

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 lítium kontraindikovaná alebo nie je tolerovaná. U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu akútnej mánie valproátom, sa môže zväziť 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 odporúčaná 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 jednotlivo. 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,
- ochorenie pečene alebo závažná aktívna porucha funkcie pečene alebo pankreasu v osobnej alebo rodinnej anamnéze,
- porucha funkcie pečene končiaca úmrtím u súrodenca počas liečby kyselinou valproovou,
- 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 γ (POLG), napr. Alpers-Huttenlocher syndróm, a u detí mladších ako dva roky, ktoré sú s podozrením na poruchu súvisiacu s POLG (pozri časť 4.4).

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 svojím lekárom, ihneď ako začne plánovať tehotenstvo, aby sa pred počatím a vysadením antikoncepcie zaistila včasná diskusia a prechod na alternatívne možnosti liečby.
- pacientka rozumie potrebe urgentne sa v prípade tehotenstva skontaktovať so svojím lekárom.
- pacientka dostala Informačnú príručku pre pacientku.
- pacientka potvrdila, že rozumie rizikám a potrebným opatreniam spojeným s užívaním valproátu (Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky).

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

Dievčatá v detskom veku

- Predpisujúci lekár musí zaistiť, že rodičia/opatrovníci dievčat v detskom veku porozumeli nutnosti kontaktovať špecialistu ihneď ako sa u dievčaťa, užívajúceho valproát, vyskytne prvá menštruácia.
- Predpisujúci lekár sa musí uistiť, že rodičia/opatrovníci dievčat v detskom veku, u ktorých sa vyskytla prvá menštruácia, boli poskytnuté úplné informácie o možných rizikách vrodených malformácií a porúch vývoja nervového systému, vrátane závažnosti týchto rizík u detí vystavených účinku valproátu in utero.
- U pacientiek, u ktorých sa vyskytla prvá menštruácia musí lekár každý rok prehodnotiť potrebu liečby valproátom a zvážiť alternatívne možnosti liečby. Ak je valproát jediná vhodná liečba, je potrebné prediskutovať použitie účinnej antikoncepcie a ďalšie podmienky Programu prevencie tehotenstva. Lekár má vynaložiť všetko úsilie, aby zmenil liečbu valproátom u pacientky na alternatívnu liečbu, predtým ako pacientka dosiahne dospelosť.

Tehotenský test

Pred začiatkom liečby valproátom musí byť vylúčené tehotenstvo. Liečba valproátom nesmie začať u žien vo fertílno 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 vydaní 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 (neurodevelopmental 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.

Upozornenia

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 alebo vrodené metabolické ochorenie. V tejto skupine pacientov sa má kyselina valproová podávať s mimoriadnou opatrnosťou a v monoterapii. 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.

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

Samovražda / samovražedné myšlienky alebo klinické zhoršenie

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Meta-analýza randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdií s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pre Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg. Pacientov je preto potrebné sledovať pre príznaky a symptómy suicidálnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a ich opatrovateľom) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicidálnych myšlienok alebo správania.

Príznaky pečeneového a/alebo pankreatického poškodenia

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, 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. 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 nálezov.

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 nálezov, 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 ≥ 15 rokov a dospelých sa vyžadujú pred začatím liečby a mesačne počas prvých 6 mesiacov liečby kontroly klinických a laboratórných 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, nehľadiac 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 pečeňových 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.

Ďalšie upozornenia

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

Metabolické ochorenia, najmä dedičné enzymopatie

Ak je podozrenie na enzymovú 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.)

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. Vysadenie liečby by malo prebiehať pri podávaní adekvátnej dávky iného antiepileptiká.

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.

Hematológia

Pred začatím liečby, chirurgickým zákrokom alebo zubnou operáciou a v prípadoch spontánneho hematómu alebo krvácania sa odporúča monitorovanie krvného obrazu, vrátane krvných doštičiek, krvácanosti a koagulačných testov (pozri časť 4.8.)

Pri súbežnom podaní antagonistov vitamínu K sa odporúča prísne monitorovanie INR.

Poškodenie kostnej drene

Pacienti s predchádzajúcim poškodením kostnej drene musia byť starostlivo monitorovaní.

Odpoveď imunitného systému

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. Kombinácia lamotrigínu a kyseliny valproovej spôsobuje zvýšenie rizika (závažných) kožných reakcií, obzvlášť u detí.

Renálna nedostatočnosť a hypoproteinémia

U pacientov s renálnou nedostatočnosťou alebo hypoproteinémiou treba vziať do úvahy zvýšenie neviazanej formy kyseliny valproovej na sérové proteíny a ak je to vhodné treba znížiť dávku.

Prírastok hmotnosti

Pacientov treba informovať o možnom prírastku na váhe a o možných opatreniach na kontrolu hmotnosti.

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 hypotyroidizmu.

