

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

Depakine 57,64 mg/ml sirup

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml sirupu obsahuje natrii valproas 57,64 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: sacharosa, methylparaben, propylparaben, sorbitol 105 mg/ml, sodík 8 mg/ml a alkohol (ethanol) 0,00027 mg/ml.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Sirup

Vzhled přípravku: lehce nažloutlý, čirý, sirupovitý roztok s vůní po třešních.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek se užívá k léčbě generalizované a parciální epilepsie, zvláště u následujících záchvatů:

- generalizované a parciální záchvaty se sekundární generalizací
 - ◆ absence
 - ◆ myoklonické záchvaty
 - ◆ tonicko-klonické záchvaty
 - ◆ atonické záchvaty
 - ◆ smíšené záchvaty
- parciální záchvaty
 - ◆ jednoduché a komplexní záchvaty
- specifické syndromy (Westův, Lennox-Gastautův)

Přípravek se užívá v léčbě manické epizody dospělých pacientů s bipolární poruchou, u nichž není léčba lithiem tolerována nebo je kontraindikována. Pokračování léčby po manické epizodě lze zvážit u pacientů s akutní mánií, kteří odpovídali na léčbu valproátem.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávku je nutno stanovit podle věku a tělesné hmotnosti; kromě toho je třeba brát ohled i na značnou šíři individuální citlivosti na valproát.

Přesná korelace mezi denní dávkou, sérovou koncentrací a terapeutickým efektem nebyla dosud nalezena. V zásadě by optimální dávkování mělo být stanoveno podle klinické odpovědi; výsledky vyšetření plazmatické hladiny kyseliny valproové lze použít jen jako doplněk k výsledkům klinického sledování, pokud se nedosáhne přiměřené kontroly záchvatů nebo pokud hrozí výskyt nežádoucích účinků. Za účinné rozmezí se obvykle považuje 40 - 100 mg/l (300 - 700 μ mol/l).

Dávky a ženy ve fertilním věku

Léčba přípravkem Depakine musí být zahájena a sledována specialistou se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy. Valproát se má používat k léčbě 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 obsahující valproát (body 4.3 a 4.4).

Při pravidelném vyhodnocování výsledků léčby je nutné pečlivě zvážit přínosy a rizika.

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).

Zahájení terapie:

- U pacientů bez jiné antiepileptické medikace by měla být dávka postupně zvyšována ve 2 - 3 denních intervalech tak, aby se optimální dávky dosáhlo asi za týden.
- U pacientů, kteří již užívali jiná antiepileptika, by měla náhrada valproátem probíhat postupně tak, aby optimální dávky bylo dosaženo během 2 týdnů. Původní terapii je třeba rovněž vysazovat postupně.
- Přidávání dalšího antiepileptika, pokud je nutné, je také třeba provádět postupně.

Počáteční denní dávka činí obvykle 10 - 15 mg/kg tělesné hmotnosti, dále je třeba ji upravit podle klinického účinku. Optimální dávka je obvykle mezi 20 - 30 mg/kg. Pokud se však při vyšetření hladiny valproátu v séru terapeutického rozmezí nedosáhne a nedojde k uspokojivé kompenzaci choroby, je možno dávku přiměřeně zvýšit. Při denních dávkách vyšších než 50 mg/kg je třeba pacienty pečlivě sledovat. Neměla by se překročit maximální dávka 60 mg/kg/den.

Dávkování při léčbě epilepsie:

Dospělí: Obvyklá dávka je v rozmezí 20 - 30 mg/kg denně.

Děti: Obvyklá dávka je mezi 15 - 45 mg/kg denně. U dětí mladších 11 let je vhodnější podávat léčivý přípravek perorálně ve formě sirupu.

Starší pacienti: Ačkoli se kinetika přípravku ve starším věku mění, nemá tato změna větší klinický význam a dávku je třeba opět stanovit podle klinické odpovědi.

U starších pacientů se zvyšuje hladina volné (tj. nevázané) kyseliny valproové.

Pokud je nezbytné zvýšit dávku, je doporučeno jak u dospělých, tak u dětí postupné zvyšování v týdenních intervalech o 5 - 10 mg/kg/den.

Dávkování u manické epizody u bipolární poruchy:

Dospělí:

Denní dávka by měla být stanovena a individuálně kontrolována ošetřujícím lékařem.

Doporučená úvodní denní dávka je 750 mg. Mimo to byl v klinických studiích prokázán přijatelný bezpečnostní profil úvodní dávky valproátu 20 mg/kg tělesné hmotnosti. Lékové formy s řízeným uvolňováním je možno podávat jednou nebo dvakrát denně. Dávka by měla být zvyšována co možná nejrychleji až do dosažení nejnižší terapeutické dávky, která zabezpečí požadovaný klinický účinek. Denní dávka by měla být přizpůsobena klinické odpovědi pacienta tak, aby bylo možné individuálně stanovit nejnižší účinnou dávku.

