

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Valproat ratiopharm Chrono 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Valproat ratiopharm Chrono 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Valproat ratiopharm Chrono 300 mg

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 200 mg natrium-valproátu a 87 mg kyseliny valproové (ekvivalentní 300 mg natrium-valproátu).

Valproat ratiopharm Chrono 500 mg

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 333 mg natrium-valproátu a 145 mg kyseliny valproové (ekvivalentní 500 mg natrium-valproátu).

Pomocná látka se známým účinkem:

Valproat ratiopharm Chrono 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 27,7 mg sodíku.

Valproat ratiopharm Chrono 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 46,2 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Bílá podlouhlá bikonvexní potahovaná tableta s půlicí rýhou na obou stranách.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

K léčbě:

- **generalizovaných záchvatů** typu absencí, myoklonických a tonicko-klonických záchvatů

- **fokálních a sekundárně generalizovaných záchvatů**

a ke kombinované léčbě dalších forem záchvatů, jako fokálních záchvatů jednoduchých, komplexních a fokálních záchvatů se sekundární generalizací, pokud tyto typy záchvatů neodpovídají na běžnou antiepileptickou léčbu.

Poznámka

U malých dětí do 3 let včetně se přípravky obsahující kyselinu valproovou podávají jako lék první volby pouze ve výjimečných případech.

Léčba **manické epizody** dospělých **pacientů s bipolární poruchou**, u nichž není léčba lithiem tolerována nebo je kontraindikována. Pokračování léčby po manické epizodě lze zvážit u pacientů, kteří při akutní mánii odpovídali na léčbu valproátem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Poznámka

Při změně z předchozí léčby (neprolongovanou) farmaceutickou formou na Valproat ratiopharm Chrono musí být zajištěno udržení odpovídajících sérových hladin kyseliny valproové.

Dívky a ženy ve fertilním věku

Léčba valproátem musí být zahájena a sledována specialistou se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy. Valproát se má používat k léčbě dívek a žen, které by mohly otěhotnět, pouze tehdy, pokud jiná léčba není účinná nebo není tolerována. Valproát se předepisuje a vydává v souladu s Programem prevence početí pro přípravky s obsahem valproátu (body 4.3 a 4.4). Přínos a riziko mají být pečlivě přehodnocovány při pravidelných kontrolách léčby. Valproát se má přednostně předepisovat jako monoterapie a v nejnižší účinné dávce, pokud možno ve formě s prodlouženým uvolňováním. Denní dávka se má rozdělit do nejméně dvou dílčích dávek (viz bod 4.6).

Muži

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

Záchvaty

Dávka přípravku má být individuálně určována a monitorována specialistou. Stanovení dávky má být primárně založeno na klinických projevech, spíše než na rutinním monitorování sérových koncentrací. Stanovení sérových hladin může pomoci v případě toxických symptomů nebo nedostatečné účinnosti (viz bod 5.2). Cílem léčby je dosáhnout absence záchvatů nejnižší možnou dávkou. K dosažení optimální účinné dávky se doporučuje pozvolné a postupné zvyšování dávky. Existují různé síly a farmaceutické formy umožňující postupné zvyšování dávkování a přesnou titraci udržovací dávky.

V monoterapii je obvyklá **úvodní dávka** 5-10 mg kyseliny valproové/kg váhy a tato dávka má být zvyšována o cca 5 mg kyseliny valproové/kg váhy každých 4-7 dní.

V některých případech se plný účinek neprojeví do 4-6 týdnů. Denní dávka v těchto případech nemá být zvyšována příliš rychle nad obvyklé dávkování.

Obvyklá **průměrná denní dávka** během dlouhodobé léčby je:

- 20 mg kyseliny valproové/kg váhy u dospělých a starších pacientů
- 25 mg kyseliny valproové/kg váhy u dospívajících
- 30 mg kyseliny valproové/kg váhy u dětí.

Adekvátně tomu jsou doporučeny následující udržovací denní dávky jako návod:

Věk	Tělesná hmotnost	Průměrná dávka v mg*/den
Děti **		
3-6 let	cca 15-25 kg	450-600
7-14 let	cca 25-40 kg	750-1200
Dospívající od 14 let	cca 40-60 kg	1000-1500
Dospělí	od 60 kg	1200-2100

* Údaje vycházejí z mg sodné soli valproátu

** Poznámky:

U dětí do 3 let věku mají být přednostně užívány konvenční lékové formy s nižším obsahem léčivé látky (např. roztok). K léčbě dětí od 3 let je možno použít tablety přípravku Valproat ratiopharm Chrono 300 mg, které lze rozdělit na dvě stejné poloviny.

Pokud je přípravek Valproat ratiopharm Chrono užíván v **kombinaci** nebo jako **substituční léčba** po předchozí medikaci, musí být dávka současně užívaného antiepileptika, zejména fenobarbitalu, neprodleně snížena. Pokud je třeba předchozí léčbu přerušit, musí se tak učinit postupným snižováním dávky.

Jelikož je účinek ostatních antiepileptik na indukci enzymů reverzibilní, mají být monitorovány sérové hladiny kyseliny valproové 4-6 týdnů po posledním užití takového léku a denní dávka má být příslušně redukována.

U pacientů s renální insuficiencí nebo hypoproteinémií je třeba počítat se zvýšením množství volné kyseliny valproové v séru a v případě potřeby snížit dávku. Nicméně, klinický obraz je rozhodujícím faktorem při úpravě dávky, protože určení celkové sérové koncentrace kyseliny valproové může vést k falešným závěrům (viz bod 5.2).

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

Denní dávka se podává v 1-2 dílčích dávkách.

Manické epizody u bipolární poruchy

Dospělí:

Denní dávka má být stanovena a individuálně kontrolována ošetřujícím lékařem. Doporučená úvodní denní dávka je 750 mg. Mimo to byl v klinických studiích prokázán přijatelný bezpečnostní profil úvodní dávky 20 mg valproátu na kilogram tělesné hmotnosti. Lékové formy s prodlouženým uvolňováním je možné podávat jednou nebo dvakrát denně. Dávka má být zvyšována co možná nejrychleji až do dosažení nejnížší terapeutické dávky, která zabezpečí požadovaný klinický účinek. Denní dávka má být přizpůsobena klinické odpovědi pacienta tak, aby bylo možné individuálně stanovit nejnížší účinnou dávku.

