

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

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

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

300mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 200 mg valproátu sodného a 87 mg kyseliny valproové, což společně odpovídá 300 mg valproátu sodného.

Pomocné látky se známým účinkem

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

500mg tablety s prodlouženým uvolňováním:

Jedna tableta s prodlouženým uvolňováním obsahuje 333 mg valproátu sodného a 145 mg kyseliny valproové, což společně odpovídá 500 mg valproátu sodného.

Pomocné látky se známým účinkem

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

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

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

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Primární forma generalizované epilepsie

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

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

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

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Epilepsie:

Ačkoli přesná korelace mezi denní dávkou, sérovou koncentrací a terapeutickým efektem nebyla dosud nalezena, obecně je snaha dosáhnout plazmatické hladiny mezi 60 a 100 mikrogramy v ml. Nelze však vyloučit dosažení dostatečné odpovědi vyššími nebo nižšími dávkami, zejména u dětí.

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

Obvykle se používají tyto dávkové režimy:

Úvodní dávka:

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

Udržovací dávka:

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

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

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

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

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

Manické epizody u bipolární poruchy:

Dospělí:

Denní dávka má být stanovena a kontrolována individuálně ošetřujícím lékařem. Doporučená počáteční denní dávka je 750 mg denně. Navíc během klinických studií prokázala počáteční dávka 20 mg natrium-valproátu/kg tělesné hmotnosti rovněž přijatelný bezpečnostní profil. Přípravek s prodlouženým uvolňováním může být podáván jednou nebo dvakrát denně. Dávka má být zvyšována co možná nejrychleji až do dosažení nejnižší terapeutické dávky, která zabezpečí požadovaný klinický efekt. Denní dávka má být přizpůsobena klinické odpovědi, aby bylo možno stanovit nejnižší účinnou dávku pro konkrétního pacienta. Obvyklá denní dávka se pohybuje mezi 1 000 mg a 2 000 mg natrium-valproátu. Pacienti užívající denní dávku vyšší než 45 mg/kg tělesné hmotnosti/den mají být

pečlivě sledování. Pokračování léčby manických epizod u bipolární poruchy má být uzpůsobeno individuálně s použitím nejnižší účinné dávky.

Pediatrická populace:

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

Zvláštní skupiny pacientů:

Starší pacienti:

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

Pacienti s poruchou funkce ledvin:

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

Pacienti s poruchou funkce jater:

Viz body 4.3 a 4.4.

Dívky, dospívající 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, dospívajících dívek a žen ve fertilním věku, 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).

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

Muži:

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

Způsob podání:

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

Poznámka:

Matrice tablety přípravku Valproat Chrono Sandoz může být nalezena ve stolici. Vzhledem k prodlouženému procesu uvolňování a povaze pomocných látek se inertní matrice nevstřebává v gastrointestinálním traktu, ale po uvolnění léčivých látek se vylučuje stolicí.

4.3 Kontraindikace

Přípravek Valproat Chrono Sandoz je kontraindikován v následujících situacích:

- Léčba epilepsie
- v období těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodnější alternativní léčba (viz body 4.4 a 4.6).
- u žen ve fertilním věku, 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 ve fertilním věku, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (viz body 4.4 a 4.6).
- hypersenzitivita na natrium-valproát, kyselinu valproovou nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- porucha funkce jater/pankreatu.
- závažná porucha funkce jater, zvláště poléková, v osobní nebo rodinné anamnéze.
- hepatální porfyrie.
- hemoragická diatéza.
- u pacientů se známými mitochondriálními poruchami způsobenými mutacemi nukleárního genu kódujícího mitochondriální enzym polymerázu γ (POLG), například Alpersův-Huttenlocherův syndrom, a u dětí mladších 2 let, u kterých je podezření na možný výskyt poruchy související s POLG (viz bod 4.4).
- Pacienti se známou poruchou močovinového cyklu (viz bod 4.4).
- Pacienti s nekorigovanou primární systémovou deficiencí karnitinu (viz bod 4.4 „Pacienti s rizikem hypokarnitinemie“).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dívky, ženy ve fertilním věku a těhotné ženy:

Program prevence početí

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

Valproat Chrono Sandoz je kontraindikován v následujících situacích:

Léčba epilepsie

- v období těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodnější alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).
- u žen ve fertilním věku, 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 ve fertilním věku, 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 přerušování 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 počatím a přerušáním 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 ve fertilním věku, bez negativního výsledku těhotenského testu (těhotenský test z krevní plazmy) potvrzeného zdravotníkem, aby se vyloučilo neúmyslné použití v těhotenství.

Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku 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 tělíčko nebo implantát) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce, včetně bariérové metody. V každém případě mají být při výběru kontracepční metody posouzeny individuální okolnosti včetně diskuse s pacientkou, aby se zajistilo její zapojení a dodržování zvolených opatření. I v případě, že pacientka má amenoreu, musí dodržovat všechna doporučení ohledně účinné antikoncepce.

Každoroční přehodnocení léčby specialistou

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

Plánování těhotenství

Pokud žena s epilepsií plánuje otěhotnět: musí specialista se zkušenostmi s léčbou epilepsie přehodnotit léčbu valproátem a zvážit alternativní možnosti léčby. Je třeba vynaložit veškeré úsilí k přechodu na vhodnou alternativní léčbu před počatím a před přerušáním 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 počatím a před přerušáním 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 ve fertilním věku, a detaily Programu prevence početí. Příručka pacienta a karta pacienta musí být poskytnuty všem ženám ve fertilním věku užívajícím valproát.

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

Použití u mužů

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

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

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

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

Přípravky obsahující estrogen

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

Na druhé straně, valproát nesnižuje účinnost hormonálních kontraceptiv.

Hematologické poruchy

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

Současné užívání valproátu a kvetiapinu může zvýšit incidenci leukopenie.

Porucha funkce jater

Po podání natrium-valproátu byly hlášeny vzácné případy poškození jater, někdy i smrtelné. Po změnách souběžně podávaných léčivých přípravků (zvýšení dávky nebo přidání přípravku), o nichž je známo, že mají vliv na játra, má být monitorování funkce jater podle potřeby znovu zahájeno (viz také bod 4.5 o riziku poruchy funkce jater při užívání salicylátů s jinými antikonvulzivy, včetně kanabidiolu).

Novorozenci a děti do 3 let s těžkou epilepsií, zejména s epilepsií v kombinaci s mozkovými abnormalitami, mentální retardací, geneticky podmíněnými degenerativními stavy a/nebo známými metabolickými poruchami včetně mitochondriálních poruch, jako je deficiencie karnitinu, deficiencie enzymů močovinného cyklu, poruchy cyklu močoviny, mutace POLG (viz body 4.3 a 4.4) a/nebo s anamnézou poruchy funkce jater mají nejvyšší riziko hepatotoxicity, zejména v prvních 6 měsících léčby.

Od 3 let věku dítěte riziko s rostoucím věkem klesá. Riziko hepatotoxicity je větší u kombinované léčby s jinými antiepileptiky, zejména u velmi malých dětí.

U dětí mladších než 3 roky se nedoporučuje současné podávání salicylátů z důvodu možné hepatotoxicity (viz také bod 4.5).

U dětí mladších než 3 roky se doporučuje podávat Valproat Chrono Sandoz v monoterapii, pokud se uvažuje o léčbě tímto přípravkem. Před zahájením léčby je však u těchto pacientů nutné zvážit možný přínos léčby a riziko poškození jater a rozvoje pankreatitidy (viz bod 4.4 „Porucha funkce jater“ a viz také bod 4.5).

Klinické symptomy

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

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

Pacienty (nebo rodiče v případě dětí) je třeba ohledně těchto příznaků varovat a vysvětlit jim, aby okamžitě hlásili svému lékaři, pokud se takové příznaky vyskytnou.

Monitorování jaterních funkcí a krevního obrazu kvůli hepatotoxicitě

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

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

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

Pankreatitida

Velmi vzácně byly zaznamenány případy těžké pankreatitidy, které mohou končit úmrtím. Zvýšené

riziko výskytu je zejména u malých dětí. Riziko se snižuje s rostoucím věkem. Rizikovými faktory mohou být těžké záchvaty a neurologické abnormality v kombinaci s dalšími antiepileptiky. Jaterní selhání společně s pankreatitidou zvyšuje riziko fatálních následků.

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

Pacienti se známou nebo suspektní mitochondriální poruchou

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

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

Poruchy cyklu močoviny a riziko hyperamonémie s neurologickými příznaky

Pokud se předpokládá enzymatický defekt v oblasti cyklu močoviny, je třeba před zahájením léčby provést příslušná laboratorní vyšetření vzhledem k riziku vzniku hyperamonémie vyvolané kyselinou valproovou (viz bod 4.3 a 4.4 „Pacienti s rizikem hypokarnitinémie“ a „Porucha funkce jater“).