Průměrná denní dávka valproátu se obvykle pohybuje v rozmezí 1 000 až 2 000 mg. Pacienti, kterým jsou podávány denní dávky vyšší než 45 mg/kg tělesné hmotnosti, by měli být pečlivě monitorováni. Při pokračování léčby manických epizod u bipolární poruchy je třeba individuálně

upravit dávkování na nejnižší možnou účinnou dávku.

Děti a dospívající:

Účinnost přípravku Depakine v léčbě manických epizod u bipolární poruchy nebyla u dětí mladších 18 let stanovena. Informace týkající se bezpečnosti u dětí viz bod 4.8.

Muži

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

Pacienti s renální insuficiencí

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

Způsob podání:

Sirup je určen především dětem a podává se obvykle 2x denně. Sirup se dává příloženou dávkovací stříkačkou z umělé hmoty. Kalibrace 100 mg na stříkačce (1,735 ml sirupu) odpovídá 100 mg natrium-valproátu. Sirup se užívá přímo nebo po naředění malým množstvím vody (nikoliv syčené oxidem uhličitým).

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Akutní a chronická hepatitis.
- Pankreatitida.
- Závažná hepatopatie, zvláště poléková, v osobní nebo rodinné anamnéze.
- Porfyrie.
- Porucha metabolismu močoviny (viz bod 4.4).
- Pacienti s nekorigovanou primární systémovou deficiencí karnitinu (viz bod 4.4 Pacienti s rizikem hypokarnitinemie).

Valproát je kontraindikován u pacientů se známými mitochondriálními poruchami způsobenými mutacemi jaderného genu kódujícího mitochondriální enzym polymerázu γ (POLG), například Alpersův-Huttenlocherův syndrom, a u dětí mladších 2 let, u kterých je podezření na možný výskyt poruchy související s POLG (viz bod 4.4).

Depakine 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, které by mohly otěhotnět, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (viz body 4.4 a 4.6).

Léčba bipolární poruchy

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Program prevence početí

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

Depakine je kontraindikován v následujících situacích:

Léčba epilepsie

- v těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodná 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 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 neurovývojových poruch, 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 byla schopna používat účinnou antikoncepci (další informace naleznete v podbodě Antikoncepce v tomto upozornění v rámečku) bez přerušování po celou dobu léčby valproátem.
- pacientka porozuměla potřebě pravidelného (alespoň jednou ročně) přehodnocování léčby specialistou se zkušenostmi s léčbou 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 početím a přerušování používání kontracepce.
- pacientka porozuměla, že v případě těhotenství je třeba se neprodleně poradit se svým lékařem.
- pacientka obdržela příručku pro pacientky.
- pacientka potvrdila, že rozumí rizikům a nezbytným opatřením v souvislosti s léčbou valproátem (roční formulář potvrzující poučení 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/pečovatelé dívky rozumí nutnosti kontaktovat specialistu, jakmile u dívky užívající valproát nastane menarché.
- Předepisující lékař musí zajistit, že rodičům/pečovatelům dívky, u níž nastalo menarché, byly poskytnuty veškeré informace o riziku vrozených malformací a neurovývojových poruch, 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, kterým je předepsán valproát, musí používat účinnou antikoncepci bez přerušování po celou dobu 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 metody antikoncepce posouzeny individuální okolnosti včetně diskuse s pacientkou, aby se zajistilo její zapojení a dodržování zvolených opatření. I v případě, že pacientka má amenoreu, musí dodržovat všechna doporučení ohledně účinné antikoncepce.

Přípravky obsahující estrogen

Současné užívání s přípravky obsahujícími estrogen, včetně hormonální antikoncepce obsahující estrogen, může potenciálně vést ke snížení účinnosti valproátu (viz bod 4.5). Předepisující lékaři mají sledovat klinickou odpověď (kontrola záchvatů nebo kontrola nálady) při zahájení nebo přerušování léčby přípravky obsahujícími estrogen. Valproát naopak snižuje účinnost hormonální antikoncepce.

Každoroční přehodnocení léčby specialistou

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

Plánování těhotenství

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

Pokud žena s bipolární poruchou plánuje otěhotnět, musí se poradit se specialistou se zkušenostmi s léčbou bipolární poruchy a léčba valproátem má být přerušena a podle potřeby nahrazena jinou alternativní léčbou v době před početím a před přerušením 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 že pacientka rozumí jejímu obsahu.
- pacientky jsou upozorněny, aby v případě plánování těhotenství 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 pro pacientky a karta pacienta musí být poskytnuty všem ženám ve fertilním věku užívajícím valproát.

Roční formulář potvrzující poučení 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) má být poskytnuta příručka pro pacienty mužského pohlaví.