Průměrná denní dávka valproátu se obvykle pohybuje v rozmezí 1000 až 2000 mg. Pacienti, kterým jsou podávány denní dávky vyšší než 45 mg/kg tělesné hmotnosti, mají být pečlivě monitorováni.

Při pokračování léčby manických epizod u bipolární poruchy je třeba individuálně upravit dávkování na nejnížší možnou účinnou dávku.

Děti a dospívající:

Bezpečnost a účinnost přípravku Valproat ratiopharm Chrono 300 mg a 500 mg v léčbě manických epizod u bipolární poruchy nebyla hodnocena u pacientů mladších 18 let.

Způsob a trvání léčby

Tablety s prodlouženým uvolňováním mají být užívány nejlépe 1 hodinu před jídlem (na prázdný žaludek před snídaní). V případě výskytu gastrointestinálních nežádoucích účinků v důsledku léčby se mají tablety s prodlouženým uvolňováním užívat během jídla nebo po něm. Tablety se polykají celé nebo rozpůlené, nesmí se rozkousat, a zapíjí se dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenicí vody).

Délka léčby je stanovena ošetřujícím lékařem.

Záchvaty:

Antiepileptická léčba je vždy dlouhodobá.

Specialista (neurolog, dětský neurolog) rozhoduje o titraci dávky, trvání léčby a vysazení přípravku Valproat ratiopharm Chrono individuálně. Obecně platí, že se nemá pokoušet o snižování dávky nebo vysazení přípravku, není-li pacient bez záchvatů alespoň dva až tři roky. Vysazování přípravku se musí provádět formou postupného snižování dávek po dobu jednoho až dvou let. Děti mohou dávce stanovené na kg tělesné hmotnosti postupně „odrůst“. Úprava dávky jen na základě věku není nezbytná, pokud se EEG nálezy nezhoršují.

Zkušenosti s dlouhodobou léčbou přípravkem Valproat ratiopharm Chrono jsou omezené, zejména u dětí mladších 6 let.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Valproat ratiopharm Chrono je kontraindikován v následujících situacích:

- hypersenzitivita na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- osobní nebo rodinná anamnéza jaterního onemocnění nebo vážná aktivní jaterní nebo pankreatická dysfunkce
- jaterní dysfunkce s fatálními následky u sourozenců během léčby kyselinou valproovou
- porfyrie
- poruchy koagulace
- defekty v cyklu močoviny (viz bod 4.4)
- valproát je kontraindikován u pacientů se známými mitochondriálními poruchami způsobenými mutacemi jaderného genu kódujícího mitochondriální enzym polymerázu γ (POLG), například Alpersův-Huttenlocherův syndrom, a u dětí mladších 2 let, u kterých je podezření na možný výskyt poruchy související s POLG (viz bod 4.4).

Léčba epilepsie

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

Léčba bipolární poruchy

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Program prevence početí

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

Přípravek Valproat ratiopharm Chrono je kontraindikován v následujících situacích:

Léčba epilepsie

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

Léčba bipolární poruchy

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

Podmínky Programu prevence početí:

Předepisující lékař musí zajistit, aby

- v každém případě byly vyhodnoceny individuální okolnosti, včetně diskuse s pacientkou, aby se zajistilo její zapojení, aby byly prodiskutovány terapeutické možnosti a pacientka porozuměla rizikům a opatřením

nezbytným k minimalizaci rizika.

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

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

Dívky

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

Těhotenský test

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

Antikoncepce

Ženy, které by mohly otěhotnět, a kterým je předepsán valproát, musí používat účinnou antikoncepci bez přerušení po celou dobu trvání léčby valproátem. Těmto pacientkám musí být poskytnuty veškeré informace o

prevenci početí a doporučeno poradenství, pokud nepoužívají účinnou antikoncepci. Má se použít alespoň jedna účinná metoda antikoncepce (nejlépe nezávislá na uživateli, jako je nitroděložní tělísko nebo implantát) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce, včetně bariérové metody. V každém případě mají být při výběru kontracepční metody posouzeny individuální okolnosti včetně diskuse s pacientkou, aby se zajistilo její zapojení a dodržování zvolených opatření. I v případě, že pacientka má amenoreu, musí dodržovat všechna doporučení ohledně účinné antikoncepce.

Přípravky obsahující estrogen

Současné užívání s přípravky obsahujícími estrogen, včetně hormonální antikoncepce obsahující estrogen, může potenciálně vést ke snížení účinnosti valproátu (viz bod 4.5). Předepisující lékaři mají sledovat klinickou odpověď (kontrola záchvatů nebo nálady) při zahájení nebo vysazení přípravků obsahujících estrogen. Naopak valproát nesnižuje účinnost hormonální antikoncepce.

Každoroční přehodnocení léčby specialistou

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

Plánování těhotenství

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

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

V případě těhotenství

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

Lékárník musí zajistit, že

- při každém výdeji valproátu je pacientce poskytnuta karta pacienta a pacientka rozumí jejímu obsahu.
- pacientky jsou upozorněny, aby v případě plánování nebo podezření na těhotenství nepřerušovaly léčbu valproátem, ale okamžitě kontaktovaly specialistu.

Edukační materiály

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

pacienta a karta pacienta musí být poskytnuty všem ženám užívajícím valproát, které by mohly otěhotnět.

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

Použití u mužských pacientů

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

Jako preventivní opatření mají předepisující lékaři informovat pacienty mužského pohlaví o tomto potenciálním riziku (viz bod 4.6) a probrat s nimi potřebu zvážit účinnou antikoncepci, a to i pro partnerku, při užívání valproátu a po dobu nejméně 3 měsíců po ukončení léčby. Muži nemají darovat sperma během léčby a alespoň 3 měsíce po jejím ukončení.

Mužští pacienti léčení valproátem mají být pravidelně kontrolováni svým předepisujícím lékařem, aby zhodnotil, zda valproát zůstává pro pacienta nejvhodnější léčbou. U mužských pacientů, kteří plánují zplodit dítě, mají být zváženy vhodné alternativy léčby a projednány s těmito pacienty. V každém případě je třeba posoudit individuální okolnosti. Doporučuje se vyhledat radu odborníka se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy.

