami 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 fertilnom veku a detaily Programu prevencie tehotenstva. Informačná príručka pre pacientku a Karta pre pacientku majú byť poskytnuté všetkým ženám vo fertilnom veku, ktoré užívajú valproát.

Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky, musí byť použitý pri začiatku liečby a pri každoročnom špecialistom uskutočnenom prehodnocovaní liečby valproátom.

#### Použitie u pacientov mužského pohlavia

Retrospektívna observačná štúdia naznačuje zvýšené riziko porúch vývoja nervového systému (neuro-developmental disorders, NDD) u detí narodených mužom liečeným valproátom v období 3 mesiacov pred splodením dieťaťa v porovnaní s deťmi narodenými mužom liečeným lamotrigínom alebo levetiracetamom (pozri časť 4.6).

Ako preventívne opatrenie majú ošetrojúci lekári informovať pacientov mužského pohlavia o tomto možnom riziku (pozri časť 4.6) a prediskutovať potrebu zvážiť používanie účinnej antikoncepcie, a to aj u partnerky, počas užívania valproátu a minimálne 3 mesiace po ukončení liečby. Pacienti mužského pohlavia nemajú darovať spermie počas liečby a minimálne 3 mesiace po ukončení liečby.

Pacientov mužského pohlavia liečených valproátom má ošetrojúci lekár pravidelne kontrolovať, aby zhodnotil, či valproát zostáva pre pacienta najvhodnejšou liečbou. U pacientov mužského pohlavia, ktorí plánujú splodiť dieťa, sa majú zvážiť a prediskutovať vhodné alternatívy liečby. V každom prípade sa majú vyhodnotiť individuálne okolnosti. Podľa potreby sa odporúča poradiť so špecialistom, ktorý má skúsenosti s liečbou epilepsie alebo bipolárnej poruchy.

Pre zdravotníckych pracovníkov a pacientov mužského pohlavia sú k dispozícii edukačné materiály. Pacientom mužského pohlavia užívajúcim valproát sa má poskytnúť príručka pre pacienta mužského pohlavia.

#### Poruchy krvného obrazu

Trombocytopénia, aplastická anémia, agranulocytóza a pancytopenia sú spojené s kyselinou valproovou a niekedy nadobudnú závažné formy (pozri časť 4.8). Pred začatím liečby a pred chirurgickými alebo stomatologickými výkonmi a v prípade spontánnych hematómov alebo krvácania sa odporúča monitorovanie krvného obrazu, vrátane počtu krvných doštičiek, času krvácania a koagulačných testov.

Súbežné užívanie valproátu a kvetiapínu môže zvýšiť výskyt leukopénie.

V prípade súbežného podávania antagonistov vitamínu K sa odporúča dôkladné sledovanie INR.

#### Poškodenie kostnej drene

Pacienti s predchádzajúcim poškodením kostnej drene musia byť prísne sledovaní.

#### Porucha funkcie pečene a/alebo pankreasu

Závažné poškodenie pečene sa vyskytlo menej často, poškodenie pankreasu zriedkavo.

Najčastejšie sú postihnuté dojčatá a malé deti do 3 rokov, ktoré sú náchylné na závažné epileptické záchvaty, najmä pri kombinácii kyseliny valproovej s inými antikonvulzívnymi látkami, alebo ak je

tiež prítomné poškodenie mozgu, mentálna retardácia, genetické degeneratívne poruchy a/alebo metabolické poruchy, vrátane mitochondriálnych porúch, ako je nedostatok karnitínu, nedostatok enzýmov močovinového cyklu, poruchy cyklu močoviny, mutácie POLG (pozri časti 4.3 a 4.4) a/alebo poškodenie pečene v anamnéze.

V tejto skupine pacientov sa má kyselina valproová podávať s mimoriadnou opatrnosťou a v monoterapii. Pred začatím liečby sa má u takýchto pacientov zvážiť potenciálny prínos kyseliny valproovej oproti riziku poškodenia pečene a pankreatitídy.

Väčšina prípadov poškodenia pečene sa zaznamenala počas prvých 6 mesiacov liečby, najmä medzi druhým a dvanástym týždňom.

Skúsenosti ukázali, že nad 3 roky (hlavne u pacientov starších ako 10 rokov) frekvencia hepatálnych ochorení výrazne klesá. Riziko pankreatitídy klesá s pribúdajúcim vekom.

Priebeh týchto ochorení môže byť smrteľný. Súbežný výskyt hepatitídy a pankreatitídy zvyšuje riziko smrteľného priebehu.

Riziko hepatotoxicity je obzvlášť vyššie pri kombinovanej liečbe s inými antiepileptikami, najmä u veľmi malých detí.

U detí mladších ako tri roky sa súbežné užívanie salicylátov neodporúča kvôli riziku hepatálnej toxicity (pozri tiež časť 4.5).

V prípade úprav súbežne podávaných liekov (zvýšenie dávky alebo pridanie), o ktorých je známe, že majú vplyv na pečeň, sa má podľa možnosti obnoviť kontrola pečene (pozri tiež časť 4.5 o riziku poškodenia pečene pri používaní salicylátov a iných antikonvulzív, vrátane kanabidiolu).

#### Príznaky poškodenia pečene a/alebo pankreasu

Závažnému alebo smrteľnému poškodeniu pečene a/alebo pankreasu môžu predchádzať nešpecifické symptómy, ako sú zvýšená frekvencia/závažnosť záchvatov, porucha vedomia so zmätenosťou, podráždenie, poruchy pohybov, nevoľnosť, asténia, strata chuti do jedla, odpor k známemu jedlu alebo ku kyseline valproovej, nauzea, vracanie, abdominálna bolesť, letargia, somnolencia, opätovný výskyt alebo zhoršenie záchvatov, predĺženie času krvácania a najmä v prípadoch poškodenia pečene, hematómy, epistaxa a lokálne alebo generalizované edémy. Pacientov, najmä dojčatá a batolátá, treba starostlivo sledovať s ohľadom na tieto symptómy. Preto je vhodné upozorniť pacienta alebo rodičov na tieto príznaky a poučiť ich, aby v prípade ich výskytu ihneď informovali ošetrojúceho lekára. Ak tieto symptómy pretrvávajú alebo sú závažné, treba okrem dôkladného klinického vyšetrenia vykonať aj príslušné laboratórne testy (pozri nižšie opatrenia na včasné rozpoznanie).

Ošetrojúci lekár sa nemá spoliehať iba na laboratórne nálezy, keďže nie sú vo všetkých prípadoch bez normálnych limitov. Najmä na začiatku liečby môžu byť pečeňové enzýmy zvýšené nezávisle na poškodení funkcie pečene. Preto je anamnéza a klinický obraz vždy rozhodujúci na posúdenie laboratórných náleзов.

#### Opatrenia na včasné rozpoznanie poškodenia pečene a/alebo pankreasu

Pred začatím liečby: treba poskytnúť detailnú históriu lekárskeho vyšetrenia, najmä s ohľadom na metabolické poruchy, hepatopatiu, pankreatické ochorenie a koagulopatie, klinické vyšetrenie a laboratórne testy (napr. PTT, fibrinogén, koagulačné faktory, INR, celkový proteín, krvný obraz vrátane trombocytov, bilirubín, SGOT, SGPT, gamma-GT, lipázu, alfa-amylázu, krvnú glukózu). Štyri týždne po začatí liečby treba prekontrolovať laboratórne testy koagulačných parametrov INR a PTT, SGOT, SGPT, bilirubínu a amylázy.

U detí bez abnormálnych klinických symptómov treba krvný obraz vrátane trombocytov, SGOT a SGPT kontrolovať každú druhú návštevu.