Závažné poškození jater

Podmínky výskytu:

Výjimečně byly zaznamenány případy vážného poškození jater, někdy i s fatálním zakončením. Zkušenosti ukazují, že nejvíce ohroženými pacienty, zejména v případech vícečetné antikonzulzivní léčby, jsou kojenci a malé děti do 3 let se závažnými záchvatovými poruchami, zejména s poškozením mozku, mentální retardací a/nebo vrozenými metabolickými poruchami včetně mitochondriálních poruch, jako je deficece karnitinu, poruchy cyklu močoviny, mutace POLG (viz body 4.3 a 4.4) nebo degenerativní onemocnění.

Od 3 let věku dítěte incidence poškození jater s rostoucím věkem výrazně klesá.

K těmto jaterním poškozením dochází ve většině případů během prvních 6 měsíců léčby.

Příznaky:

Pro časnou diagnózu jsou podstatné klinické příznaky. V úvahu je třeba vzít, zejména u rizikových pacientů, následující stavy, které mohou předcházet výskytu žloutenky (viz výše Podmínky výskytu):

- ◆ nespecifické příznaky, které se objevují náhle: astenie, anorexie, letargie, spavost, někdy jsou provázeny opakovaným zvracením a bolestmi břicha;
- ◆ u pacientů s epilepsií recidiva záchvatů.

Pacientům (nebo rodině v případě dětí) je třeba vysvětlit, aby okamžitě hlásili svému lékaři výskyt jakýchkoli podobných příznaků. V takových případech je třeba ihned provést příslušná klinická a laboratorní vyšetření jaterních funkcí.

Detekce:

Vyšetření jaterních funkcí je třeba provést před zahájením léčby a pak opakovaně během prvních 6 měsíců terapie. Kromě běžných zkoušek jsou vhodné i testy, které hodnotí syntézu proteinů, zvláště protrombinový čas. Pokud se potvrdí abnormálně nízký protrombinový čas, zvláště ve spojení s dalšími abnormalitami (významný pokles fibrinogenu a koagulačních faktorů; zvýšené hladiny bilirubinu a transamináz), je třeba přípravek vysadit. Pokud jsou současně podávány salicyláty, je třeba jejich podávání přerušit, neboť jejich metabolismus je podobný.

Pankreatitida

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

Zvýšené riziko výskytu je u malých dětí, riziko se snižuje s rostoucím věkem.

Rizikovými faktory mohou být těžké záchvaty, neurologická poškození nebo další současně podávaná antikonvulzivní terapie. Jaterní selhání společně s pankreatitidou zvyšuje riziko fatálních následků.

Pacienti s akutními bolestmi břicha by měli být ihned vyšetřeni lékařem. V případě rozvoje pankreatitidy by léčba valproátem měla být ihned přerušena.

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 okamžitě vyšetření a pokud se diagnóza SCAR nebo angioedému potvrdí, léčba musí být ukončena.

Zvláštní opatření

- Vyšetření jaterních funkcí se doporučuje provést před zahájením terapie (viz bod 4.3), a pak pravidelně v prvních 6 měsících terapie, především u rizikových pacientů (viz bod 4.4). 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 poškození jater salicyláty, jinými antikonvulzivy včetně kanabidiolu).
Stejně jako u většiny ostatních antiepileptik může dojít, zvláště na počátku léčby, k mírnému vzestupu jaterních enzymů. Tento vzestup bývá přechodný a izolovaný, bez klinických příznaků. U těchto pacientů je třeba provádět pečlivější a opakovaná laboratorní vyšetření (včetně protrombinového času) a případně přistoupit k úpravě dávky.
- Před zahájením terapie se rovněž doporučuje provést hematologická vyšetření (krevní obraz včetně počtu trombocytů, krvácivost, koagulační testy). Tato vyšetření je vhodné provést i před chirurgickou operací nebo v případě spontánního krvácení či zvýšené tvorby modřin (viz bod 4.8).
- Současné podávání salicylátů by mělo být vyloučeno (zvláště u dětí do 3 let) pro zvýšené riziko hepatotoxicity.
- Vzhledem k výjimečně zaznamenaným imunitním poruchám je třeba zvážit možné riziko

při podávání přípravku pacientům s lupus erythematoses.

- Vzhledem k výjimečně zaznamenaným případům pankreatitidy by pacienti s akutními bolestmi břicha měli být ihned vyšetřeni lékařem. V případě rozvoje pankreatitidy by léčba valproátem měla být ihned přerušena.
- Antipsychotika a antidepressiva mohou snižovat křečový práh. Proto je třeba pozornější sledování pacientů s epilepsií užívajících s těmito léčivy antiepileptika včetně valproátu.
- Podávání olanzapinu spolu s valproátem zvyšuje riziko neutropenie.
- Pacient by měl být informován o riziku zvýšení tělesné hmotnosti na začátku terapie; měla by být zvolena vhodná strategie k minimalizaci takového rizika (viz bod 4.8).
- Pacienty s deficitem karnitin-palmitoyl transferázy (CPT) II. typu je třeba upozornit na zvýšené riziko rhabdomyolýzy při užívání valproátu.
- Během léčby valproátem se nedoporučuje požívat alkohol.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s renální nedostatečností může být nutné snížit dávky na základě vzestupu sérové hladiny volné kyseliny valproové (viz bod 5.2).