Pro zdravotníky a pacienty mužského pohlaví jsou k dispozici edukační materiály. Pacientům mužského pohlaví užívajícím valproát má být poskytnuta Příručka pacienta.

Upozornění

Vážné poškození jater se vyskytuje méně často, poškození slinivky břišní se vyskytuje vzácně. Nejčastěji jsou postiženi kojenci a malé děti do 3 let věku, trpící vážnými epileptickými záchvaty, zejména když je kyselina valproová kombinována s jinými antikonvulzivními léky nebo tyto děti mají současně poškození mozku, mentální retardaci nebo hereditární metabolické onemocnění. U této skupiny pacientů má být kyselina valproová podávána se zvláštní opatrností a v monoterapii.

Ve většině případů je poškození jater pozorováno během prvních šesti měsíců léčby, zejména mezi druhým a dvanáctým týdnem.

Zkušenosti ukazují, že ve věku nad 3 roky (zvláště u pacientů nad 10 let) významně klesá frekvence onemocnění jater.

Průběh onemocnění může být letální. Současný výskyt hepatitidy a pankreatitidy zvyšuje riziko letálního průběhu.

Sebevražedné myšlenky nebo zhoršení klinického stavu

U pacientů, kterým byla podávána antiepileptika v různých indikacích, byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných klinických studií kontrolovaných placebem, ve kterých byla hodnocena antiepileptika, rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupná data nevylučují možnost zvýšeného rizika u přípravku Valproat ratiopharm Chrono.

Proto u pacientů mají být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování, mají vyhledat lékařskou pomoc.

Známky hepatálního a/nebo pankreatického poškození

Závažnému nebo letálnímu hepatálnímu a/nebo pankreatickému poškození mohou předcházet nespecifické příznaky, jako je vzestup frekvence/závažnosti záchvatů, porucha vědomí se zmateností, agitovanost, poruchy hybnosti, malátnost, astenie, ztráta chuti k jídlu, averze k běžné potravě nebo valproové kyselině, nauzea, zvracení, bolesti břicha, letargie a – zejména v případě poškození jater - hematomy, epistaxe a lokální nebo generalizované edémy. Pacienti, zejména kojenci a batolata, mají být pečlivě monitorováni s ohledem na tyto příznaky. Jestliže tyto příznaky pokračují nebo jsou závažnější, musí být kromě pečlivého klinického vyšetření provedeny příslušné laboratorní testy (viz dále opatření pro časnou detekci).

Ošetřující lékař se nemá spoléhat pouze na laboratorní nálezy, které totiž nemusí být ve všech případech mimo normální limity. Zejména po počáteční léčbě mohou být jaterní enzymy zvýšeny nezávisle na

poškozené funkci jater. Proto je pro posouzení laboratorních nálezů vždy nejdůležitější anamnéza a klinický obraz.

Opatření pro časnou detekci poškození jater/pankreatu

Před zahájením léčby mají být provedena následující vyšetření: podrobná anamnéza, se zvláštním důrazem na metabolické poruchy, hepatopatie, pankreatické afekce a koagulopatie, klinické vyšetření a laboratorní testy (např. PTT, fibrinogen, koagulační faktory, INR, celkové bílkoviny, krevní obraz včetně trombocytů, bilirubin, ALT, AST, gama-GT, lipáza, alfa-amyláza, glukóza v krvi).

Čtyři týdny po zahájení léčby mají být zkontrolovány laboratorní testy hodnotící koagulační parametry, jako je INR a PTT, ALT, AST, bilirubin a amyláza.

U dětí, které nemají abnormální klinické příznaky, má být při každém dalším klinickém vyšetření zkontrolován krevní obraz včetně trombocytů, ALT a AST.

U pacientů, kteří nemají klinické nálezy, ale mají patologické hodnoty laboratorních testů po 4 týdnech léčby, mají být další tři kontroly provedeny v nejdéle dvoutýdenních intervalech a potom každý měsíc po dobu prvních 6 měsíců léčby.

U pacientů ≥ 15 let a u dospělých se požadují kontroly klinického a laboratorního vyšetření před začátkem léčby a dále každý měsíc po dobu prvních 6 měsíců léčby.

Obecně platí, že po 12 měsících léčby bez jakýchkoliv abnormálních příznaků jsou dostatečná 2-3 lékařská vyšetření ročně.

Rodiče je třeba poučit o možných příznacích poškození jater/pankreatu a pokud zaznamenají jakékoliv neobvyklé klinické příznaky, musí to neprodleně oznámit ošetřujícímu lékaři bez ohledu na časový rozpis kontrol.

Objeví-li se některý z následujících příznaků, je třeba zvážit neprodlené přerušení léčby:

- nevysvětlitelné zhoršení celkového stavu
- klinické projevy poruch jater a pankreatu
- porucha koagulace
- více než 2-3násobné zvýšení ALT nebo AST, i při absenci klinických příznaků (je třeba uvažovat o indukci enzymů způsobené současně užívanými léky)
- lehké (1-1½ násobné) zvýšení ALT nebo AST se současnou akutní febrilní infekcí
- vážné poruchy parametrů srážlivosti
- výskyt na dávce nezávislých nežádoucích účinků

Další upozornění:

Souběžné užívání kyseliny valproové/valproátu sodného s karbapenemy se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Metabolická onemocnění, zejména hereditární enzymopatie

Pokud je podezření na poruchu cyklu močoviny, má být před zahájením léčby kyselinou valproovou provedeno vyšetření metabolismu močoviny z důvodu rizika vzniku hyperamonémie (viz také bod 4.3). Objeví-li se příznaky jako apatie, somnolence, zvracení, hypotenze nebo zvýšení frekvence záchvatů, je třeba vyšetřit sérové hladiny amoniaku a kyseliny valproové a v případě potřeby má být snížena dávka nebo vysazena léčba přípravkem Valproat ratiopharm Chrono. Pokud je třeba kyselinu valproovou náhle vysadit, doporučuje se přerušit podávání přípravku Valproat ratiopharm Chrono za současného podání vhodné dávky jiného antiepileptika.