Pokud je třeba kyselinu valproovou vysadit náhle v důsledku příznaků toxicity, je třeba přípravek vysadit za současného podání vhodné dávky jiného antiepileptika.

Pacienti s rizikem hypokarnitinémie

Podávání valproátu může vyvolat výskyt nebo zhoršení hypokarnitinémie, které může vyústit v hyperamonemii (což může vést k hyperamonemické encefalopatii). Byly pozorovány další příznaky, jako je jaterní toxicita, hypoketotická hypoglykemie, myopatie včetně kardiomyopatie, rhabdomyolýza, Fanconiho syndrom, zejména u pacientů s rizikovými faktory pro hypokarnitinemii nebo již existující hypokarnitinemií. Mezi pacienty se zvýšeným rizikem symptomatické hypokarnitinémie při léčbě valproátem patří pacienti s metabolickými poruchami včetně mitochondriálních poruch souvisejících s karnitinem (viz také bod 4.4 „Pacienti se známou nebo suspektní mitochondriální poruchou“ a „Poruchy cyklu močoviny a riziko hyperamonémie s neurologickými příznaky“), s poruchou příjmu karnitinu, pacienti mladší 10 let, se současným užíváním přípravků konjugovaných s pivalátem nebo jiných antiepileptik.

Pacienti mají být upozorněni, aby okamžitě hlásili jakékoli známky hyperamonémie, jako je ataxie, poruchy vědomí, zvracení. Pokud jsou pozorovány příznaky hypokarnitinémie, je třeba zvážit suplementaci karnitinu.

Pacienti s primární systémovou deficiencí karnitinu s korigovanou hypokarnitinemií mohou být léčeni valproátem pouze tehdy, pokud přínosy léčby valproátem převažují nad riziky u těchto pacientů a neexistuje žádná terapeutická alternativa. U těchto pacientů má být zavedeno monitorování karnitinu.

Pacienti s deficitem karnitin-palmitoyl-transferázy (CPT) typu II mají být upozorněni na vyšší riziko rhabdomyolýzy při užívání valproátu. U těchto pacientů je třeba zvážit suplementaci karnitinem. Viz také body 4.5, 4.8 a 4.9.

Zhoršení záchvatů

Ve vzácných případech může úprava antiepileptika způsobit zhoršení záchvatů nebo objevení nových typů záchvatů. Pacienty je nutno poučit, že se v případě zhoršení záchvatů mají ihned obrátit na svého

lékaře (viz bod 4.8).

Ledviny

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

Provokování záchvatů

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

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

Jiné

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

Pacienti se systémovým lupus erythematoses

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

Zvýšení tělesné hmotnosti

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

Deficit karnitin-palmitoyl-transferázy (CPT) typu II

Pacienty s deficitem karnitin-palmitoyl-transferázy (CPT) typu II je nutno upozornit na vyšší riziko rhabdomyolýzy při užívání valproátu.

Riziko sebevražedných myšlenek a chování

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

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

Karbapenemy

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

Závažné kožní nežádoucí účinky a angioedém

V souvislosti s léčbou valproátem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) jako Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erythema multiforme a angioedém. Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích závažných kožních projevů a pečlivě sledováni. V případě, že jsou pozorovány známky SCAR nebo angioedému, je nutné okamžité vyšetření a pokud se diagnóza SCAR nebo angioedému potvrdí, léčba musí být ukončena.

Alkohol

Během léčby valproátem se nedoporučuje požívat alkohol.

Valproat Chrono Sandoz 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje 29,7 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá přibližně 1,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. Maximální denní dávka valproátu 60 mg/kg/den je ekvivalentní 22 % maximálního denního příjmu sodíku doporučeného WHO pro pacienta vážícího 75 kg. Přípravek Valproat Chrono Sandoz 300 mg tablety s prodlouženým uvolňováním se považuje za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je nutno brát v úvahu zvláště u lidí na dietě s nízkým obsahem sodíku.