U pacientov bez klinických náleзов, ale s patologickými laboratórnymi testami po 4 týždňoch liečby, treba vykonať následné kontroly trikrát v maximálne 2-týždňových intervaloch a potom v mesačných intervaloch až do 6 mesiacov liečby.

U pacientov  $\geq 15$  rokov a dospelých sa vyžadujú pred začatím liečby a mesačne počas prvých 6 mesiacov liečby kontroly klinických a laboratórnych vyšetrení.

Vo všeobecnosti sa po 12 mesiacoch liečby bez abnormálnych nálezov považujú za postačujúce 2 – 3 vyšetrenia ročne.

Rodičov treba informovať o možných príznakoch poškodenia pečene a/alebo pankreasu a treba ich inštruovať, aby v prípade nezvyčajných klinických symptómov ihneď upozornili ošetrojúceho lekára, nehládali na túto časovú schému.

Treba zvážiť okamžité vysadenie liečby, ak sa objaví niektorý z nasledovných príznakov:  
nevysvetliteľné zhoršenie celkového stavu, klinické príznaky poškodenia pečene a/alebo pankreasu, poruchy koagulácie, viac ako 2 – až 3 násobný vzostup SGPT alebo SGOT, dokonca aj bez prítomnosti klinických príznakov (treba zvážiť indukciu pečenej enzýmov súbežným podaním iných liekov), mierny (1 až 1,5 násobný) vzostup SGPT alebo SGOT sprevádzaný akútnou horúčkovitou infekciou, poškodenie funkcie koagulačných parametrov, výskyt nežiaducich účinkov nezávislých na dávke.

#### Pacienti so známym alebo suspektným mitochondriálnym ochorením

Valproát môže vyvolať alebo zhoršiť klinické prejavy základných mitochondriálnych ochorení zapríčinených mutáciami mitochondriálnej DNA, ako aj jadrového génu kódujúceho POLG. Predovšetkým bolo hlásené akútne zlyhávanie pečene indukované valproátom a úmrtia súvisiace s pečeňou vo vyššej miere u pacientov s dedičnými neurometabolickými syndrómami zapríčinenými mutáciami génu pre mitochondriálny enzým polymerázu  $\gamma$  (POLG), ako je napr. Alpersov-Huttenlocherov syndróm.

U pacientov s rodinnou anamnézou alebo symptómami naznačujúcimi poruchu súvisiacu s POLG, vrátane (ale nie len) nevysvetlenej encefalopatie, refraktérnej epilepsie (fokálnej, myoklonickej), prezentovaného *status epilepticus*, oneskoreného vývoja, psychomotorickej regresie, axónovej senzorimotorickej neuropatie, myopatie, cerebelárnej ataxie, oftalmoplégie alebo komplikovanej migrény s okcipitálnou aurou, prichádza do úvahy podozrenie na poruchu súvisiace s POLG. V súlade so súčasnou klinickou praxou sa musí vykonať testovanie mutácie POLG na diagnostické vyhodnotenie takýchto porúch (pozri časť 4.3).

#### Poruchy cyklu močoviny a riziko hyperamonémie s neurologickými príznakmi

Ak je podozrenie na enzýmovú poruchu cyklu močoviny, metabolické vyšetrenie je nutné urobiť ešte pred začiatkom liečby kyselinou valproovou a to z dôvodu rizika hyperamonémie v dôsledku kyseliny valproovej (pozri tiež časť 4.3. a 4.4 Pacienti s rizikom hypokarnitinémie a poruchy funkcie pečene) Preto, ak sa objavia príznaky ako sú apatia, somnolencia, vracanie, hypotenzia a vzostup výskytu záchvatov počas liečby kyselinou valproovou, majú sa stanoviť sérové hladiny amoniaku a kyseliny valproovej; ak je to nevyhnutné, dávka lieku Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg. sa má znížiť alebo vysadiť. V prípade, že sa musí kyselina valproová náhle vysadiť z dôvodu toxických symptómov, má sa tak urobiť pod primeranou dávkou iného antiepileptika.

#### Nauzea

Je potrebné poznamenať, že po začatí liečby kyselinou valproovou môže dôjsť k neškodným nevoľnostiam, niekedy spojené s vracaním a stratou chuti do jedla, ktoré je spontánne reverzibilné alebo po znížení dávky.

#### Pacienti s rizikom hypokarnitinémie

Podávanie valproátu môže viesť k rozvoju alebo exacerbácii hypokarnitinémie, ktorá môže viesť k hyperamonémii (vedúcej k hyperamonemickej encefalopatii). Pozorovali sa ďalšie príznaky ako pečenej toxicita, hypoketotická hypoglykémia, myopatia vrátane kardiomyopatie, rabdomyolýza, Fanconiho syndróm, hlavne u pacientov s rizikovými faktormi pre hypokarnitinémiu alebo už existujúcu hypokarnitinémiu. Medzi pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypokarnitinémie pri liečbe valproátom patria pacienti s metabolickými poruchami, vrátane mitochondriálnych porúch súvisiacich s karnitínom (pozri tiež časť 4.4 Pacienti so známymi alebo

suspektnými mitochondriálnymi poruchami a poruchami cyklu močoviny a rizikom hyperamonémie s neurologickými príznakmi), poruchami príjmu karnitínu, pacienti mladší ako 10 rokov, pacienti súbežne užívajúci lieky konjugované pivalátom alebo iné antiepileptiká.

Pacienti majú byť upozornení, aby okamžite hlásili akékoľvek príznaky hyperamonémie, ako je ataxia, znížené vedomie, vracanie. Pri pozorovaní symptómov hypokarnitinémie sa má zvážiť suplementácia karnitínom. Pacienti so systémovým primárnym deficitom karnitínu a liečení pre hypokarnitinémiu majú byť liečení valproátom len vtedy, ak prínos liečby valproátom u týchto pacientov prevýši riziká a neexistuje žiadna terapeutická alternatíva. U týchto pacientov sa má robiť monitorovanie karnitínu.

#### Nedostatok karnitín-palmitoyltransferázy (CPT) typu II

Pacienti so základným deficitom karnitín-palmitoyltransferázy (CPT) typu II majú byť upozornení na zvýšené riziko rabdomyolýzy pri používaní valproátu. U týchto pacientov je potrebné zvážiť suplementáciu karnitínom. (Pozri tiež časti 4.5, 4.8 a 4.9.)

#### Provokácia záchvatov

Kyselina valproová nepodporuje rozvoj tonicko-klonických alebo parciálnych komplexných záchvatov, čo je dôležité u pacientov so záchvatmi, hoci astaticko-myoklonické záchvaty môžu byť zriedkavo vyprovokované.

#### Zhoršenie záchvatov

Prechod na antiepileptikum môže v zriedkavých prípadoch spôsobiť zhoršenie záchvatov alebo výskyt nového typu záchvatov u pacienta. Pacienti majú byť upozornení, aby okamžite kontaktovali svojho lekára, ak sa záchvaty zhoršia (pozri časť 4.8)

#### Obličky

Použitie kyseliny valproovej môže viesť k falošne pozitívnym reakciám pri použití bežnej nitroprusidovej metódy na stanovenie ketolátok v moči.

#### Renálna insuficiencia a hypoproteinémia

U pacientov s renálnou insuficienciou alebo hypoproteinémiou sa musí vziať do úvahy zvýšenie neviazanej kyseliny valproovej na sérové proteíny a podľa potreby sa musí znížiť dávka.

#### Lupus erythematosus

Kyselina valproová môže tiež zriedkavo vyvolať systémový lupus erythematosus alebo spôsobiť jeho opätovné prepuknutie. Z tohto dôvodu musí byť u pacientov so systémovým lupus erythematosus zvážený prínos lieku Valpro-ratiopharm Chrono oproti možným rizikám.