Po zahájení léčby přípravky obsahujícími kyselinu valproovou se může objevit mírná nauzea, někdy spojená se zvracením a ztrátou chuti k jídlu, která je reverzibilní a obvykle vymizí sama nebo po snížení dávky.

Hematologická upozornění

Doporučuje se monitorování krevního obrazu včetně počtu krevních destiček, doby krvácivosti a koagulačních testů před začátkem léčby, před chirurgickým výkonem nebo dentální operací a v případech výskytu spontánních hematomů nebo krvácení (viz bod 4.8).

V případě současného podávání antagonistů vitaminu K se doporučují pečlivé kontroly INR.

Poškození kostní dřeně

Pacienti s předchozím poškozením kostní dřeně musí být přísně monitorováni.

Reakce imunitního systému

Kyselina valproová může vzácně indukovat systémový lupus erythematosus a u již existujícího systémového lupus erythematosus může vyvolat jeho vzplanutí. Proto je třeba u pacientů se systémovým lupus erythematosus zvážit přínosy podávání přípravku Valproat ratiopharm Chrono ve srovnání s možnými riziky. Kombinace lamotriginu a kyseliny valproové zvyšuje riziko (závažných) kožních reakcí, zejména u dětí.

Renální insuficience a hypoproteinémie

U pacientů s renální insuficiencí nebo hypoproteinémií je třeba vzít do úvahy zvýšení hladin kyseliny valproové ve volné formě v séru a příslušně snížit dávky.

Zvýšení tělesné hmotnosti

Pacienti mají být poučeni o možném zvýšení tělesné hmotnosti a možných opatřeních její kontroly. Zvýšení tělesné hmotnosti představuje rizikový faktor pro vznik syndromu polycystických ovaríí, proto je třeba přírůstek váhy pečlivě monitorovat.

Hormony štítné žlázy

V závislosti na plazmatické koncentraci může valproát vytěsnit hormony štítné žlázy z jejich vazebných míst na plazmatické proteiny a zvýšit jejich metabolismus, což může vést k falešnému předpokladu diagnózy hypothyroidismu.

Pacienti se známou nebo suspektní mitochondriální poruchou

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

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

Přípravek Valproat ratiopharm Chrono 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Tento léčivý přípravek obsahuje 27,7 mg sodíku na tabletu s prodlouženým uvolňováním, což odpovídá 1,4% doporučeného maximálního denního příjmu 2 g sodíku pro dospělé.

Přípravek Valproat ratiopharm Chrono 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Tento léčivý přípravek obsahuje 46,2 mg sodíku na tabletu s prodlouženým uvolňováním, což odpovídá 2,3% doporučeného maximálního denního příjmu 2 g sodíku pro dospělé.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pokud je Valproat ratiopharm Chrono užíván v kombinaci s dalšími antikonvulzivy, může se projevit aditivní účinek na sérovou koncentraci léku.

Na kyselinu valproovou působí:

Antiepileptika indukující enzymy, jako fenobarbital, fenytoin, primidon a karbamazepin, zvyšují eliminaci kyseliny valproové, a tím snižují její účinek.

Je třeba brát v úvahu, že ještě po dobu 2 týdnů po ukončení léčby těmito induktory může být zvýšená koncentrace kyseliny valproové v plazmě.

Felbamát způsobuje na dávce závislé 18% lineární zvýšení sérové koncentrace volné formy kyseliny valproové.

Meflochin zvyšuje hladinu kyseliny valproové a také má potenciál vyvolat záchvaty. Souběžné použití může být příčinou epileptických záchvatů.

Snížení hladiny kyseliny valproové bylo hlášeno při souběžném podávání s karbapenemy, s výsledkem 60-100 % snížení hladiny kyseliny valproové během dvou dnů. Vzhledem k rychlému nástupu a rozsahu poklesu, je souběžné podávání karbapenemů u pacientů stabilizovaných na kyselinu valproovou považováno za neovladatelné, a proto je třeba se souběžnému používání vyhnout (viz bod 4.4).

Sérová koncentrace kyseliny valproové může být zvýšena současným podáním cimetidinu, erythromycinu a fluoxetinu. Ale existují i zprávy o případech, kdy byly sérové koncentrace kyseliny valproové po současném podání s fluoxetinem sníženy.

Současné užívání kyseliny valproové s antikoagulancii nebo kyselinou acetylsalicylovou může zvýšit tendenci ke krvácení. Kyselina acetylsalicylová též snižuje vazbu kyseliny valproové na plazmatické bílkoviny.

Léky obsahující kyselinu valproovou nemají být podávány současně s kyselinou acetylsalicylovou při léčbě horečky a bolesti, zejména u kojenců a batolat. Pokud jsou podávány současně, doporučuje se pravidelné monitorování koagulačních parametrů.

Současné podávání kyseliny valproové s metamizolem, který je induktorem metabolizujících enzymů, včetně CYP2B6 a CYP3A4, může způsobit snížení plazmatických koncentrací kyseliny valproové s možným snížením klinické účinnosti. Proto se doporučuje opatrnost při současném podávání metamizolu a kyseliny valproové; klinická odpověď a/nebo hladiny léku mají být podle potřeby sledovány.

Kyselina valproová ovlivňuje:

Zvýšené koncentrace fenobarbitalu způsobené kyselinou valproovou mají zvláštní klinický význam. Mohou vyústit v hlubokou sedaci (zejména u dětí). V takových případech mají být sníženy dávky fenobarbitalu nebo primidonu (primidon je částečně metabolizován na fenobarbital). Zejména během prvních 15 dnů kombinované léčby se doporučuje pečlivé monitorování.

U pacientů již léčených fenytoinem může přidání přípravku Valproat ratiopharm Chrono nebo zvýšení jeho dávky způsobit zvýšení volné formy fenytoinu (koncentrace účinné frakce nevázané na plazmatické bílkoviny) bez zvýšení sérových hladin celkového fenytoinu. To může zvýšit riziko nežádoucích účinků, zejména poškození mozku (viz bod 4.8).