Pacienti so známym alebo suspektným (pravdepodobným) mitochondriálnym ochorením

Valproát môže spustiť alebo zhoršiť klinické príznaky skrytých mitochondriálnych ochorení spôsobených mutáciami DNA a tiež jadrového génu kódujúceho POLG.

Najmä, valproátom indukované akútne pečňové zlyhanie a úmrtia spojené s pečňovým zlyhaním, boli častejšie hlásené u pacientov s dedičnými neurometabolickými syndrómami spôsobenými mutáciami jadrového génu pre mitochondriálnu DNK polymerázu γ (POLG), t.j. Alpers-Huttenlocherov syndróm.

Výskyt ochorení súvisiace s POLG môžeme predpokladať u pacientov s rodinnou anamnézou alebo so symptómami pripomínajúce poruchy súvisiace s POLG, zahŕňajúce, ale neobmedzené len na neobjasnenú encefalopatiu, refraktérnu epilepsiu (fokálnu, myoklonickú), rôzne formy status epilepticus, vývojové oneskorenia, psychomotorickú regresiu, axonálnu senzomotorickú neuropatiu, myopatiu, cerebelárna ataxiu, oftalmoplégii, alebo komplikovanú migrénu s aurou v okcipitálnej oblasti.

Testovanie mutácie POLG by mali byť vykonávané v súlade so súčasnou klinickou praxou na diagnostike týchto chorôb (pozri časť 4.3).

Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním:

Tento liek obsahuje 46,2 mg sodíka na tabletu s predĺženým uvoľňovaním, čo zodpovedá 2,3% 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 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 týždňov po vysadení liečby induktormi.

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

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

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). 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.

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.

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 a / alebo hladiny lieku sa majú podľa potreby monitorovať.

Kyselina valproová ovplyvňuje:

Zvlášť klinicky významné je zvýšenie koncentrácií fenobarbitalu v dôsledku kyseliny valproovej. Môžu viesť k hlbokému útlmu (hlavne u detí). V takýchto prípadoch sa má dávka fenobarbitalu alebo primidónu znížiť (primidón sa čiastočne metabolizuje na fenobarbital). Preto sa prísne sledovanie odporúča zvlášť počas prvých 15 dní kombinovanej liečby.

U pacientov, ktorí sa už podrobujú liečbe fenytoínom, môže prídanie 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).

V kombinovanej liečbe s kyselinou valproovou a karbamazepínom boli popísané príznaky, ktoré môžu byť dôsledkom potenciovania toxických účinkov karbamazepínu kyselinou valproovou. Klinické monitorovanie je indikované najmä na začiatku kombinovanej liečby a keď ak to potrebné, treba upraviť dávku.

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

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

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

Kyselina valproová inhibuje metabolizmus lamotrigínu, a preto môže byť potrebné upraviť jeho dávku. Existuje niekoľko dôkazov o tom, že kombinácia lamotrigínu a kyseliny valproovej môže zvýšiť riziko kožných reakcií, keďže sa zaznamenali izolované prípady závažných kožných reakcií, ktoré sa objavili počas 6 týždňov od začiatku kombinovanej liečby. Tieto čiastočne ustúpili po vysadení lieku alebo po vhodnej liečbe.

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

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

V kombinácii s barbiturátmi, neuroleptikami a antidepresívami môže kyselina valproová potenciovat' centrálné depresívne účinky týchto liekov. Pacientov, ktorí dostávajú takéto kombinácie, treba prísne sledovať a má sa im urobiť primeraná úprava dávkovania.

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.

Kyselina valproová môže zvýšiť sérové koncentrácie zidovudínu, čo môže viesť k jeho zvýšenej toxicite.

Iné interakcie:

Súbežné podávanie topiramátu a kyseliny valproovej bolo spojené s hyperamonémiou s alebo bez encefalopatie u pacientov, ktorí tolerovali tieto lieky samostatne. Tento nežiaduci účinok nie je dôsledkom farmakokinetickej interakcie. Môže byť vhodné skúmať hladiny amoniaku v krvi u pacientov, u ktorých bolo hlásené podchladenie. Vo väčšine prípadov, príznaky a znaky slabli po vysadení liekov.

Účinok perorálnej antikoncepcie („minitabľety“) kyselinou valproovou nie je narušený, keďže látka nemá enzým indukujúci účinok.

Potenciálne hepatotoxické liečivá a alkohol môžu zvýšiť hepatotoxicitu kyseliny valproovej.

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

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

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.

Dostupné údaje ukazujú zvýšený výskyt menej závažných aj ťažkých malformácií. Medzi najčastejšie typy malformácií patria poruchy neurálnej trubice, dysmorfizmus tváre, rásztesť 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, avšak na základe dostupných údajov nemožno stanoviť prahovú dávku, pod ktorou riziko nehrozí. Presné gestačné obdobie tohto rizika je nejasné a možnosť rizika v priebehu celej gravidity nemožno vylúčiť.