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 aurou. 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 hyperamonemie

Při podezření na enzymatický deficit cyklu močoviny je třeba před léčbou provést metabolické vyšetření kvůli riziku hyperamonemie při užívání valproátu (viz body 4.3 a 4.4 Pacienti s rizikem hypokarnitinemie a Závažné poškození jater).

Pacienti s rizikem hypokarnitinemie

Podávání valproátu může vyvolat výskyt nebo zhoršení hypokarnitinemie, 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 hypokarnitinemii. Mezi pacienty se zvýšeným rizikem symptomatické hypokarnitinemie 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 hyperamonemie), 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 hyperamonemie, jako je ataxie, poruchy vědomí, zvracení. Pokud jsou pozorovány příznaky hypokarnitinemie, 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.

Děti

U dětí do 3 let věku se doporučuje podávat valproát v monoterapii. Vždy by však mělo být jeho podávání před zahájením léčby u těchto pacientů zváženo vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku poškození jater nebo pankreatitidy (viz bod 4.4 Závažné poškození jater a také bod 4.5). Současné podávání salicylátů by mělo být vyloučeno zvláště u dětí do 3 let pro zvýšené riziko hepatotoxicity (viz také bod 4.5).

Zhoršení záchvatů

Podobně jako u jiných antiepileptik mohou někteří pacienti užívající valproát paradoxně zaznamenat reverzibilní zhoršení závažnosti (včetně status epilepticus) a zvýšení četnosti výskytu záchvatů nebo nástup jiných typů záchvatů. Dostupná data ukazují, že toto riziko je u valproátu nízké. Nicméně pacienti musí být upozorněni, aby neprodleně vyhledali svého lékaře v případě zhoršení záchvatů (viz bod 4.8).

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů, kterým byla podávána antiepileptika v různých indikacích, byly hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných klinických studií kontrolovaných placebem, ve kterých byla hodnocena antiepileptika, rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u valproátu. Proto by u pacientů měly být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) by měli být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování by měli vyhledat lékařskou pomoc.

Karbapenemy

Současné užívání valproátu a karbapenemů se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Přípravek Depakine obsahuje sodík, sacharosu, methylparaben, propylparaben, sorbitol a alkohol (ethanol).

Tento léčivý přípravek obsahuje 8 mg sodíku v 1 ml sirupu, což odpovídá 0,40 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. Přípravek má široké rozpětí jednotlivých a denních dávek s ohledem na indikace a tělesnou hmotnost. Denní dávka 2817 mg tohoto přípravku odpovídá přibližně 20 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého a představuje tak „vysokou“ dávku sodíku.

To platí i pro děti, u kterých maximální denní příjem tvoří poměrnou část maximálního denního příjmu pro dospělé na základě energetických požadavků.

Tento léčivý přípravek obsahuje sacharosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktosy, malabsorpcí glukosy a galaktosy nebo se sacharázo-izomaltázovou deficiencí nemají tento přípravek užívat.

Přípravek obsahuje 60 g sacharosy ve 100 ml sirupu. Toto je nutno vzít v úvahu u pacientů s cukrovkou. Může být škodlivý pro zuby.

Tento léčivý přípravek obsahuje methylparaben a propylparaben, které mohou způsobit alergické reakce (pravděpodobně zpožděné).

Tento léčivý přípravek obsahuje 10,5 g sorbitolu ve 100 ml sirupu. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

Pacienti s hereditární intolerancí fruktózy (HIF) nemají užívat tento léčivý přípravek.

Tento léčivý přípravek obsahuje 0,00027 mg alkoholu (ethanolu) v 1 ml sirupu. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nemá žádné znatelné účinky.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky valproátu na jiná léčiva

Neuroleptika, inhibitory MAO, antidepresiva a benzodiazepiny

Valproát může zvýšit účinek ostatních psychotropních léčiv, jako jsou neuroleptika, inhibitory MAO, antidepresiva, benzodiazepiny. Je tedy nutné klinické sledování a případná úprava dávkování.

Lithium

Přípravek Depakine nemá vliv na hladiny lithia v séru.

Fenobarbital

Valproát zvyšuje plazmatické koncentrace fenobarbitalu (inhibicí jaterního katabolismu) a může se tedy projevit ospalostí, zvláště u dětí. Lze proto doporučit klinické i laboratorní sledování během prvních 15 dnů kombinované léčby. Pokud se ospalost objeví, je třeba dávky upravit.