#### Prírastok hmotnosti

Pacientov treba informovať o možnom prírastku na váhe (pozri časť 4.8) a o možných opatreniach na kontrolu hmotnosti.

Keďže ide o rizikový faktor syndrómu polycystických ovárií, prírastok hmotnosti sa má starostlivo sledovať.

#### Hormón štítnej žľazy

Valproát v závislosti od koncentrácie v plazme môže vytláčať tyroidné hormóny z miest, kde sa viažu na proteíny v plazme a urýchľovať ich metabolizáciu, čo môže viesť k chybnéj diagnóze hypotyreoidizmu.

#### Samovražda / samovražedné myšlienky a správanie

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené samovražedné myšlienky a správanie. Meta-analýza randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdií s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyklúčujú možnosť zvýšeného rizika pre Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg.

Pacientov je preto potrebné sledovať pre príznaky a symptómy samovražedných myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a ich opatrovateľom) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky samovražedných myšlienok alebo správania.

#### Karbapenémy

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

#### Lamotrigín

Kombinácia lamotrigínu a kyseliny valproovej spôsobuje zvýšené riziko (závažných) kožných reakcií, najmä u detí. (pozri časť 4.5)

#### Alkohol

Pitie alkoholu počas liečby valproátom sa neodporúča.

#### Závažné kožné nežiaduce reakcie a angioedém

V súvislosti s liečbou valproátom boli hlásené závažné kožné nežiaduce reakcie (severe cutaneous adverse reactions, SCAR), ako je Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN), lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), multiformný erytém a angioedém. Pacienti majú byť informovaní o prejavoch a príznakoch závažných kožných prejavov a majú byť starostlivo sledovaní. V prípade, ak sa spozorujú prejavy SCAR alebo angioedému, je potrebné okamžité vyšetrenie, a ak sa potvrdí diagnóza SCAR alebo angioedému, liečba sa musí ukončiť.

Tento liek obsahuje 46,2 mg sodíka na tabletu s predĺženým uvoľňovaním, čo zodpovedá 2,3% WHO odporúčanej maximálnej dennej dávky 2 g sodíka pre dospelého.

### **4.5 Liekové a iné interakcie**

Ak sa Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg kombinuje s inými antikonvulzívami, môžu sa objaviť aditívne účinky na sérové koncentrácie liečiva.

#### Kyselina valproová je ovplyvnená:

##### *Antiepileptiká*

Antiepileptiká indukujúce enzýmy, ako sú fenobarbital, fenytoín, primidón a karbamazepín, zvyšujú elimináciu kyseliny valproovej a tak znižujú jej účinok. Pri liečbe kyselinou valproovou, by sa malo brať do úvahy, že pri ukončení liečby týmito induktormi, sa plazmatické koncentrácie kyseliny valproovej môžu zvýšiť v prvých 2 týždňoch po vysadení liečby induktormi. V prípade kombinovanej liečby sa majú dávky upraviť podľa hladín v krvi.

Hladiny metabolitov kyseliny valproovej môžu byť zvýšené, ak sa užíva súbežne s fenytoínom alebo fenobarbitálom. Preto sa u pacientov liečených týmito dvoma liekmi majú pozorne sledovať príznaky a symptómy hyperamonémie.

Kombinácia felbamátu a valproátu znižuje klírens kyseliny valproovej o 22 % až 50 %.

Felbamát vedie k lineárnemu, na dávke závislému 18% vzostupu sérových koncentrácií voľnej formy kyseliny valproovej. Je potrebné sledovať dávkovanie kyseliny valproovej.

##### *Meflochín*

Meflochín zvyšuje rozpad kyseliny valproovej a tiež má potenciál vyvolať záchvaty. Súbežné užívanie tak môže vyvolať epileptické záchvaty.

### *Karbapenémy*

Pokles hladiny kyseliny valproovej v krvi bol hlásený pri jej súbežnom podaní s karbapenémom a mal za následok 60 – 100% pokles hladiny kyseliny valproovej počas dvoch dní. Pre rýchly nástup a rozsah poklesu sa súbežné podávanie karbapenému pacientom stabilizovaným na kyseline valproovej nepovažuje za ľahko zvládnuteľné a preto sa mu odporúča vyhnúť (pozri časť 4.4).

### *Rifampicín*

Rifampicín môže znížiť hladiny kyseliny valproovej v krvi, čím sa zníži terapeutický účinok kyseliny valproovej. Ak sa kyselina valproová používa súbežne s rifampicínom, môže byť potrebná úprava dávky.

### *Inhibítory proteáz*

Pri súbežnom použití, inhibítory proteáz, ako je lopinavir a ritonavir, znižujú plazmatické hladiny valproátu.

### *Cholestyramín*

Súbežné užívanie cholestyramínu môže viesť k zníženiu plazmatických hladín valproátu.

### *Prípravky obsahujúce estrogén, vrátane hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej estrogén*

Estrogény indukujú izoformy UDP-glukuronozyltransferázy (UGT), ktoré sa podieľajú na glukuronidácii valproátu. Tieto môžu zvýšiť klírens valproátu, čo by malo za následok zníženie koncentrácie valproátu v sére a možno aj zníženie účinnosti valproátu (pozri časť 4.4). Zvážte sledovanie sérových koncentrácií valproátu. Na rozdiel od toho, valproát nemá žiadny účinok na indukciu enzýmov; v dôsledku toho valproát neznižuje účinnosť estrogén-gestagénov u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu.

### *Cimetidín, erytromycín a fluoxetín*

Sérová koncentrácia kyseliny valproovej sa môže súbežným podávaním cimetidínu, erytromycínu a fluoxetínu zvýšiť. Zaznamenali sa však aj prípady, keď sa po súbežnom užívaní fluoxetínu sérové koncentrácie kyseliny valproovej znížili.

### *Antikoagulanciá a kyselina acetylsalicylová*

Súbežné užívanie kyseliny valproovej a antikoagulancií alebo kyseliny acetylsalicylovej môže zvýšiť sklon ku krvácaniu. Acetylsalicylová kyselina znižuje aj väzbu kyseliny valproovej na plazmatické bielkoviny.

Lieky obsahujúce kyselinu valproovú sa nemajú, najmä u dojčiat a batoliat, podávať súbežne s kyselinou acetylsalicylovou na liečbu horúčky a bolesti. Pri súbežnom používaní sa preto odporúča pravidelné monitorovanie hodnôt zrážania krvi.

### *Metamizol*

Súbežné podávanie kyseliny valproovej s metamizolom, ktorý je induktorom metabolizujúcich enzýmov vrátane CYP2B6 a CYP3A4, môže spôsobiť zníženie plazmatických koncentrácií kyseliny valproovej s potenciálnym znížením klinickej účinnosti. Preto sa odporúča opatrnosť pri súčasnom podávaní metamizolu a kyseliny valproovej; klinická odpoveď (kontrola záchvatov alebo kontrola nálady) a / alebo hladiny lieku sa majú podľa potreby monitorovať.

### *Metotrexát*

Niektoré hlásené prípady popisujú významný pokles sérových hladín valproátu po podaní metotrexátu, s výskytom záchvatov. Predpisujúci lekári majú sledovať klinickú odpoveď (kontrola záchvatov alebo kontrola nálady) a v prípade potreby zvážiť monitorovanie hladín valproátu v sére.