Valproat Chrono Sandoz 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním obsahují sodík. Tento léčivý přípravek obsahuje 49,2 mg sodíku v jedné tabletě, což odpovídá přibližně 2,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. Maximální denní dávka valproátu 60 mg/kg/den je ekvivalentní 22 % maximálního denního příjmu sodíku doporučeného WHO pro pacienta vážícího 75 kg. Přípravek Valproat Chrono Sandoz 500 mg tablety s prodlouženým uvolňováním se považuje za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To je nutno brát v úvahu zvláště u lidí na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky valproátu na jiná léčiva

Antipsychotika, inhibitory MAO, antidepressiva a benzodiazepiny:

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

Fenobarbital:

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

Primidon:

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

Fenytoin:

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

Karbamazepin:

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

Lamotrigin:

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

Zidovudin:

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

Felbamát:

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

Lithium:

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

Kvetiapin (substrát CYP2C9):

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

Bupropion (substrát 2B6):

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

Olanzapin:

V retrospektivní studii u dětí, které užívaly kyselinu valproovou, olanzapin nebo obě léčivé látky současně, se zdálo, že kombinace zvyšuje hepatotoxicitu (viz bod 4.4). U dospělých valproát snižoval koncentrace olanzapinu (asi o 50 %), což mohlo být spojeno s návratem psychózy. Mechanismu této interakce není znám.

Rufinamid:

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

Propofol:

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

Nimodipin:

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

Přípravky konjugované s pivalátem:

Je třeba se vyhnout současnému podávání valproátu a přípravků konjugovaných s pivalátem (jako je cefditoren-pivoxil, adefovir-dipivoxil, pivmecilinam a pivampicilin) kvůli zvýšenému riziku deplece karnitinu (viz bod 4.4 „Pacienti s rizikem hypokarnitinemie“). Pacienti, u kterých se společnému podávání nelze vyhnout, mají být pečlivě sledováni z hlediska známek a příznaků hypokarnitinemie.

Účinky jiných léčiv na kyselinu valproovou

Antiepileptika:

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

Kombinace felbamátu a valproátu nicméně snižuje clearance kyseliny valproové o 22 až 50 %

a v důsledku toho se plazmatické koncentrace kyseliny valproové zvyšují. Dávku kyseliny valproové je nutno sledovat.

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

Meflochin:

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

Inhibitory jaterních enzymů:

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

Látky ze skupiny karbapenemů:

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

Rifampicin:

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

Inhibitory proteázy:

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

Kolestyramin:

Současné užívání kolestyraminu může vést k poklesu plazmatických hladin valproátu.

Přípravky obsahující estrogen, včetně hormonálních kontraceptiv obsahujících estrogen:

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

Je třeba zvážit monitorování koncentrací valproátu v séru.

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

Metamizol:

Při současném podání může metamizol snižovat sérové hladiny valproátu, což může vést k potenciálnímu snížení klinické účinnosti valproátu. Předepisující lékaři mají sledovat klinickou odpověď (kontrola záchvatů nebo kontrola nálady) a podle potřeby zvážit sledování sérových hladin valproátu.

Klozapin

Souběžná léčba valproátem a klozapinem může zvýšit riziko neutropenie a myokarditidy vyvolané klozapinem. Pokud je souběžná léčba valproátem a klozapinem nezbytná, je nutné pečlivě sledování případného výskytu obou těchto stavů.

Methotrexát:

Některé kazuistiky popisují signifikantní pokles sérových hladin valproátu po podání methotrexátu

s výskytem záchvatů. Předepisující lékaři mají sledovat klinickou odpověď (kontrola záchvatů nebo kontrola nálady) a podle potřeby zvážit monitorování hladin valproátu v séru.

Jiné interakce

Riziko poruchy funkce jater:

U dětí mladších 3 let je třeba se vyhnout současnému užívání salicylátů kvůli riziku jaterní toxicity (viz bod 4.4).

Současné užívání valproátu a vícenásobné antikonvulzní léčby zvyšuje riziko poruchy funkce jater, zejména u malých dětí (viz bod 4.4).

Současné užívání s kanabidiolem zvyšuje incidenci zvýšených hodnot aminotransferáz. V klinických studiích u pacientů všech věkových kategorií, kteří dostávali současně kanabidiol v dávkách 10 až 25 mg/kg a valproát, bylo u 19 % pacientů hlášeno zvýšení ALT o více než trojnásobek horní hranice normálu. Při současném užívání valproátu s jinými antikonvulzivy s potenciální hepatotoxicitou, včetně kanabidiolu, je třeba zavést náležité monitorování funkce jater a v případě významných anomálií jaterních parametrů je třeba zvážit snížení dávky nebo přerušování léčby (viz bod 4.4).