Primidon

Přípravek Depakine rovněž zvyšuje plazmatickou hladinu primidonu, čímž stoupá výskyt jeho nežádoucích účinků (především sedace). Tyto účinky však s prodlužující se terapií mizí. Nicméně lze zejména na počátku léčby doporučit klinické sledování a případnou úpravu dávky.

Fenytoin

Valproát sice snižuje koncentraci celkového fenytoinu v plazmě, ale zvyšuje 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 především jeho volnou formu.

Karbamazepin

Při současném podávání valproátu s karbamazepinem může dojít k potenciaci toxického účinku karbamazepinu. Klinické sledování se doporučuje zvláště na počátku kombinované léčby, dávkování může vyžadovat úpravu.

Lamotrigin

Přípravek Depakine snižuje metabolismus lamotriginu a téměř dvojnásobně zvyšuje jeho průměrný poločas. Tato interakce může vést ke zvýšení toxicity lamotriginu, zejména k závažným kožním vyrážkám. Proto se doporučuje monitorovat klinický stav pacienta a případně upravit dávkování (snížit dávky lamotriginu).

Zidovudin

Plazmatické koncentrace zidovudinu může valproát naopak zvyšovat a zhoršovat tak jeho toxické účinky.

Felbamát

Kyselina valproová může snižovat průměrnou clearance felbamátu až o 16 %.

Olanzapin

Kyselina valproová může snížit plazmatické koncentrace olanzapinu.

Rufinamid

Kyselina valproová může způsobit zvýšení plazmatické hladiny rufinamidu. Toto zvýšení je závislé na koncentraci kyseliny valproové. Opatrnosti je třeba, zejména u dětí, protože tento účinek postihuje ve větší míře tuto populaci.

Propofol

Kyselina valproová může způsobit zvýšení hladiny propofolu v krvi. Při současném podání s valproátem je nutné zvážit snížení dávky propofolu.

Nimodipin

Současné podávání natrium-valproátu a nimodipinu může zvýšit expozici nimodipinu o 50 %. V případě hypotenze má být proto dávka nimodipinu snížena.

Klozapin

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

Účinky jiných léčiv na valproát

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

Naopak, kombinace valproátu s *felbamátem* snižuje clearance kyseliny valproové o 22 až 50 %, čímž se následně zvýší plazmatické koncentrace valproové kyseliny. Dávkování valproátu je pak třeba monitorovat.

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

Při současném podávání valproátu a *látek s vysokou afinitou k plazmatickým proteinům* (kyselina acetylsalicylová) může dojít ke zvýšení koncentrace volné kyseliny valproové v séru.

Přísné sledování protrombinového času je nutné při současném podávání *antikoagulancií* závislých na vitamínu K.

Sérové hladiny kyseliny valproové mohou být také zvýšeny při současném podávání s *cimetidinem* nebo *erytromycinem* (jde o důsledek inhibice jaterního metabolismu).

Karbapenemy (panipenem, meropenem, imipenem...)

Při současném podávání karbapenemů a kyseliny valproové byly hlášeny případy, kdy hladina kyseliny valproové v krvi poklesla o 60 – 100% v průběhu dvou dnů, někdy ve spojení s křečemi. Vzhledem k uvedené rychlosti a míře poklesu je třeba se vyvarovat současného podávání karbapenemů u pacientů stabilizovaných na kyselině valproové (viz bod 4.4). Pokud je léčba těmito antibiotiky nezbytná, má se pečlivě monitorovat hladina valproátu v krvi.

Rifampicin

Rifampicin může snižovat hladinu kyseliny valproové v krvi, což vede ke ztrátě terapeutického účinku. Proto může být při současném podávání s rifampicinem nutné upravit dávku valproátu.

Inhibitory proteáz

Inhibitory proteázy, jako je lopinavir, ritonavir, snižují při současném podání plazmatické hladiny valproátu.

Kolestyramin

Kolestyramin může vést ke snížení plazmatické hladiny valproátu.

Přípravky obsahující estrogen, včetně hormonální antikoncepce obsahující estrogen

Estrogeny jsou induktory izoform UDP-glukuronyltransferázy (UGT), které se podílejí na glukuronidaci valproátu a mohou zvyšovat clearance valproátu, což by mělo za následek snížení sérové koncentrace valproátu a potenciálně nižší účinnost valproátu (viz bod 4.4). Je třeba zvážit sledování hladin valproátu v séru.

Valproát naopak neindukuje enzymy, nesnižuje tudíž účinnost estrogenních a progestagenních látek u žen, které užívají hormonální antikoncepci.

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.

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 poškození 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 poškození 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 antikonvulzivami 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 přerušení léčby (viz bod 4.4).

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.

Současné podávání *valproátu*, *topiramátu* nebo *acetazolamidu* bylo spojeno s encefalopatií a/nebo hyperamonemií. U pacientů léčených těmito dvěma látkami by měly být pozorně sledovány příznaky a projevy hyperamonemické encefalopatie.