### Kyselina valproová ovplyvňuje:

*Barbituráty, neuroleptiká, inhibitory monoaminoxidázy (IMAO), antidepresíva a benzodiazepíny*  
V kombinácii s barbiturátmi, neuroleptikami, IMAO, antidepresívami a benzodiazepínmi môže kyselina valproová zosilniť centrálny tlmivý účinok týchto liekov. Pacientov, ktorí dostávajú takéto kombinácie, je preto potrebné starostlivo sledovať a treba im primerane upraviť dávkovanie.

#### *Fenobarbital*

Zvlášť klinicky významné je zvýšenie koncentrácií fenobarbitalu v dôsledku kyseliny valproovej (inhibíciou degradácie v pečeni). To môže viesť k hlbkej sedácii (hlavne u detí). V takýchto prípadoch sa má dávka fenobarbitalu alebo primidónu znížiť (primidón sa čiastočne metabolizuje na fenobarbital). Preto sa odporúča prísne sledovanie, zvlášť počas prvých 15 dní kombinovanej liečby. V prípade potreby sa majú stanoviť plazmatické hladiny fenobarbitalu.

#### *Primidón*

Kyselina valproová zvyšuje plazmatické koncentrácie primidónu so zvýšením jeho vedľajších účinkov (vrátane sedácie). Tieto vymiznú pri dlhšom používaní. Klinické sledovanie sa odporúča najmä na začiatku súbežnej liečby. Dávkovanie sa má upraviť podľa potreby.

#### *Fenytoín*

U pacientov liečených fenytoínom, môže pridanie kyseliny valproovej alebo zvýšenie dávky tohto lieku spôsobiť vzostup voľnej formy fenytoínu (koncentrácia účinnej frakcie, ktorá nie je viazaná na bielkoviny) bez vzostupu sérových hladín celkového fenytoínu. Toto môže zvýšiť riziko nežiaducich účinkov, najmä poškodenia mozgu (pozri časť 4.8).

Preto sa odporúča klinické sledovanie. Keď sa stanovujú plazmatické hladiny fenytoínu, je potrebné stanoviť aj jeho voľnú formu.

#### *Karbamazepín*

Počas kombinovanej liečby kyselinou valproovou a karbamazepínom boli popísané príznaky, ktoré môžu byť dôsledkom potenciovania toxických účinkov karbamazepínu kyselinou valproovou.

Klinické sledovanie je indikované najmä na začiatku kombinovanej liečby, a podľa potreby sa má upraviť dávka.

#### *Lamotrigín*

Kyselina valproová inhibuje metabolizmus lamotrigínu a zvyšuje priemerný polčas lamotrigínu takmer dvojnásobne. Môže byť potrebná úprava dávky lamotrigínu. Kombinácia lamotrigínu a kyseliny valproovej spôsobuje zvýšené riziko (závažných) kožných reakcií, najmä u detí. Boli hlásené ojedinelé prípady závažných kožných reakcií, ktoré sa vyskytli do 6 týždňov od začiatku kombinovanej liečby. Tieto čiastočne ustúpili po vysadení lieku alebo po vhodnej liečbe. Odporúča sa klinické sledovanie a v prípade potreby sa má upraviť dávkovanie (znížiť dávku lamotrigínu).

#### *Zidovudín*

Kyselina valproová môže zvýšiť sérové koncentrácie zidovudínu, čo môže viesť k zvýšenej toxicite zidovudínu. Môže byť potrebné zníženie dávky zidovudínu.

#### *Felbamát*

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

Kyselina valproová môže zvýšiť sérové hladiny felbamátu približne o 50 %.

#### *Lítium*

V interakčnej štúdii *in vivo* sa nepozorovali žiadne relevantné interakcie medzi lítiom a kyselinou valproovou.

#### *Kvetiapín (substrát CYP2C9)*

Súbežné užívanie valproátu a kvetiapínu môže zvýšiť výskyt leukopénie.

V interakčnej štúdii *in vivo* sa nepozorovala žiadna významná farmakokinetická interakcia medzi kvetiapiénom a kyselinou valproovou.

#### *Bupropión (2B6 substrát)*

Štúdia s 5 pacientmi ukázala, že AUC aktívneho metabolitu bupropiónu sa takmer zdvojnásobila, keď sa bupropión podával súbežne s valproátom. U jedného pacienta sa pozorovalo zvýšenie hladín valproátu o takmer 30 %.

#### *Olanzapín*

V retrospektívnej štúdii u detí užívajúcich kyselinu valproovú, olanzapín alebo obidva lieky súbežne sa ukázalo, že táto kombinácia zvyšuje hepatotoxicitu (pozri časť 4.4). Valproát znížil koncentrácie olanzapínu u dospelých (asi o 50 %), čo by mohlo súvisieť s návratom psychózy. Mechanizmus tejto interakcie zostáva neznámy.

#### *Rufinamid*

Kyselina valproová môže zvýšiť plazmatickú hladinu rufinamidu. Toto zvýšenie závisí od koncentrácie kyseliny valproovej. Je potrebná opatrnosť, najmä u detí, pretože tento účinok je u tejto skupiny pacientov väčší.

#### *Propofol*

Kyselina valproová môže zvýšiť hladiny nekonjugovaného propofolu v krvi. V klinických štúdiách bola potreba propofolu počas celkovej anestézie u pacientov liečených kyselinou valproovou približne o 25 – 35 % nižšia v porovnaní s pacientmi, ktorí kyselinu valproovú neužívali. Pri súbežnom podávaní s kyselinou valproovou sa má zvážiť zníženie dávky propofolu.

#### *Nimodipín*

U pacientov liečených súčasne nimodipínom a kyselinou valproovou môže byť expozícia nimodipínu zvýšená o 50 %. V prípade hypotenzie sa má z tohto dôvodu dávka nimodipínu znížiť.

#### *Lieky konjugované pivalátom*

Súbežnému podávaniu valproátov a liekov konjugovaných pivalátom (ako sú cefditorén-pivoxil, adefovir, dipivoxil, pivmecilinám a pivampicilín) sa treba vyhnúť kvôli zvýšenému riziku deplécie karnitínu (pozri časť 4.4 Pacienti s rizikom hypokarnitinémie). U pacientov, u ktorých sa súbežnému podávaniu nemožno vyhnúť, je potrebné starostlivo sledovať prejavy a symptómy hypokarnitinémie.

#### *Diazepam*

U zdravých dobrovoľníkov valproát vytláča diazepam z jeho väzobných miest na plazmatických bielkovinách a inhibuje jeho metabolizmus. V kombinovanej liečbe sa môže koncentrácia neviazaného diazepamu zvýšiť a plazmatický klírens a distribučný objem frakcie voľného diazepamu sa môže znížiť (klírens o 25% a objem o 20%). Polčas však zostáva nezmenený.

#### *Lorazepam*

U zdravých osôb spôsobila súbežná liečba valproátom a lorazepamom pokles plazmatického klírensu lorazepamu až do 40%.

#### *Klonazepam*

U detí sa môžu sérové hladiny fenytoínu po súbežnej liečbe klonazepamom a kyselinou valproovou zvýšiť.

#### *Kodeín*

Metabolizmus a väzba na bielkoviny iných liečiv, ako napríklad kodeínu, sú ovplyvnené.

### *Ketolátky*

Keďže je kyselina valproová čiastočne metabolizovaná na ketolátky, je potrebné vziať do úvahy možnosť falošne pozitívnych reakcií pri testovaní vylučovania ketolátok u diabetických pacientov s podozrením na ketoacidózu.

### Iné interakcie:

#### *Topiramát a acetazolamid*

Súbežné užívanie kyseliny valproovej a topiramátu alebo acetazolamidu bolo spojené s encefalopatiou a/alebo hyperamonémiou. U pacientov užívajúcich oba lieky je preto potrebné dôkladne sledovať prejavy a príznaky hyperamonemickej encefalopatie.