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

Antagonisté vitamínu K:

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

Látky silně vázané na proteiny:

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

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

U zvířat

Teratogenní účinky byly prokázány u myší, potkanů a králíků (viz bod 5.3).

U lidí

Riziko expozice valproátu během těhotenství

Užívání valproátu v monoterapii i v kombinované léčbě s jinými antiepileptiky je u žen často spojeno s abnormálními výsledky těhotenství. Dostupné údaje ukazují zvýšené riziko závažných kongenitálních malformací a neurovývojových poruch při užívání valproátu v monoterapii

i v kombinované léčbě ve srovnání s populací, která valproátu nebyla vystavena. Bylo prokázáno, že valproát prochází placentární bariérou, a to jak u zvířat, tak u člověka (viz bod 5.2).

Kongenitální malformace při expozici in utero

Údaje získané z metaanalýzy (včetně registrů a kohortových studií) ukázaly, že 11 % dětí žen s epilepsií, které užívaly valproát v monoterapii během těhotenství, trpí závažnými vrozenými vadami. Jedná se o větší riziko závažných malformací než u běžné populace, pro kterou je toto riziko asi 2-3 %. Riziko závažných kongenitálních malformací u dětí je vyšší po *in utero* expozici kombinované léčbě antiepileptiky obsahující valproát než při kombinované léčbě antiepileptiky bez valproátu.

Toto riziko je závislé na dávce při užívání valproátu v monoterapii a dostupné údaje naznačují, že je závislé na dávce i při užívání valproátu v kombinované léčbě. Prahovou hodnotu, pod níž žádné riziko neexistuje, ale nelze stanovit.

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

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

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

Neurovývojové poruchy při expozici in utero

Údaje ukazují, že expozice valproátu *in utero* může mít nepříznivé účinky na duševní a fyzický vývoj exponovaných dětí. Zdá se, že riziko poruch vývoje nervového systému (včetně autismu) je závislé na dávce, když je valproát užíván v monoterapii. Na základě dostupných údajů ale prahovou dávku, pod níž nehrozí riziko, není možné stanovit.

Rizika poruch vývoje nervového systému u potomků byla při podání valproátu v kombinované léčbě s dalšími antiepileptiky během těhotenství také významně zvýšená ve srovnání s riziky u dětí běžné populace nebo narozených matkám s neléčenou epilepsií.

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 z populační studie ukazují, že děti vystavené působení valproátu *in utero* jsou ohroženy zvýšeným rizikem rozvoje poruchy autistického spektra (přibližně 3násobně) a dětského autismu (přibližně 5násobně) ve srovnání s neexponovanou populací ve studii.

Dostupné údaje z jiné populační studie ukazují, že děti vystavené působení valproátu *in utero* jsou ohroženy zvýšeným rizikem rozvoje poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) (přibližně 1,5násobně) ve srovnání s neexponovanou populací ve studii.

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

Těhotné ženy

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

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

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

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

Všechny pacientky exponované valproátu během těhotenství a jejich partneři musí být odesláni ke specialistovi se zkušenostmi v teratologii, aby posoudil situaci a poskytl poradenství ohledně expozice v těhotenství. Musí se provádět specializované prenatalní 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.

Dívky, dospívající dívky a ženy ve fertilním věku

Přípravky obsahující estrogen

Přípravky obsahující estrogen, včetně hormonální antikoncepce obsahující estrogen, mohou potenciálně zvyšovat clearance valproátu. To může mít za následek snížení sérové koncentrace valproátu a možné snížení účinnosti valproátu (viz body 4.4 a 4.5).

Riziko u novorozenců

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

- Byly hlášeny případy hypoglykémie u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během třetího trimestru těhotenství.
- Případy hypotyreózy byly hlášeny u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během těhotenství.
- Abstinenční syndrom (jako je zejména agitovanost, podrážděnost, hyperexcitabilita, nervozita, hyperkineze, poruchy svalového napětí, třes, křeče a poruchy příjmu potravy) se může projevit u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během posledního trimestru těhotenství.

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

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

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

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

Kojení

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

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

Fertilita

Amenorea, polycystická ovária a zvýšená hladina testosteronu byly hlášeny u žen užívajících valproát (viz bod 4.8).