Kvetiapin

Při současném podávání valproátu a kvetiapinu se může zvýšit riziko neutropenie/leukopenie.

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 při expozici *in utero*

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).

Studie na zvířatech: u myši, potkanů a králíků byly prokázány teratogenní účinky (viz bod 5.3).

Kongenitální malformace při expozici *in utero*

Metaanalýza (včetně registrů a kohortových studií) ukázala, že přibližně 11 % dětí žen s epilepsií, které užívaly valproát v monoterapii během těhotenství, má závažné kongenitální malformace. To je vyšší riziko, než je riziko závažných malformací v běžné populaci (přibližně 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 nebo 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 četné 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 dávkou, 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 při podávání valproátu v monoterapii 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 prenatální sledování, aby se zjistil možný výskyt defektů neurální trubice nebo jiných malformací. Podávání kyseliny listové před

otěhotněním může snížit riziko defektů neurální trubice, které se mohou vyskytnout u všech těhotenství. Dostupné údaje však nenaznačují, že je podávání kyseliny listové prevencí výskytu vrozených vad nebo malformací způsobených expozicí valproátu.

Ženy ve fertilním věku

Přípravky obsahující estrogen

Přípravky obsahující estrogen, včetně hormonální antikoncepce obsahující estrogen, mohou zvyšovat clearance valproátu, což by mělo za následek snížení sérové koncentrace valproátu a potenciálně nižší účinnost 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 hypoglykemie u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během třetího trimestru těhotenství.
- Případy hypothyreózy byly hlášeny u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během těhotenství.
- Abstinenční syndrom (jako je zejména agitovanost, podrážděnost, hyperexcitabilita, nervozita, hyperkineze, tonické poruchy, třes, křeče a poruchy příjmu potravy) se může projevit u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během posledního trimestru těhotenství.

Muži a potenciální riziko 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 Depakine.

Fertilita

Amenorea, polycystická ovaria 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 zlepšit fertilitu. V některých jiných případech však reverzibilita infertility u mužů nebyla známa.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je nutno varovat před rizikem zvýšené ospalosti zvláště v případech kombinované antikonvulzní terapie a při současném užívání valproátu a benzodiazepinů. Řízení motorových vozidel a obsluha strojů se obecně nedoporučuje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu následovně: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1000$); 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

Časté: anemie, trombocytopenie

Méně časté: leukopenie, pancytopenie.

Vzácné: selhání kostní dřeně, včetně čisté aplazie červené řady, agranulocytóza, makrocytová anemie, makrocytóza.

Endokrinní poruchy

Méně časté: syndrom nepřiměřené sekrece ADH (SIADH), hyperandrogenismus (hirsutismus, virilismus, akné, alopecie mužského typu a/nebo zvýšení androgenů).

Vzácné: hypotyreóza (viz bod 4.6).

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: hyponatremie, zvýšení tělesné hmotnosti. Zvýšení tělesné hmotnosti je rizikovým faktorem pro syndrom polycystických ovarií, proto by mělo být pečlivě monitorováno (viz bod 4.4).

Vzácné: hyperamonemie*(viz bod 4.4), obezita.

*Mohou se objevit případy izolované a středně těžké hyperamonemie beze změn jaterních funkčních testů, které nejsou důvodem k ukončení léčby. Byla hlášena i hyperamonemie provázená neurologickými symptomy. V těchto případech je třeba zvážit další vyšetření (viz body 4.3 a 4.4 Poruchy cyklu močoviny a riziko hyperamonemie a Pacienti s rizikem hypokarnitinemie).

Není známo: hypokarnitinemie (viz body 4.3 a 4.4)

Psychiatrické poruchy

Časté: zmatenost, halucinace, agrese*, agitovanost*, porucha pozornosti*.

Vzácné: abnormální chování*, psychomotorická hyperaktivita*, poruchy učení*.

*Pozorováno zejména v pediatrické populaci

Poruchy nervového systému

Velmi časté: tremor.

Časté: extrapyramidové poruchy, stupor*, somnolence, křeče*, poruchy paměti, bolest hlavy, nystagmus, závratě (závrať se může objevit několik minut po intravenózní injekci a po chvíli spontánně odezní).

Méně časté: kóma*, encefalopatie*, letargie* (viz níže), reverzibilní parkinsonismus, ataxie, parestezie, zhoršení záchvatů (viz bod 4.4).

Vzácné: reverzibilní demence spojená s reverzibilní mozkovou atrofií, kognitivní poruchy, sedace, diplopie.

* Byl hlášen výskyt stuporu a letargie, někdy vedoucí k přechodnému kómatu (encefalopatie).

Tyto účinky byly izolované nebo spojené se zvýšeným výskytem křečí a vymizely po vysazení přípravku nebo snížení dávky. Tyto případy byly většinou popsány při kombinované léčbě (zvláště s fenobarbitalem nebo topiramátem) nebo po náhlém zvýšení dávek valproátu.