#### *Perorálna antikoncepcia*

Účinok perorálnej antikoncepcie („minitablety“) kyselinou valproovou nie je narušený, keďže látka nemá indukujúci účinok na enzýmy.

#### *Riziko poškodenia pečene*

Potenciálne hepatotoxické liečivá a alkohol môžu zvýšiť hepatotoxicitu kyseliny valproovej. U detí mladších ako 3 roky sa treba vyhnúť súbežnému užívaniu salicylátov kvôli riziku pečenej toxicity (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie valproátu a rôznych antikonvulzív zvyšuje riziko poškodenia pečene, najmä u malých detí (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie s kanabidiolom zvyšuje výskyt zvýšenia transaminázových enzýmov. V klinických štúdiách boli hodnoty ALAT vyššie ako 3-násobok hornej hranice normy hlásené u 19 % pacientov, u pacientov všetkých vekových skupín liečených súbežne kanabidiolom v dávke 10 až 25 mg/kg a valproátom. Keď sa valproát používa súbežne s inými antikonvulzívami, vrátane kanabidiolu, ktorý môže byť hepatotoxický, má sa v prípade potreby sledovať pečeň a v prípade významných abnormalít pečenejších parametrov sa má zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby (pozri časť 4.4).

#### *Klonazepam*

Po súbežnej liečbe kyselinou valproovou s klonazepamom sa objavilo u pacientov so záchvatmi typu absencie v anamnéze štádium absencií.

#### *Sertralín a risperidón*

U jednej pacientky so schizoafektívnou poruchou sa po súbežnej liečbe kyselinou valproovou, sertralínom a risperidónom vyskytla katatónia.

#### *Antagonisty vitamínu K*

Pri súčasnom použití antagonistu vitamínu K je potrebné pozorne sledovať protrombínový čas (zosilnený účinok). Kyselina valproová môže tiež zosilniť účinok kyseliny acetylsalicylovej.

#### *Silné činidlá viažuce proteíny*

Ak sa valproát a látky viažuce silne na proteíny (ako je aspirín) používajú súbežne, hladiny neviazaného valproátu v sére môžu byť zvýšené.

#### *Klozapín*

Súbežná liečba valproátom a klozapínom môže zvýšiť riziko neutropénie a myokarditídy vyvolanej klozapínom. Ak je súbežné použitie valproátu s klozapínom nevyhnutné, vyžaduje sa starostlivé sledovanie oboch terapií.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita a ženy vo fertilnom veku

#### Liečba epilepsie

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

#### Liečba bipolárnej poruchy

- Valproát je kontraindikovaný počas tehotenstva
- Valproát je kontraindikovaný u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.3 a 4.4).

### Teratogenita a účinky na vývoj pri expozícii in utero

#### Gravidita a riziko spojené s užívaním valproátu

U žien, užívanie valproátu v monoterapii aj v kombinácii s inými antiepileptikami je často spojené s poruchami u detí po narodení. Dostupné údaje poukazujú na zvýšené riziko závažných kongenitálnych malformácií a porúch vývoja nervového systému pri monoterapii a aj polyterapii valproátom, v porovnaní s populáciou, ktorá nebola vystavená účinku valproátu. Bolo preukázané, že valproát prechádza cez placentárnu bariéru u zvierat aj u ľudí (pozri časť 5.2).

U zvierat: teratogénne účinky boli preukázané u myši, potkanov a králikov (pozri časť 5.3).

#### Kongenitálne malformácie pri expozícii in utero

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. Riziko závažných vrodených malformácií u detí po expozícii in utero polyterapii valproátom je vyššie ako riziko antiepileptickej polyterapie bez valproátu.

Riziko pri monoterapii valproátom závisí od dávky a dostupné údaje naznačujú, že pri polyterapii valproátom závisí od dávky. Nie je však možné stanoviť prahovú dávku, pod ktorou neexistuje žiadne riziko.

Dostupné údaje ukazujú zvýšený výskyt menej závažných aj ťažkých malformácií. Medzi najčastejšie typy malformácií patria poruchy neurálnej trubice, dysmorfizmus tváre, rásztesp 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.

Expozícia valproátu in utero môže spôsobiť očné malformácie (vrátane kolobómov, mikroftalmu), ktoré boli hlásené v súvislosti s inými kongenitálnymi malformáciami. Tieto očné malformácie môžu mať vplyv na zrak.

#### Poruchy vývoja nervového systému pri expozícii in utero

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 keď sa valproát používa v monoterapii, ale na základe dostupných údajov nie je možné stanoviť prahovú dávku, pod ktorou

neexistuje žiadne riziko. Keď sa valproát podáva počas gravidity v polyterapii s inými antiepileptikami, riziká neurovývojových porúch u potomkov sa tiež významne zvýšili v porovnaní s deťmi z bežnej populácie alebo u detí neliečených matiek s epilepsiou. 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. Intelligenčný 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 bežnou 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).

*Dievčatá v detskom veku a ženy vo fertilnom veku (pozri vyššie a časť 4.4)*

#### Pokiaľ žena plánuje tehotenstvo

Pokiaľ žena s epilepsiou plánuje otehotnieť, musí špecialista so skúsenosťami s liečbou 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 4.4). 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 so skúsenosťami s liečbou 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 so skúsenosťami 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).

#### Muži a možné riziko porúch vývoja nervového systému u detí otcov liečených valproátom v období 3 mesiacov pred splodením dieťaťa

Retrospektívna observačná štúdia v 3 severských krajinách naznačuje zvýšené riziko porúch vývoja nervového systému (neuro-developmental disorders, NDD) u detí (vo veku od 0 do 11 rokov) narodených mužom liečeným valproátom v monoterapii v období 3 mesiacov pred splodením dieťaťa v porovnaní s deťmi, ktoré sa narodili mužom liečeným lamotrigínom alebo levetiracetamom v monoterapii, so súhrnným upraveným pomerom rizika (hazard ratio, HR) 1,50 (95 % CI: 1,09-2,07). Upravené kumulatívne riziko NDD sa pohybovalo v rozmedzí 4,0 % až 5,6 % v skupine s valproátom oproti 2,3 % až 3,2 % v skupine tvorenej monoterapiou lamotrigínom/levetiracetamom. Štúdia nebola dostatočne veľká na preskúmanie súvislostí so špecifickými podtypmi NDD a obmedzenia štúdie zahŕňali možné zámeny indikácií a rozdiely v čase následného sledovania medzi skupinami exponovanými liekom. Priemerný čas následného sledovania detí v skupine s valproátom sa pohyboval v rozmedzí 5,0 a 9,2 rokov v porovnaní so 4,8 a 6,6 rokmi u detí v skupine s lamotrigínom/levetiracetamom. Celkovo je možné zvýšené riziko NDD u detí otcov liečených valproátom 3 mesiace pred splodením dieťaťa, no príčinná súvislosť úlohy valproátu nie je potvrdená. Okrem toho štúdia nehodnotila riziko NDD u detí narodených mužom, ktorí ukončili užívanie valproátu na obdobie dlhšie ako 3 mesiace pred splodením dieťaťa (t. j. bola umožnená nová spermatogéza bez expozície valproátu).

Ako preventívne opatrenie majú ošetrojúci lekári informovať pacientov mužského pohlavia o tomto možnom riziku a prediskutovať potrebu zvážiť používanie účinnej antikoncepcie, a to aj u partnerky, počas užívania valproátu a minimálne 3 mesiace po ukončení liečby (pozri časť 4.4). Pacienti mužského pohlavia nemajú darovať spermie počas liečby a minimálne 3 mesiace po ukončení liečby.