Při současném užívání kyseliny valproové s karbamazepinem byly popsány symptomy, které mohou být způsobeny potenciací toxického účinku karbamazepinu kyselinou valproovou. Zejména na začátku kombinované léčby je indikováno klinické monitorování a v případě potřeby úprava dávky.

U zdravých dobrovolníků valproát vytěsňoval diazepam z vazebných míst na plazmatickém albuminu a inhiboval jeho metabolismus. Při kombinované léčbě může být zvýšená koncentrace nevázaného diazepamu, plazmatická clearance a distribuční objem volného diazepamu mohou být sníženy (o 25 % a 20 %). Poločas zůstává přesto nezměněn.

U zdravých subjektů způsobovala současná léčba valproátem a lorazepamem pokles plazmatické clearance lorazepamu až o 40 %.

U dětí mohou být po současném podání klonazepamu s kyselinou valproovou zvýšené sérové hladiny fenytoinu.

Kyselina valproová inhibuje metabolismus lamotriginu, a proto může být nezbytná pozdější úprava jeho dávky. Kombinace lamotriginu s kyselinou valproovou může zvyšovat riziko (vážných) kožních reakcí, zejména u dětí. Izolovaně se vyskytly vážné kožní reakce do 6 týdnů od zahájení kombinované léčby. Tyto reakce ustoupily částečně po přerušení léčby uvedenými přípravky a po odpovídající léčbě kožních reakcí.

Kyselina valproová může zvyšovat sérové hladiny felbamátu o cca 50 %.

Metabolismus a vazba dalších léčivých látek, jako např. kodeinu, na proteiny jsou ovlivněny.

Při kombinaci s barbituráty, neuroleptiky a antidepresivy může kyselina valproová potencovat centrálně tlumivý účinek těchto látek. Pacienti užívající tyto kombinace proto mají být pod pečlivým dohledem a v případě potřeby se jim upraví dávky.

Jelikož je kyselina valproová částečně metabolizována na ketolátky, je třeba vzít do úvahy možnost falešně pozitivní reakce na ketolátky u diabetických pacientů s podezřením na ketoacidózu.

Kyselina valproová může zvyšovat sérové koncentrace zidovudinu, které mohou vést ke zvýšení toxicity zidovudinu.

Další interakce:

Současné podávání topiramátu a kyseliny valproové bylo spojeno s hyperamonemií s nebo bez encefalopatie u pacientů, kteří tolerovali samostatné podávání těchto přípravků. Tento nežádoucí účinek nevzniká v důsledku farmakokinetické interakce. Doporučuje se sledovat hladinu amoniaku v krvi u pacientů, u nichž došlo k podchlazení. Ve většině případů došlo k odeznění příznaků po ukončení společné léčby oběma přípravky.

Účinek perorálních kontraceptiv není kyselinou valproovou narušen, protože tato látka nemá indukční účinek na enzymy.

Potenciálně hepatotoxické léčivé látky a alkohol mohou zvýšit hepatotoxicitu kyseliny valproové.

Po současném podání kyseliny valproové a klonazepamu se u pacientů se záchvaty absence v anamnéze objevil stav absencí.

U jedné pacientky se schizoafektivní poruchou se po současném podání kyseliny valproové, sertralinu a risperidonu objevila katatonie.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství a ženy ve fertilním věku

Léčba epilepsie

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

Léčba bipolární poruchy

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

Teratogenita a účinky na vývoj z expozice *in utero*

Těhotenství a riziko vzniklé užíváním valproátu

Užívání valproátu v monoterapii a valproátu v kombinované léčbě včetně jiných antiepileptik u žen je často spojeno s abnormálními výsledky těhotenství. Dostupné údaje ukazují vyšší výskyt závažných

kongenitálních malformací plodu a neurovývojových poruch jak v monoterapii valproátem, tak v polyterapii ve srovnání s populací, která nebyla vystavena valproátu.

Bylo prokázáno, že valproát prochází placentární bariérou jak u živočišných druhů, tak u lidí (viz bod 5.2).

U zvířat: teratogenní účinky byly prokázány u myší, potkanů a králíků (viz bod 5.3).

Kongenitální malformace z expozice in utero

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

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

Při *in utero* expozici valproátu může také dojít k poškození sluchu nebo hluchotě způsobené malformacemi ucha a/nebo nosu (sekundární účinek) a/nebo k přímé toxicitě pro funkci sluchu. Případy popisují jednostrannou i oboustrannou hluchotu nebo poškození sluchu. Výsledky nebyly hlášeny ve všech případech. Když byly hlášeny výsledky, většina případů se nezotavila.

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

Neurologické vývojové poruchy z expozice in utero

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

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

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

K dispozici jsou pouze omezené údaje o dlouhodobých výsledcích.

Dostupné údaje ukazují, že děti vystavené valproátu *in utero* mají zvýšené riziko poruchy autistického spektra (přibližně trojnásobně) a dětského autismu (zhruba pětinašobně) ve srovnání se studovanou běžnou populací.

Omezené údaje naznačují, že děti vystavené valproátu *in utero* mají větší pravděpodobnost, že se u nich objeví porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD).

Dívky a ženy ve fertilním věku (viz výše a bod 4.4)

Pokud žena plánuje těhotenství

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

Těhotné ženy

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

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

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

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

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

Riziko u novorozenců

- Případy hemoragického syndromu byly hlášeny velmi vzácně u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během těhotenství. Tento hemoragický syndrom souvisí s trombocytopenií, hypofibrinogenemií a/nebo se snížením dalších koagulačních faktorů. Afibrinogenemie byla také hlášena a může být fatální. Nicméně tento syndrom je třeba odlišit od poklesu faktorů vitamínu K vyvolaných fenobarbitalem a enzymatickými induktory. Proto se u novorozenců musí provést vyšetření počtu trombocytů, hladiny
- fibrinogenu v plazmě, koagulačních faktorů a koagulační testy.
- koagulačních faktorů a koagulační testy.
- Byly hlášeny případy hypoglykémie u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během třetího trimestru těhotenství.
- Případy hypotyreózy byly hlášeny u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během těhotenství.
- Abstinenční syndrom (jako je zejména agitovanost, podrážděnost, hyperexcitabilita, nervozita, hyperkineze, tonické poruchy, třes, křeče a poruchy příjmu potravy) se může projevit u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během posledního trimestru těhotenství.