Podávání valproátu může také narušit fertilitu u mužů (viz bod 4.8). Poruchy fertility jsou v některých případech reverzibilní nejméně 3 měsíce po ukončení léčby. Omezený počet kazuistik naznačuje, že výrazné snížení dávky může fertilitu zlepšit. V některých jiných případech však nebyla reverzibilita mužské infertility známa.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

S ohledem na profil nežádoucích účinků (závrat, ospalost a somnolence) lze nežádoucí reakci očekávat. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu při řízení nebo obsluze strojů.

Epilepsie sama o sobě je rovněž důvodem k opatrnosti v těchto činnostech, zejména v případě, že pacient není bez záchvatů po delší dobu.

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

4.8 Nežádoucí účinky

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

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

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

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

Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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

Vzácné:

Myelodysplastický syndrom.

Poruchy krve a lymfatického systému (viz bod 4.4)

Časté:

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

Méně časté:

Leukopenie, pancytopenie.

Vzácné:

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

Není známo:

Lymfocytóza, prodloužení doby krvácivosti*.

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

Poruchy imunitního systému

Časté:

Přecitlivělost.

Vzácné:

Systémový lupus erythematoses.

Endokrinní poruchy

Méně časté:

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

Vzácné:

Hypothyreóza.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté:

Hyponatrémie.

Vzácné:

Hyperamonémie (viz bod 4.4)*, obezita.

Není známo:

Hypokarnitinemie (viz body 4.3 a 4.4).

*Hyperamonémie bez příznaků nebo zhoršení funkce jater. Ukončení léčby pak není nezbytné. Rovněž byla hlášena hyperamonémie spojená s neurologickými příznaky. V těchto případech je třeba zvážit další vyšetření (viz body 4.3 a 4.4 „Poruchy cyklu močovinny a riziko hyperamonémie“ a „Pacienti s rizikem hypokarnitinemie“).

Psychiatrické poruchy

Časté:

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

Vzácné:

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

*Zvláště u dětí.

Poruchy nervového systému

Velmi časté:

Třes.

Časté:

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

Méně časté:

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

Vzácné:

Reverzibilní demence spojená s reverzibilní cerebrální atrofií, kognitivní porucha.

Není známo:

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

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

Poruchy oka

Vzácné:

Diplopie.

Poruchy ucha a labyrintu

Časté:

Ztráta sluchu (reverzibilní a ireverzibilní).

Cévní poruchy

Časté:

Krvácení.

Méně časté:

Kožní vaskulitida.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté:

Pleurální výpotek (eozinofilní).

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté:

Nauzea*.

Časté:

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

Méně časté:

Pankreatitida (někdy letální, viz bod 4.4).

Není známo:

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

*Obvykle jsou přechodné a objevují se na začátku léčby.

Poruchy jater a žlučových cest

Časté:

Poškození jater (viz bod 4.4).

Vzácné:

Porfyrie.

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté:

Alopecie, nehtové abnormality a poruchy nehtového lůžka.

Méně časté:

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

Vzácné:

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

Není známo

Hyperpigmentace.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

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

Vzácné:

Rhabdomyolýza (viz bod 4.4).

Poruchy ledvin a močových cest

Časté:

Močová inkontinence.

Méně časté:

Selhání ledvin.

Vzácné:

Enuréza, Fanconiho syndrom, tubulointersticiální nefritida.

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté:

Dysmenorea, nepravidelná menstruace.

Méně časté:

Amenorea.

Vzácné:

Mužská neplodnost (viz bod 4.6), polycystická ovaria.

Velmi vzácné:

Gynekomastie.

Vrozené, familiární a genetické vady

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté:

Periferní edém, hypotermie.

Vyšetření

Časté:

Zvýšená tělesná hmotnost*.

Vzácné:

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

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

Pediatriká populace

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

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

www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky

Klinické příznaky akutního, závažného předávkování se obvykle projevují jako kóma se svalovou hypotonií, hyporeflexií, miózou, zhoršením respiračních funkcí, metabolickou acidózou, hypotenzí a oběhovým kolapsem/šokem.

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

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

Léčba

Léčba intoxikace se provádí celkovými podpůrnými prostředky; je třeba zajistit odpovídající diurézu. Je třeba věnovat pozornost zabránění aspirace; v některých případech je nutné provést intubaci a vyčistit dýchací cesty odsáváním.

V těžkých případech lze provést hemodialýzu nebo hemoperfuzi.

V některých případech byl s úspěchem podán naloxon.