Pacientov mužského pohlavia liečených valproátom má ošetrojúci lekár pravidelne kontrolovať, aby zhodnotil, či je valproát pre daného pacienta najvhodnejšou liečbou. U pacientov mužského pohlavia, ktorí plánujú splodiť dieťa, sa majú zvážiť a prediskutovať vhodné alternatívy liečby. V každom prípade sa majú vyhodnotiť individuálne okolnosti. Podľa potreby sa odporúča poradiť so špecialistom, ktorý má skúsenosti s liečbou epilepsie alebo bipolárnej poruchy.

#### 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/prerušiť liečbu liekom Valpro-ratiopharm Chrono 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 Ovpłyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Na začiatku liečby s liekom Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg sa pri užívaní vyšších dávok alebo v kombinácii s centrálnie pôsobiacimi liečivami môžu vyskytnúť účinky na centrálny nervový systém, napr. ospalosť alebo zmätenosť, ktoré môžu ovplyvniť vnímanie tak, že schopnosť viesť vozidlá, obsluhovať stroje alebo vykonávať činnosti spojené s rizikom pádu alebo nehody je narušená, a to bez ohľadu na základné ochorenie. Tento účinok je výraznejší pri súbežnom požívaní alkoholu.

## **4.8 Nežiaduce účinky**

|                  |                     |
|------------------|---------------------|
| Veľmi časté:     | ≥1/10               |
| Časté:           | ≥1/100, <1/10       |
| Menej časté:     | ≥1/1 000, <1/100    |
| Zriedkavé:       | ≥1/10 000, <1/1 000 |
| Veľmi zriedkavé: | ≤1/10 000           |
| Neznáme          | z dostupných údajov |

### **Novotvary benígne, malígne a nešpecifikované (vrátane cýst a polypov)**

Zriedkavé: myelodysplastický syndróm.

### **Poruchy krvi a lymfatického systému**

Časté: anémia, trombocytopenia (riziko tohto závisí od dávky a vyskytuje sa relatívne častejšie u žien a starších osôb) alebo leukopénia.

Menej časté: pancytopenia.

Zriedkavé: znížený fibrinogén, väčšinou bez klinických príznakov a najmä pri vysokých dávkach (valproát sodný má inhibičný účinok na druhú fázu agregácie krvných doštičiek).

Nedostatok faktora VIII, zlyhanie kostnej drene vrátane erytrocytarnej aplázie a agranulocytózy, makrocytárna anémia, makrocytóza.

Veľmi zriedkavé: porucha funkcie kostnej drene môže viesť k lymfopénii, neutropénii, pancytopénii alebo anémii.

Neznáme: predĺžený čas krvácania\*, lymfocytóza.

\*ako výsledok zníženej koncentrácie fibrinogénu, narušená agregácia doštičiek a/alebo trombocytopatia z dôvodu chýbania faktora VIII/ von Willebrandovho faktora (pozri časť 4.4).

### **Poruchy imunitného systému**

Časté: precitlivosť.

Zriedkavé: generalizovaný lupus erythematosus.

### **Endokrinné poruchy**

Menej časté: syndróm neprimeranej sekrécie ADH (SIADH), hyperandrogenizmus (hirsutizmus, virilizmus, akné, vzor mužskej alopecie a/alebo zvýšené androgény).

Zriedkavé: hypotyreóza.

### **Poruchy metabolizmu a výživy**

Veľmi časté: izolovaná a mierna hyperamonémia bez zmeny parametrov pečeneových funkcií, ktoré nevyžadujú ukončenie liečby. Okrem toho boli zaznamenané prípady hyperamonémie, ktoré boli sprevádzané neurologickými symptómami. V takýchto prípadoch sa vyžadujú ďalšie vyšetrenia (pozri časti 4.3 a 4.4).

Časté: hyponatriémia, zvýšenie alebo strata hmotnosti v závislosti od dávky, zvýšená chuť do jedla alebo strata chuti do jedla.

Zriedkavé: obezita.

Neznáme: hypokarnitinémia (pozri časti 4.3 a 4.4).

\*Prírastok hmotnosti sa má pozorne sledovať, pretože je rizikovým faktorom pre syndróm polycystických ovárií (pozri časť 4.4).

V klinickej štúdii so 75 deťmi sa počas liečby liekmi obsahujúcimi kyselinu valproovú pozorovala znížená aktivita biotinidázy. Tiež sú zaznamenané prípady deficiencie biotínu.

### **Psychické poruchy**

Časté: zmätenosť, agresivita\*, nepokoj\*, porucha pozornosti\*, halucinácie.

Menej časté: podráždenosť.

Zriedkavé: abnormálne správanie\*, psychomotorická hyperaktivita\*, porucha učenia\*.

\* hlavne u detí

### **Poruchy nervového systému**

Veľmi časté: tremor.

Časté: ospalosť závislá od dávky, extrapyramídové poruchy, ktoré nemusia byť reverzibilné, záchvaty (pozri časť 4.4), ospalosť, stupor\*, poruchy pamäti, bolesť hlavy, nystagmus, parestézie. Únava a ospalosť, apatia a ataxia boli bežne pozorované pri kombinovanej liečbe s inými antiepileptikami.

Menej časté: letargia\*, kóma\*, encefalopatia\*, exacerbácia kŕčov, reverzibilný parkinsonizmus, parestézia, bolesť hlavy, spasticita, ataxia, najmä na začiatku liečby. krátko po užití liekov obsahujúcich kyselinu valproovú sa pozorovala encefalopatia. Patogenéza nebola stanovená a encefalopatia je po vysadení lieku reverzibilná. V niektorých prípadoch boli popísané zvýšené hladiny amoniaku a v kombinovanej terapii s fenobarbitalom zvýšené hladiny fenobarbitalu.

Zriedkavé: bola popísaná demencia spojená s cerebrálnou atrofiou, reverzibilná po vysadení lieku, kognitívne poruchy, najmä pri vysokých dávkach alebo pri kombinovanej liečbe s inými antiepileptikami, chronická encefalopatia s neurologickými príznakmi a poruchami vyššej kortikálnej funkcie. Patogenéza takýchto porúch nebola jasne stanovená.

Neznáme: apatia (pri kombinovanej liečbe s inými antiepileptikami), sedácia.

\* Niekedy kulminujúce do kómy, čiastočne spojené so zvýšeným výskytom záchvatov. Príznaky ustúpili po znížení dávky alebo vysadení lieku. Väčšina takýchto prípadov sa vyskytla počas kombinovanej liečby (najmä s fenobarbitalom alebo topiramátom) alebo po rýchlom zvýšení dávky.

Pri dlhodobej liečbe valproovou kyselinou v kombinácii s inými antiepileptikami, najmä fenytoínom, sa môžu vyskytnúť známky poškodenia mozgu (encefalopatia): zvýšenie záchvatov, chýbanie elánu, stupor, svalová slabosť (svalová hypotenzia), poruchy motoriky (choreoidná dyskinéza) a závažné generalizované zmeny na EEG.

### **Poruchy oka**

Zriedkavé: diplopia.

### **Poruchy ucha a labyrintu**

Časté: bola hlásená reverzibilná alebo ireverzibilná strata sluchu, nebola dokázaná súvislosť s liekmi obsahujúcimi kyselinu valproovú.

Bol pozorovaný tinitus.

### **Poruchy ciev**

Časté: krvácanie.

Menej časté: kožná vaskulitída.

## **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína**

Menej časté: pleurálny výpotok (eozinofilný).

## **Poruchy gastrointestinálneho traktu**

Veľmi časté: nevoľnosť\*.

Časté: bolesť v hornej časti brucha, hnačka\*, vracanie\*, ochorenie d'asien (hlavne d'asien hyperplázia), stomatitída.