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

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

Jako preventivní opatření mají předepisující lékaři informovat pacienty mužského pohlaví o tomto potenciálním riziku a probrat s nimi potřebu zvážit účinnou antikoncepci, a to i pro partnerku, při užívání valproátu a po dobu nejméně 3 měsíců po ukončení léčby (viz bod 4.4). Muži nemají darovat sperma během léčby a alespoň 3 měsíce po jejím ukončení.

Mužští pacienti léčení valproátem mají být pravidelně kontrolováni svým předepisujícím lékařem, aby zhodnotil, zda je valproát pro daného pacienta nejvhodnější léčbou. U mužských pacientů, kteří plánují zplodit dítě, mají být zváženy vhodné alternativy léčby a projednány těmito s pacienty. V každém případě je třeba posoudit individuální okolnosti. Doporučuje se vyhledat radu odborníka se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy.

Kojení

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

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

Fertilita

Amenorea, polycystická ovária a zvýšená hladina testosteronu byly hlášeny u žen užívajících valproát (viz bod 4.8). Podávání valproátu může také narušit fertilitu u mužů (viz bod 4.8). Kazuistiky ukazují, že dysfunkce fertility je reverzibilní po ukončení léčby.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Zejména na začátku léčby přípravkem Valproat ratiopharm Chrono, pokud jsou podávány vyšší dávky nebo v kombinaci s centrálně působícími léky, se mohou objevit účinky na centrální nervový systém, např. ospalost nebo zmatenost, které mohou ovlivnit reakce tak, že schopnost řízení vozidel, obsluhování strojů nebo provádění činností s rizikem pádu nebo nehody je narušena, bez ohledu na stávající onemocnění. Tento účinek je zesílen při současném požívání alkoholu.

4.8 Nežádoucí účinky

Velmi časté	$\geq 1/10$
Časté	$\geq 1/100$ až $1/10$
Méně časté	$\geq 1/1\,000$ až $1/100$
Vzácné	$\geq 1/10\,000$ až $1/1\,000$
Velmi vzácné	$< 1/10\,000$
Není známo	z dostupných údajů nelze určit

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: Trombocytopenie nebo leukopenie. Tyto jsou často kompletně reverzibilní, když terapie pokračuje a vždy po vysazení kyseliny valproové.

Méně časté: Periferní edém, krvácení.

Vzácné: Snížení fibrinogenu, většinou bez klinických příznaků, a zvláště při vysokých dávkách (valproát sodný má inhibiční účinek na druhou fázi agregace destiček).

Velmi vzácné: Poškození funkce kostní dřeně, které může vést k lymfopenii, neutropenii, pancytopenii nebo anémii či agranulocytóze.

Prodloužená doba krvácivosti jako důsledek snížené koncentrace fibrinogenu, poruchy agregace destiček a/nebo trombocytopenie způsobená deficitem VIII/Von Willebrandova faktoru (viz bod 4.4).

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Lupus erythematosus

Není známo: Angioedém, vyrážka po podání léku s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom)

Poruchy metabolismu a výživy

Velmi časté: Izolovaná a mírná hyperamonemie bez změn jaterních funkcí, která nevyžaduje přerušení léčby.

Byly též zaznamenány případy hyperamonemie, které byly provázeny neurologickými příznaky. V těchto případech je třeba provést další vyšetření (viz také body 4.3 a 4.4).

Časté: Na dávce závislé zvýšení nebo snížení tělesné hmotnosti a zvýšení nebo ztráta chuti k jídlu.

Vzácné: Obezita

Velmi vzácné: Hyponatrémie

Není známo: Syndrom nepřiměřené sekrece ADH (SIADH)

V klinické studii zahrnující 75 dětí byla zjištěna snížená aktivita biotinidázy během léčby přípravky s obsahem kyseliny valproové. Byl též zaznamenán deficit biotinu.

Psychiatrické poruchy

Méně časté: Podrážděnost, hyperaktivita a zmatenost, zejména na začátku léčby.

Byly pozorovány halucinace.

Poruchy nervového systému

Časté: Ospalost, třes nebo parestézie v závislosti na podané dávce.

Při kombinované léčbě s jinými antiepileptiky byly často pozorovány únava a somnolence, apatie a ataxie.

Méně časté: Bolest hlavy, spasticita, ataxie, zejména na začátku léčby. Krátce po užívání léků s obsahem kyseliny valproové byly pozorovány encefalopatie. Patogeneze nebyla stanovena, encefalopatie je reverzibilní po vysazení léčby. V některých případech byly popsány zvýšené hladiny amoniaku a při kombinaci s fenobarbitalem zvýšené hladiny fenobarbitalu.

Méně časté jsou také případy stuporu, někdy se stupňujícího v kóma, zvláště ve spojení se zvýšeným počtem záchvatů. Příznaky odezněly po snížení dávky nebo po vysazení přípravku. Většina těchto případů se objevila v průběhu kombinované terapie (zvláště s fenobarbitalem) nebo následně po rychlém zvýšení dávky.

Vzácné: Zejména při vysokých dávkách nebo při kombinaci s jinými antiepileptiky byla popsána chronická encefalopatie s neurologickými příznaky a poruchami funkce mozkové kůry. Patogeneze těchto poruch nebyla dosud objasněna.

Vzácné: Diplopie

Velmi vzácné: Demence v souvislosti s cerebrální atrofií, reverzibilní po vysazení léku.

Byl popsán výskyt reverzibilního Parkinsonova syndromu.

Při dlouhodobé léčbě kyselinou valproovou v kombinaci s jinými antiepileptiky, zejména fenytoinem, se mohou objevit známky poškození mozku (encefalopatie): zvýšení počtu záchvatů, ztráta elánu, stupor, svalová slabost (svalová hypotonie), poruchy motoriky (choreoidní dyskineze) a závažné generalizované změny EEG.

Není známo: sedace, extrapyramidové poruchy

Poruchy ucha a labyrintu

Byl pozorován tinitus.

Byla popsána reverzibilní nebo ireverzibilní ztráta sluchu, i když nebyla stanovena kauzální souvislost s užíváním léků obsahujících kyselinu valproovou.