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

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

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o dlhodobých výsledkoch.

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

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 dopomôžu 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 zámery 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 kojnených 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 Ovplyvnenie 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 centrálné pôsobiacimi liečivami môžu vyskytnúť účinky na centrálny nervový systém, napr. ospalivosť 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

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: trombocytopénia alebo leukopénia. Pri pokračovaní liečby sú často úplne reverzibilné a sú vždy reverzibilné po vysadení kyseliny valproovej.

Menej časté: periférny edém, krvácanie.

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

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

Znížená koncentrácia fibrinogénu, narušená agregácia doštičiek a/alebo trombocytopenia z dôvodu chýbania faktora VIII/ von Willebrandovho faktora (pozri časť 4.4) môže viesť k predĺženiu času krvácania.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: lupus erytematosus.

Neznáme: Angioedém, lieková vyrážka s eosinophilanovými a systémovými príznakmi (DRESS syndróm).

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: na dávke závislý nárast alebo úbytok na hmotnosti, zvýšená chuť do jedla alebo strata chuti do jedla.

Zriedkavé: obezita

Veľmi zriedkavé:
Hyponatriémia.

Neznáme:
Syndróm neprimeranej sekrécie ADH (SIADH).

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

Menej časté: podráždenosť, hyperaktivita a zmätenosť, najmä na začiatku liečby.

Boli pozorované halucinácie.

Poruchy nervového systému

Časté: ospalosť podmienená dávkou, tremor alebo parestézy.

Únava a ospalosť, apatia a ataxia boli bežne pozorované pri kombinovanej liečbe s inými antiepileptikami.

Menej časté: najmä na začiatku liečby bolesť hlavy, spasticita, ataxia. Krátko po požití lieku obsahujúcom kyselinu valproovú bola pozorovaná encefalopatia. Patogenéza sa nestanovila a encefalopatia je po vysadení lieku reverzibilná. V niektorých prípadoch boli popísané zvýšené hladiny amoniaku a v kombinovanej terapii s fenobarbitalom zvýšené hladiny fenobarbitalu. Medzi menej časté patrí aj stupor, ktorý niekedy kulminuje do kómy, čiastočne spojený s nárastom výskytu záchvatov. Príznaky sa zmiernia po znížení dávky alebo vysadení lieku. Väčšina týchto prípadov sa objavila pri kombinovanej liečbe (najmä s fenobarbitalom) alebo po náhlom zvýšení dávky.

Zriedkavé: diplopia;

zriedkavo, najmä pri vyšších dávkach, alebo pri kombinovanej liečbe s inými antiepileptikami bola popísaná chronická encefalopatia s neurologickými symptómami a poruchy vyššej kortikálnej funkcie. Patogenéza takýchto porúch nebola jasne stanovená.

Veľmi zriedkavé: demencia v spojení s cerebrálnou atrofiou, reverzibilná po vysadení lieku.

Bol hlásený výskyt reverzibilného Parkinsonovho syndrómu (extrapyramídového ochorenia).

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.

Neznáme: sedácia, extrapyramídové poruchy.

Poruchy ucha a labyrintu

Bol pozorovaný tinitus.

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

Poruchy ciev

Zriedkavé: vaskulitída.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: pleurálny výpotok.

Poruchy gastrointestinálneho traktu **Menej časté:** hypersalivácia, hnačka. Najmä na začiatku liečby boli menej časté hlásenia gastrointestinálnych porúch (nauzea, bolesť žalúdka), ktoré zvyčajne ustúpia po niekoľkých dňoch, a to dokonca aj vtedy, ak sa v liečbe pokračuje.

Zriedkavé: poškodenie pankreasu, niekedy končiace úmrtím (pozri časť 4.4).

Poruchy pečene a žľových ciest

Menej 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).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: prechodné vypadávanie vlasov, závislé na dávke, rednutie vlasov, poruchy nechťov a nechťového lôžka

Zriedkavé: erytema multiforme.

Veľmi zriedkavé: závažné kožné reakcie (Stevens-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza alebo Leyllov syndróm).

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.

Poruchy obličiek a močových ciest

Časté: inkontinencia moču.

Menej časté: zlyhanie obličiek.

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

U detí sa pozorovala enuréza.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Časté: nepravidelná menštruácia

Zriedkavé: amenorea, dysmenorea, zvýšené hladiny testosterónu a polycystických ovárií.

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.

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 ústi do kómy, svalovou slabosťou, hyporeflexiou a areflexiou.

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

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

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. Je potrebné monitorovanie na jednotke intenzívnej starostlivosti.

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

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.

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 β (beta), ω (omega) a ω -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 štúdií 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 klírnsu 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 spermatogéza 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 spermatogéze 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 štúdiu fertility na potkanoch valproát v dávkach do 350 mg/kg/deň nemal 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

Uchovávajúte v pôvodnom obale a udržiavajte 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 musia 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

09/2024