Menej časté: pankreatitída (niekedy smrteľná, pozri časť 4.4), hypersalivácia.

Neznáme: gastrointestinálne poruchy\*, zápcha.

\*Sú zvyčajne prechodné a vyskytujú sa na začiatku liečby.

## **Poruchy pečene a žľazových ciest**

Časté: môže sa vyskytnúť na dávke závislá, závažná (niekedy smrteľná) porucha funkcie pečene.

U detí, najmä pri kombinovanej liečbe s inými antiepileptikami, sa riziko poškodenia pečene výrazne zvyšuje (pozri časť 4.4).

Zriedkavé: porfýria.

## **Poruchy kože a podkožného tkaniva**

Časté: alopecia, poruchy nechťov a nechťového lôžka.

Menej časté: angioedém, vyrážka, porucha vlasov (vrátane abnormálnej štruktúry vlasov, zmeny farby vlasov, abnormálny rast vlasov).

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

Veľmi zriedkavé: Lyellov syndróm.

Neznáme: Hyperpigmentácia.

## **Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva**

Bolo hlásené zníženie hustoty kostnej hmoty, osteopénia, osteoporóza a zlomeniny u pacientov na dlhodobej liečbe kyselinou valproovou. Mechanizmus, ktorým kyselina valproová ovplyvňuje kostný metabolizmus nebol identifikovaný.

Zriedkavé: rabdomyolýza (pozri časť 4.4).

## **Poruchy obličiek a močových ciest**

Časté: inkontinencia moču.

Menej časté: zlyhanie obličiek.

Zriedkavé: enuréza, tubulo-intersticiálna nefritída, reverzibilný Fanconiho syndróm (metabolická acidóza, fosfatúria, aminoacidúria, glykozúria), ale spôsob účinku je však zatiaľ nejasný.

## **Poruchy reprodukčného systému a prsníkov**

Časté: nepravidelná menštruácia, dysmenorea.

Menej časté: amenorea.

Zriedkavé: mužská neplodnosť (pozri časť 4.6), zvýšené hladiny testosterónu, polycystické vaječníky.

Veľmi zriedkavé: gynekomastia.

## **Vrodené, familiárne a genetické poruchy**

Frekvencia neznáma: vrodené chyby a vývojové poruchy (pozri časť 4.4 a časť 4.6).

## **Celkové poruchy a reakcie v mieste podania**

Veľmi zriedkavé: hypotermia, ktorá bola reverzibilná po vysadení kyseliny valproovej, periférny edém.

## **Vyšetrenia**

Zriedkavé: zníženie koagulačných faktorov (najmenej jeden), abnormálne koagulačné testy (ako je predĺženie protrombínového času (pozri časť 4.4), predĺženie aktivovaného parciálneho trombotoplastínového času, predĺženie trombínového času, zvýšenie INR) (pozri časti 4.4 a 4.6).

## Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil valproátu v pediatrickej populácii je porovnateľný s dospelými, niektoré nežiaduce účinky sú však závažnejšie alebo hlavne pozorovateľnejšie u pediatrickej populácie. U dojčiat a malých detí, najmä vo veku do 3 rokov, existuje mimoriadne riziko závažného poškodenia funkcie pečene. Malé deti sú tiež osobitne vystavené riziku pankreatitídy. Tieto riziká klesajú s pribúdajúcim vekom (pozri časť 4.4). U pediatrickej populácie sa v zásade pozorujú psychiatrické poruchy, ako sú agresia, agitovanosť, poruchy pozornosti, abnormálne správanie, psychomotorická hyperaktivita a poruchy učenia.

## 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**

Pri posudzovaní intoxikácie treba vždy zobrať do úvahy možnosť viacerých intoxikácií, napríklad požitím viacerých liekov pri pokuse o samovraždu.

Pri terapeutických sérových hladinách (50 – 100 µg/ml) má kyselina valproová relatívne nízku toxicitu. Veľmi zriedkavo sa pri sérových hladinách nad 100 µg/ml vyskytla u dospelých a detí akútna intoxikácia kyselinou valproovou.

V odbornej literatúre sa zaznamenali ojedinelé prípady akútneho a chronického predávkovania končiace smrťou.

## Symptómy predávkovania:

Intoxikácia je charakterizovaná zmätenosťou, útlmom, niekedy ústí do kómy, svalovou slabosťou, hyporeflexiou a areflexiou, obehový kolaps/šok..

Vyskytli sa izolované prípady hypotenzie, miózy, kardiovaskulárnych a respiračných porúch, edému mozgu, metabolickej acidózy a hypernatriémie.

U dospelých a detí spôsobili vysoké sérové hladiny abnormálne neurologické poruchy, ako napríklad zvýšený sklon k záchvatom a poruchy správania.

Príznaky sa môžu líšiť a prípady boli hlásené pri veľmi vysokých plazmatických hladinách. V niekoľkých prípadoch bolo masívne predávkovanie smrteľné.

Sodík vo formách valproátu môže pri predávkovaní viesť k hypernatriémii.

## Liečba predávkovania:

Nie je známe žiadne konkrétne antidotum.

Klinické zvládnutie predávkovania sa má preto obmedziť na všeobecné opatrenia zamerané na elimináciu toxínu a podporu vitálnych funkcií.

Ak je to možné, v priebehu 30 minút po požití treba vyvolať vracanie, uskutočniť výplach žalúdka alebo podať aktívne uhlie. Výplach žalúdka je užitočný do 10-12 hodín po predávkovaní. Je potrebné monitorovanie na jednotke intenzívnej starostlivosti.

Účinná môže byť hemodialýza a forsírovaná diuréza. Peritoneálna dialýza je menej účinná.

Môže sa použiť hemoperfúzia.

Skúsenosti, ktoré by umožnili posúdenie účinnosti hematogénnej perfúzie uhlím alebo kompletnej substitúcie plazmy a transfúzie sú nedostatočné. Preto sa odporúča intenzívna lekárska starostlivosť s monitorovaním sérových koncentrácií, avšak, najmä u detí, bez špecifických detoxikačných výkonov.

Intravenózne podanie naloxonu na odstránenie zastretého vedomia sa v jednom prípade ukázalo byť účinné.

Je potrebné dbať na to, aby sa zabránilo aspirácii; v určitých prípadoch môže byť potrebná intubácia a bronchiálna toaleta.

V prípadoch predávkovania valproátom, ktoré vedie k hyperamonémii, sa karnitín môže podávať intravenózne, aby sa pokúsili normalizovať hladiny amoniaku.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptiká, deriváty vyšších alifatických kyselín.

ATC kód: N03AG01

Kyselina valproová je antiepileptická látka, ktoré nemá žiadnu štrukturálnu podobnosť s inými antikonvulzívnymi liečivami. Najpravdepodobnejším spôsobom účinku kyseliny valproovej je potenciovanie GABA sprostredkovanvej inhibície cez presynaptický účinok na metabolizmus GABA a/alebo priamy postsynaptický účinok na iónové kanáliky neurónovej membrány.

### 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kyselina valproová je veľmi slabo rozpustná vo vode (1:800), sodná soľ je vo vode vysoko rozpustná (1:0,4).

#### – Absorpcia

Po perorálnom podaní sa kyselina valproová a jej sodná soľ v gastrointestinálnom trakte rýchlo a takmer úplne absorbujú.

#### – Sérové hladiny, väzba na plazmatické bielkoviny, distribúcia

Čas najvyšších sérových koncentrácií závisí od galenickej formy:

Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg

V jednotlivej štúdii po vysoko mastnom jedle sa maximálna sérová koncentrácia po požití tablety s predĺženým uvoľňovaním dosiahla približne za 4 – 24 hodín. Po dávke 500 mg valproátu sodného sa namerali maximálne sérové koncentrácie 17 – 42 µg/ml.