V případě předávkování valproátem, které má za následek hyperamonemii, lze karnitin podávat intravenózně za účelem normalizace hladin amoniaku.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, ATC kód: N03AG01

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

Mechanismus účinku není dosud plně znám.

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

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

Distribuce

Vazba na plazmatické proteiny je 80 až 95 %. U plazmatických koncentrací vyšších než 100 mg/l vzrůstá podíl volné frakce. Existuje značná interindividuální variabilita v plazmatických hladinách dosažených po určité dávce. Rovněž intraindividuální změny během 24 hodin jsou velké. Distribuční objem je omezen hlavně na krev a rychle se vyměňující extracelulární tekutinu. Koncentrace kyseliny valproové v mozkomíšním moku se blíží jejím koncentracím v plazmě.

Placentární přenos (viz bod 4.6)

Valproát prochází placentární bariérou u zvířat i u člověka.

- U zvířat prochází valproát placentou v podobném rozsahu jako u člověka.

- V několika publikacích byla u člověka hodnocena koncentrace valproátu v pupeční šňůře novorozenců při porodu. Sérová koncentrace valproátu v pupeční šňůře, odpovídající plodové koncentraci, byla podobná nebo mírně vyšší než u matek.

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

Biotransformace

Hlavní cestou eliminace valproátu je metabolizace; nezměněno se vyloučí méně než 5 %. Hlavními cestami jsou konjugace s kyselinou glukuronovou (přibližně 50 %) a mitochondriální beta-oxidace (30 až 40 %). Přibližně 10 % se konverguje na různé deriváty oxidací na cytochromu P450 prostřednictvím CYP2C9, CYP2C19 a CYP3A4.

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

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

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

Eliminace

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

močí.

Speciální skupiny pacientů

Starší pacienti

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

Farmakokinetika kyseliny valproové u zdravých starších subjektů (68 - 89 let) byla srovnávána s farmakokinetikou u mladých dospělých (24 - 26 let) po podání jednorázové perorální dávky 800 mg. Frakce volné kyseliny valproové byly významně vyšší u starších pacientů ve srovnání s mladými dospělými: $9,5 \pm 0,6 \%$ oproti $6,6 \pm 0,5 \%$. Clearance volné kyseliny valproové byla snížena ze 127,0 na $77,7 \text{ ml.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$. Poločas a distribuční objem se zdály být mírně vyšší u starších subjektů, ale rozdíl nebyl významný. Také clearance se výrazně nelišila. Farmakokinetika valproátu v ustáleném stavu (250 mg dvakrát denně) byla srovnatelná.

Farmakokinetická studie kyseliny valproové v širokém rozmezí dávek (500, 1 000 a 1 500 mg denně) u 6 zdravých starších subjektů (65 - 76 let) ukázala, že volná frakce (10,0 %; 13,0 %; 17,4 %) a celková clearance (4,8; 6,0; 6,7 $\text{ml.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$) se zvyšovala s vyššími dávkami a celkovými koncentracemi v séru. Clearance volné kyseliny valproové se snížila (49,4; 45,8; 39,4 $\text{ml.h}^{-1}.\text{kg}^{-1}$).

Pediatrická populace

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

Specifické vlastnosti přípravku Valproat Chrono Sandoz

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

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Karcinogeneze, mutogeneze

Valproát nebyl mutagenní ani u bakterií, ani v testu na myších lymfomech *in vitro* a nevyvolával opravu DNA v primárních kulturách hepatocytů potkanů. *In vivo* však bylo dosaženo protichůdných výsledků při teratogenních dávkách v závislosti na cestě podání. Po perorálním podání, převládající cestě podání u člověka, nevyvolával valproát chromozomální aberace v kostní dřeni potkanů ani dominantní letální účinky u myši. Intraperitoneální injekce valproátu zvýšila počet zlomů vláken DNA

a poškození chromozomů u hlodavců. V publikovaných studiích byly navíc hlášeny zvýšené výměny sesterských chromatid u pacientů s epilepsií vystavených valproátu ve srovnání s neléčenými zdravými subjekty. Protichůdné výsledky však byly získány při porovnání údajů u pacientů s epilepsií léčených valproátem s údaji u neléčených pacientů s epilepsií. Klinický význam těchto nálezů týkajících se DNA/chromozomů není znám.

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

Reprodukční toxicita

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

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

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Velikost balení:

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

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
6250 Kundl
Rakousko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 6. 2006

Datum posledního prodloužení registrace: 12. 11. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

29. 1. 2025