Cévní poruchy

Vzácné: Vaskulitida.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: Pleurální výpotek.

Gastrointestinální poruchy

Méně časté: Hypersalivace, průjem. Zvláště na začátku léčby byly zaznamenány zažívací poruchy (nauzea, bolest žaludku), které obvykle ustoupily za několik dnů, i když léčba pokračovala.

Vzácné: Poškození pankreatu, někdy s fatálním koncem (viz bod 4.4).

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: Nezávisle na dávce se může objevit závažná (někdy fatální) jaterní dysfunkce. U dětí, zejména při kombinované léčbě s jinými antiepileptiky, je riziko jaterního poškození výrazně zvýšené (viz bod 4.4).

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: Přechodné vypadávání vlasů v závislosti na dávce, řídnutí vlasů, poruchy nehtu a nehtového lůžka.

Vzácné: Erythema multiforme.

Velmi vzácné: Závažné kožní reakce (Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza nebo Lyellův syndrom).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

U pacientů dlouhodobě léčených kyselinou valproovou byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus, kterým kyselina valproová ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: Inkontinence moči

Méně časté: Selhání ledvin

Vzácné: Enuréza, tubulointersticiální nefritida, reverzibilní Fanconiho syndrom (metabolická acidóza, fosfaturie, aminoacidurie, glukosurie), ale způsob účinku je dosud nejasný.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: Nepravidelná menstruace

Vzácné: Amenorea, dysmenorea, zvýšené hladiny testosteronu a polycystická ovaria.

Vrozené, familiární a genetické vady

Četnost není známa: vrozené vady a vývojové poruchy plodu (viz také bod 4.4 a 4.6).

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Velmi vzácné: Hypotermie, která byla reverzibilní po vysazení kyseliny valproové

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil valproátu u pediatrické populace je srovnatelný s dospělými, některé nežádoucí účinky jsou však závažnější nebo jsou pozorované hlavně u pediatrické populace. Existuje zvláštní riziko těžkého poškození jater u kojenců a malých dětí, zejména ve věku do 3 let. Malé děti jsou také zvláště ohroženy pankreatitidou. Tato rizika s rostoucím věkem klesají (viz bod 4.4). Psychiatrické poruchy, jako je agresivita, agitovanost, poruchy pozornosti, abnormální chování, psychomotorická hyperaktivita a porucha učení, jsou pozorovány zejména u pediatrické populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

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

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Kdykoliv je zjištěna intoxikace, je třeba uvažovat o možnosti mnohočetné intoxikace, například o požití několika léků v sebevražedném úmyslu.

Při terapeutických sérových hladinách (50-100 µg/ml) vykazuje kyselina valproová relativně nízkou toxicitu. Velmi vzácně se vyskytla akutní intoxikace kyselinou valproovou u dětí i dospělých při sérových hladinách nad 100 µg/ml.

Ve vědecké literatuře byly popsány jednotlivé případy akutního i chronického předávkování s fatálním koncem.

Příznaky předávkování

Intoxikace se projevuje zmateností, sedací, někdy vedoucí ke komatu, svalovou slabostí, hyporeflexií a areflexií. V jednotlivých případech byla hlášena hypotenze, mióza, kardiovaskulární a respirační poruchy, otok mozku, metabolická acidóza a hypernatrémie.

U dospělých i dětí způsobily vysoké sérové hladiny neurologické poruchy, jako je zvýšená tendence k záchvatům a změny chování.

Léčba předávkování

Není známo specifické antidotum.

Klinická opatření zahrnují snahu o eliminaci toxinu a podporu vitálních funkcí.

Pokud je to možné, do 30 minut po požití by mělo být vyvoláno zvracení, proveden výplach žaludku nebo podáno aktivní uhlí. Výplach žaludku lze provést do 10 - 12 hodin po předávkování. Nezbytný je monitoring na jednotce intenzivní péče.

Hemodialýza a forsírovaná diuréza mohou být účinné. Peritoneální dialýza je méně efektivní.

Nejsou dostatečné zkušenosti umožňující zhodnotit účinnost perfúze krve přes aktivní uhlí nebo kompletní substituce plazmy a transfúze. Proto se zejména u dětí doporučuje intenzivní péče s monitorováním sérových koncentrací, avšak bez specifických detoxikačních procedur.

V jednom případě byla popsána účinnost intravenózně podaného naloxonu při zastřeném vědomí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, deriváty mastných kyselin

ATC kód: N03AG01

Kyselina valproová je antiepileptikum bez strukturální podobnosti s jinými antikonvulzívy.

Nejpravděpodobnějším mechanismem účinku kyseliny valproové je potenciace GABA-zprostředkované inhibice prostřednictvím presynaptického účinku na GABA metabolismus a/nebo přímý postsynaptický účinek na iontové kanály neuronální membrány.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Kyselina valproová je velmi málo rozpustná ve vodě (1:800), její sodná sůl je vysoce rozpustná (1:0,4).

Absorpce

Po perorálním podání je kyselina valproová a její sodná sůl rychle a téměř úplně absorbována v gastrointestinálním traktu.

Sérové hladiny, vazba na plazmatické proteiny, distribuce

Čas k dosažení vrcholů koncentrací v séru závisí na galenické formě.

Valproat ratiopharm Chrono 300 mg

Ve studii s jednou dávkou podanou po jídle s vysokým obsahem tuku bylo maximální koncentrace v séru dosaženo přibližně za 5-12 hodin po užití tablet s prodlouženým uvolňováním. Po dávce 300 mg byly naměřeny maximální sérové koncentrace 10-29 µg/ml.

Valproat ratiopharm Chrono 500 mg

Ve studii s jednou dávkou podanou po jídle s vysokým obsahem tuku bylo maximální koncentrace v séru dosaženo přibližně za 4-24 hodin po užití tablet s prodlouženým uvolňováním. Po dávce 500 mg byly naměřeny maximální sérové koncentrace 17-42 µg/ml.

Existuje téměř lineární závislost mezi dávkou tablet s prodlouženým uvolňováním a koncentrací v séru.