Medzi dávkou tablety s predĺženým uvoľňovaním a sérovou koncentráciou je takmer lineárny vzťah.

Priemerný terapeutický rozsah sérových koncentrácií sa udáva ako 50 – 100 µg/ml. Nežiaduce účinky, vrátane intoxikácie, sú pravdepodobnejšie nad 100 µg/ml. Sérové hladiny v rovnovážnom stave sa zvyčajne dosahujú v priebehu 3 - 5 dní (5 násobok polčasu).

V mozgomiešnom moku koncentrácie valproovej kyseliny zodpovedajú voľnej frakcii valproovej kyseliny v plazme.

Distribučný objem závisí na veku a je zvyčajne 0,13 – 0,23 l/kg; u mladších pacientov je 0,13–0,19 l/kg.

Kyselina valproová sa viaže na plazmatické bielkoviny na 90 – 95%, najmä na albumín. Pri vyšších dávkach sa väzba na bielkoviny znižuje. Väzba na plazmatické bielkoviny je u starších pacientov a u pacientov s renálnou alebo hepatálnou dysfunkciou nižšia. V jednej štúdii sa u pacientov s významne zníženou funkciou obličiek pozorovali vyššie hodnoty voľného liečiva (8,5 až nad 20%).

Celková koncentrácia kyseliny valproovej pozostávajúca z voľnej frakcie a frakcie viazanej na bielkoviny môže byť v prítomnosti hypoproteinémie zväčša nezmenená, avšak môže byť aj v dôsledku zvýšeného metabolizmu voľnej frakcie znížená.

#### 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.

#### - Biotransformácia, eliminácia

Biotransformácia zahŕňa glukuronidáciu a  $\beta$  (beta),  $\omega$  (omega) a  $\omega$ -1 (omega-1) oxidáciu. Približne 20% podanej dávky sa ako ester glukuronidu získa po renálnej exkrécii v moči. Existuje viac ako 20 metabolitov, pričom metabolity pochádzajúce z omega oxidácie sa považujú za hepatotoxické. Menej ako 5% dávky kyseliny valproovej sa vylúči v moči v nezmenenej forme.

Hlavným metabolitom je 3-keto-valproová kyselina, ktorá sa v 3 – 60% vyskytuje v moči. Tento metabolit má u myši antikonvulzívne účinky, avšak u ľudí sa tento účinok nepotvrdil.

#### - Plazmatický klírens, plazmatický polčas

V jednej štúdii bol u pacientov s epilepsiou plazmatický klírens 12,7 ml/min. U zdravých dobrovoľníkov je 5 – 10 ml/min a je zvýšený, ak sa užívajú enzýmy indukujúce antiepileptiká.

V monoterapii je priemerný plazmatický polčas 12 – 16 hodín a pri dlhodobej liečbe zostáva konštantný.

Pri kombinácii s inými liekmi (napr. primidónom, fenytoínom, fenobarbitalom a karbamazepínom) sa polčas znižuje k hodnotám medzi 4 a 9 hodinami, a to v závislosti na indukcii enzýmov.

Po dovŕšení veku 10 rokov majú deti a dospievajúci klírens valproátu podobný tomu, ktoré sú hlásené 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 znížený v porovnaní s dospelými a je najnižší priamo po narodení. V prehľade odbornej literatúry sa plazmatický polčas valproátu u dojčiat do dvoch mesiacov má značnú variabilitu v rozmedzí od 1 do 67 hodín. U detí vo veku 2 - 10 rokov je klírens valproátu o 50% vyšší ako u dospelých.

U pacientov s ochorením pečene je polčas predĺžený. V prípadoch predávkovania sa zaznamenali polčasy až do 30 hodín.

Počas tehotenstva je v treťom trimestri prítomné zvýšenie distribučného objemu a tomu odpovedajúce zvýšenie pečeneového a obličkového klírensu s možným poklesom sérovej koncentrácie pri konštantnej dávke.

Je potrebné zobrať do úvahy aj to, že väzba na plazmatické bielkoviny sa môže počas gravidity meniť a voľná frakcia kyseliny valproovej (terapeuticky účinná) sa môže zvýšiť.

#### - Vylučovanie do materského mlieka

Kyselina valproová prechádza placentárnou bariérou a vylučuje sa do materského mlieka.

V rovnovážnom stave je koncentrácia v materskom mlieku približne do 10% sérových koncentrácií.

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Počas výskumu chronickej toxicity sa pri vysokých dávkach (250 mg/kg u potkanov, 90 mg/kg u psov) zaznamenala testikulárna atrofia, degenerácia ductus deferens, nedostatočná spermatogenéza a zmeny v pľúcach a prostate.

V štúdiách toxicity s opakovaným dávkovaním boli u dospelých potkanov a psov, po perorálnom podaní dávok 1250 mg/kg/deň a 150 mg/kg/deň, v uvedenom poradí, hlásené degenerácia/atrofia semenníkov alebo abnormality v spermatogenéze a zníženie hmotnosti semenníkov.

U potkaních mláďat bol pokles hmotnosti semenníkov pozorovaný iba pri dávkach presahujúcich maximálnu tolerovanú dávku (od 240 mg/kg/deň intraperitoneálne alebo intravenózne) a bez súvisiacich histopatologických zmien. Pri tolerovaných dávkach (do 90 mg/kg/deň) neboli pozorované žiadne účinky na samčie reprodukčné orgány. Na základe týchto údajov sa mláďatá nepovažovali za náchylnejšie na testikulárne nálezy ako dospelí jedinci. Relevantnosť testikulárnych nálezov u pediatrickej populácie je neznáma.

V štúdií fertility na potkanoch valproát v dávkach do 350 mg/kg/deň nemenil reprodukčnú schopnosť samcov. Mužská neplodnosť však bola identifikovaná ako nežiaduci účinok u ľudí (pozri časti 4.6 a 4.8).

Testy mutagenicity na baktériách, potkanoch a myšiach boli negatívne.

Dlhodobé štúdie sa uskutočnili na potkanoch a myšiach. Pri veľmi vysokých dávkach sa pozoroval zvýšený výskyt podkožných fibrosarkómov u potkanov mužského pohlavia. V štúdiách na zvieratách sa ukázalo, že kyselina valproová je teratogénna.

Štúdie na zvieratách preukázali, že expozícia valproátu *in utero* vedie k morfológickým a funkčným zmenám sluchového systému u potkanov a myší.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

#### Jadro tablety

hypromelóza 4000 mPa.s

hypromelóza 15000 mPa.s

acesulfám, draselná soľ

oxid kremičitý, koloidný hydratovaný

#### Obal tablety

laurylsíran sodný

dibutyl-sebakát

bázický butylovaný metakrylát, kopolymér

stearát horečnatý

oxid titaničitý

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

#### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajte v pôvodnom obale a udržiajte na suchom mieste, aby bol liek chránený pred vlhkosťou. Tento liek je hygroskopický. Tablety s predĺženým uvoľňovaním by nemali byť odstránené z ich fólie až do doby bezprostredne pred ich užitím. Blister sa nesmie strihať.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg

- Blister vyrobený z potiahnutej dvojitej hliníkovej fólie  
20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120, 200, 200 (2 x 100, multibalenie), 500 (10 x 50 nemocničné balenie) tabliet s predĺženým uvoľňovaním.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

#### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

### **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

ratiopharm GmbH, Graf-Arco-Strasse 3, 89079 Ulm, Nemecká spolková republika

### **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO**

Reg.č.: 21/0429/06-S

### **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie lieku: 05. októbra 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. marca 2013

### **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

06/2025