Poruchy ucha a labyrintu

Časté: ztráta sluchu.

Cévní poruchy

Časté: krvácení (viz bod 4.4 a 4.6).

Méně časté: vaskulitida.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: pleurální výpotek (eozinofilní).

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: nauzea*.

Časté: zvracení, poruchy dásní (zejména hyperplazie dásně), stomatitida, bolest v horní části břicha, průjem. Vyskytují se často u některých pacientů na začátku léčby, ale i bez přerušení léčby během několika dní obvykle vymizí.

* Také pozorována několik minut po intravenózním podání valproátu, spontánně odezněla po několika minutách.

Méně časté: pankreatitida, někdy s letálním zakončením (viz bod 4.4).

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: poškození jater (viz bod 4.4).

Poruchy kůže a podkožní tkáně

Časté: hypersenzitivita, přechodná a/nebo na dávce závislá alopecie, porucha nehtu a nehtového lůžka.

Méně časté: angioedém, vyrážka, porucha ochlupení (jako je abnormální struktura vlasu, změny barvy vlasů/chlupů, abnormální růst vlasů/chlupů).

Vzácné: toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom a erythema multiforme, polékový hypereozinofilní syndrom (syndrom DRESS).

Není známo: hyperpigmentace.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: u pacientů dlouhodobě léčených valproátem byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus, kterým valproát ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

Vzácné: systémový lupus erythematoses, rhabdomyolýza (viz bod 4.4).

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: močová inkontinence.

Méně časté: enuréza.

Vzácné: Fanconioho syndrom.

Poruchy reprodukčního systému a prsů

Časté: dysmenorea.

Méně časté: amenorea.

Vzácné: infertilita u mužů (viz bod 4.6), polycystická ovaria.

Vrozené, familiární a genetické vady

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Méně časté: hypotermie, nezávažné periferní otoky.

Vyšetření

Vzácné: snížení hladiny koagulačních faktorů (nejméně jednoho) v krvi, abnormální výsledky koagulačních testů (jako je prodloužení protrombinového času, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, prodloužení trombinového času, prodloužení INR) (viz body 4.4 a 4.6), deficit biotinu/deficit biotinidázy.

Není známo: získaná Pelgerova-Huetova anomálie*

*Získaná Pelgerova-Huetova anomálie byla hlášena v případech s myelodysplastickým syndromem i bez něj.

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil valproátu u pediatrické populace je srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých, ale některé nežádoucí účinky jsou závažnější nebo jsou pozorovány zejména u pediatrické populace. Existuje zvláštní riziko závažného poškození jater u kojenců a malých dětí, zejména ve věku do 3 let. Malé děti jsou také obzvláště ohroženy rizikem vzniku pankreatitidy. Tato rizika se s rostoucím věkem snižují (viz bod 4.4). Psychiatrické poruchy, jako je agrese, agitovanost, poruchy pozornosti, abnormální chování, psychomotorická hyperaktivita a porucha učení jsou pozorovány zejména u pediatrické populace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

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

4.9 Předávkování

Mezi akutní příznaky masivního předávkování obvykle patří kóma se svalovou hypotonií, hyporeflexií, miózou, zhoršenými respiračními funkcemi, metabolickou acidózou, hypotenzí a oběhovým kolapsem/šokem.

Léčba je obvykle úspěšná, i když v souvislosti s masivním předávkováním byla popsána i úmrtí.

Příznaky však mohou být velmi variabilní - u velmi vysokých plazmatických hladin valproátu byly popsány i záchvaty. Byly hlášeny případy otoku mozku a nitrolební hypertenze.

Protože přípravky s valproátem obsahují sodík, může při předávkování dojít k hypernatremii.

Nemocniční léčba předávkování je symptomatická: může být vhodný výplach žaludku do 10 až 12 hodin po předávkování a monitorování vitálních funkcí.

V několika ojedinělých případech byl úspěšně použit naloxon. V případě velmi vážného

předávkování byla úspěšně použita hemodialýza nebo hemoperfuze.

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 – deriváty mastných kyselin
ATC kód: N03AG01.

Jde o širokospektré antiepileptikum. Valproát má účinky především na nervový systém. Farmakologické studie prokázaly, že valproát má antikonvulzní účinky v různých modelech experimentální epilepsie (generalizované a parciální záchvaty). U člověka má valproát rovněž prokázanou antiepileptickou aktivitu u různých typů epilepsie. Hlavní mechanismus účinku je pravděpodobně spojen s posílením gabaergního přenosu.