Průměrné terapeutické rozmezí sérových koncentrací je 50-100 µg/ml. Nežádoucí účinky, včetně intoxikace, jsou pravděpodobnější při koncentraci nad 100 µg/ml. Ustálené hladiny v séru je dosaženo obvykle během 3-5 dnů (5krát poločas).

V mozkomíšním moku jsou koncentrace kyseliny valproové v souladu s volnou frakcí kyseliny valproové v plazmě.

Distribuční objem je závislý na věku a je obvykle 0,13-0,23 l/kg; u mladších pacientů je 0,13-0,19 l/kg.

Kyselina valproová se z 90-95 % váže na plazmatické bílkoviny, zejména na albumin. Při vysokých dávkách je vazba redukována. U starších pacientů a u pacientů s poruchou funkce jater a ledvin je vazba na plazmatické bílkoviny nižší. V jedné studii byly u pacientů se signifikantně sníženou funkcí ledvin pozorovány vyšší hodnoty volné účinné látky (8,5 % až 20 %).

Celková koncentrace kyseliny valproové, sestávající z volné frakce a frakce vázané na proteiny, může být do velké míry nezměněna v přítomnosti hypoproteinémie, ale může též být snižena díky zvýšenému metabolismu volné frakce.

Placentární přenos (viz bod 4.6)

Valproát prochází placentární bariérou u živočišných druhů a lidí

- U živočišných druhů valproát prochází placentou v podobné míře jako u lidí.
- U lidí několik publikací hodnotilo koncentraci valproátu v pupeční šňůře novorozenců při porodu. Koncentrace séra valproátu v pupeční šňůře představující koncentraci u plodů byla podobná nebo mírně vyšší než u matek.

Biotransformace, eliminace

Biotransformace zahrnuje glukuronidaci a β (beta), ω (omega) a ω -1 (omega-1) oxidaci. Přibližně 20% podané dávky je vyloučeno renální exkrecí jako ester-glukuronid v moči. Existuje více než 20 metabolitů, z čehož metabolity vznikající omega-oxidací jsou považovány za hepatotoxické.

Méně než 5 % kyseliny valproové je vylučováno močí v nezměněné formě.

Hlavním metabolitem je kyselina 3-keto-valproová, která se objevuje v moči ve 3-60 %. Tento metabolit má antikonvulzivní účinek u myší, ale u lidí nebyl tento účinek potvrzen.

Plazmatická clearance, plazmatický poločas

V jedné studii byla zjištěna plazmatická clearance u epileptiků 12,7 ml/min. U zdravých dobrovolníků je 5-10 ml/min a je zvýšená při současném podání antiepileptik indukujících enzymy.

V monoterapii zůstává průměrný plazmatický poločas při dlouhodobé terapii konstantní - 12-16 hodin.

V kombinaci s jinými přípravky (např. primidon, fenytoin, fenobarbital a karbamazepin) je poločas snížen na 4-9 hodin v závislosti na indukci enzymů.

Děti starší 10 let a dospívající mají hodnoty clearance valproátu podobné těm, které jsou hlášeny u dospělých. U pediatrických pacientů mladších 10 let se systémová clearance valproátu mění s věkem. U novorozenců a kojenců do 2 měsíců věku je clearance valproátu ve srovnání s dospělými snižena a nejnižší je bezprostředně po narození. V přehledu vědecké literatury vykazoval poločas valproátu u kojenců do dvou

měsíci věku značnou variabilitu v rozmezí od 1 do 67 hodin. U dětí ve věku 2–10 let je clearance valproátu o 50 % vyšší než u dospělých.

U pacientů s onemocněním jater je poločas prodloužen. Při předávkování byly zaznamenány poločasy do 30 hodin.

Během těhotenství narůstá distribuční objem ve třetím trimestru a odpovídá vzestupu renální i hepatální clearance s možným poklesem sérové koncentrace při stejné dávce.

Rovněž je třeba vzít do úvahy, že vazba na plazmatické proteiny se může během těhotenství měnit a může se zvětšit volná (terapeuticky aktivní) frakce kyseliny valproové.

Vylučování do mateřského mléka

Kyselina valproová prochází placentární bariérou a je vylučována do mateřského mléka. Při ustáleném stavu představují koncentrace v mateřském mléce přibližně 10 % sérových koncentrací.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Při sledování chronické toxicity byly při vysokých dávkách (250 mg/kg u potkanů, 90 mg/kg u psů) popsány testikulární atrofie, degenerace ductus deferens a nedostatečná spermatogeneze, plicní a prostatické změny.

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

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

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

Testy na mutagenitu na bakteriích, potkanech a myších byly negativní.

Dlouhodobé studie byly prováděny na potkanech a myších. Při velmi vysokých dávkách byla pozorována zvýšená incidence subkutánních fibrosarkomů u samců potkanů. Ve studiích na zvířatech vykazovala kyselina valproová teratogenitu.

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:

Hypromelosa 2910/4000

Hypromelosa 2506/15000

Draselná sůl acesulfamu

Koloidní hydratovaný oxid křemičitý

Potahová vrstva:

Natrium-lauryl-sulfát

Dibutyl-sebakát

Kopolymer methakrylátu butylovaného bazického

Magnesium-stearát

Oxid titaničitý.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v původním obalu a na suchém místě, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí. Tento přípravek je hygroskopický. Tablety s prodlouženým uvolňováním nemají být vyjmuty z blistru dříve než bezprostředně před jejich užitím. Blistr se nemá stříhat.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Valproat ratiopharm Chrono 300 mg

Blistr z potahované Al/Al fólie:

20, 30, 50, 60, 90, 100, 200, 200 (2x100, multipack), 500 (nemocniční balení 10x50) tablet s prodlouženým uvolňováním.

Valproat ratiopharm Chrono 500 mg

Blistr z potahované Al/Al fólie:

20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 120, 200, 200 (2x100, multipack), 500 (nemocniční balení 10x50) tablet s prodlouženým uvolňováním.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Návod k použití přípravku, zacházení s ním (a k jeho likvidaci)

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

ratiopharm GmbH, 89079 Ulm, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Valproat ratiopharm Chrono 300 mg: 21/431/06-C

Valproat ratiopharm Chrono 500 mg: 21/432/06-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 11. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 2. 6. 2011

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 6. 2024