V některých *in vitro* studiích se ukázalo, že natrium-valproát stimuluje replikaci viru HIV, ale tento účinek je mírný a závisí na volbě experimentálního modelu a na individuální *in vitro* odpovědi buňky na valproáty. Důsledky pro klinické použití plynoucí z těchto pozorování nejsou známy. Nicméně tato pozorování by měla být vzata v úvahu při interpretaci výsledků získaných na základě pravidelného sledování virové zátěže u HIV pozitivních pacientů, kteří užívají natrium-valproát.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologická dostupnost natrium-valproátu po perorálním podání se blíží 100 %.

Distribuce

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.

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. Valproát prochází placentární bariérou a je vylučován do mateřského mléka v koncentracích, které činí asi 1 - 10 % celkové sérové koncentrace. Při perorálním podávání se ustálené plazmatické koncentrace dosáhne poměrně rychle - za 3 až 4 dny. Valproát se ve vysoké míře váže na plazmatické bílkoviny, tato vazba závisí na dávce a je nasatitelná. Hlavní cestou biotransformace valproátu je glukuronidace (~ 40%), hlavně prostřednictvím UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7.

Molekula valproátu je dialyzovatelná, ale vylučuje se pouze volná forma (která tvoří asi 10 %). Na rozdíl od ostatních antiepileptik, valproát nezvyšuje vlastní degradaci, stejně jako degradaci ostatních látek, např. antikoncepce s obsahem estrogenů a progestagenů. Příčinou je skutečnost, že valproát neindukuje enzym P 450.

Poločas látky se pohybuje kolem 8 - 20 hodin, u dětí je obvykle kratší.

Po konjugaci s kyselinou glukuronovou a beta-oxidací je natrium-valproát vylučován hlavně močí.

Pediatriční pacienti

Děti starší 10 let a dospívající mají 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 snížena ve srovnání s dospělými a je

nejnižší bezprostředně po narození. V přehledu vědecké literatury vykazoval poločas valproátu u kojenců do dvou měsíců věku značnou variabilitu v rozmezí od 1 do 67 hodin. U dětí ve věku 2-10 let je clearance valproátu o 50 % vyšší než u dospělých.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Reprodukční toxicita

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

U první generace potomků myši 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 myši po akutní expozici první generace teratogenním dávkám valproátu *in utero*. Základní mechanismy a klinický význam těchto nálezů nejsou známy.

Ve studiích toxicity při opakovaném podávání byly u dospělých potkanů a psů po perorálním podávání v dávkách 400 mg/kg/den, resp. 150 mg/kg/den hlášeny degenerace/atrofie varlat nebo abnormality spermatogeneze a snížení hmotnosti varlat, s příslušnými dávkami NOAEL pro nálezy na varlatech 270 mg/kg/den u dospělých potkanů a 90 mg/kg/den u dospělých psů.

Srovnání bezpečnostního rozpětí založeného na extrapolované AUC u potkanů a psů ukazuje, že nemusí existovat žádné bezpečnostní rozpětí.

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

Ve studiích 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).

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

Toxicita natrium-valproátu je u zvířat nízká, a tím nižší, o čím menší zvíře se jedná.

Akutní toxicita (vyskytující se při velmi vysokých dávkách) vyvolává symptomy jako ospalost, imobilitu a v případě, že léčba pokračuje po několik dní i kóma a smrt (snížení činnosti CNS a destrukce jaterní tkáně).

Chronická toxicita končí ztrátou chuti, poklesem tělesné hmotnosti, útlumem krvetvorby (hematopoetické a lymfatické tkáně) a atrofii varlat v důsledku zániku zárodečných buněk. Např. u potkanů se neobjevuje žádný toxický účinek při dávkách pod 230 mg/kg/den. Znamky chronické toxicity lze nalézt u dávek 400 mg/kg/den a akutní intoxikace začíná při 1250 mg/kg/den.

Zdá se, že valproát u potkanů při dávkách nižších než 350 mg/kg/den nezpůsobuje snížení fertility.

LD50 natrium-valproátu v mg/kg/den

| Druh | p.o. | i.v. |
|-------------|-------------|-------------|
| Myš | 1020-1070 | 750-1550 |
| Potkan | 670-1890 | 710-981 |
| Morče | 824 | |
| Křeček | 1740-2190 | |
| Králík | 1468-1650 | |
| Pes | 1420 | |

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Methylparaben
propylparaben
sacharosa
krystalizující sorbitol 70%
glycerol 85%
třešňové aroma (obsahuje ethanol)
kyselina chlorovodíková 35%
roztok hydroxidu sodného
čištěná voda.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.
Doba použitelnosti po prvním otevření je 1 měsíc.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Hnědá skleněná láhev, polypropylenový šroubovací uzávěr s dětskou pojistkou a polyethylenovou těsnicí vložkou, kalibrovaná dávkovací stříkačka z umělé hmoty, krabička.
Velikost balení: 150 ml sirupu.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi s.r.o., Generála Píky 430/26, 160 00 Praha 6, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

21/312/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. 5. 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 7. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

10. 1. 2025