

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Depakine
57,64 mg/ml sirup

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml sirupu obsahuje 57,64 mg/ml valproátu sodného, čo zodpovedá 50 mg/ml kyseliny valproovej.

Pomocné látky so známym účinkom:

sacharóza, metyl-parahydroxybenzoát, propyl-parahydroxybenzoát, sorbitol 105 mg/ml, sodík 8 mg/ml a alkohol (etanol) 0,00027 mg/ml.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Sirup.

Vzhľad: číra svetložltá tekutina, sirupovej konzistencie, čerešňovej vône, sladkej páľčivej chuti.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liek sa používa na liečbu generalizovanej epilepsie, najmä s nasledujúcimi druhmi záchvatov:

- absencie
- myoklonické záchvaty
- tonicko-klonické záchvaty
- atonické záchvaty
- zmiešané záchvaty

ako aj pri parciálnej epilepsii:

- jednoduché alebo komplexné záchvaty
- sekundárne generalizované záchvaty
- špecifické syndrómy (Westov, Lennoxov-Gastautov)

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Denná dávka má byť nastavená v závislosti od veku a telesnej hmotnosti, avšak do úvahy treba brať aj individuálnu znášanlivosť valproátu sodného.

Terapeutická účinnosť je zvyčajne dosiahnutá pri plazmatických hladinách 40-100 mg/l (300-700 µmol/l). Optimálne plazmatické hladiny sú odlišné medzi jednotlivcami a pravdepodobne aj u toho istého jedinca v rôznom čase.

Začatie liečby

- U pacientov, ktorí neužívajú iné antiepileptiká sa dávka zvyšuje postupne v 2 - 3 dňových intervaloch tak, aby sa optimálna dávka dosiahla počas 1 týždňa.
- U pacientov, ktorí užívajú iné antiepileptiká, má byť náhrada valproátom sodným postupná, optimálna dávka sa dosahuje počas 2 týždňov a predchádzajúci liek sa postupne obmedzuje až sa vysadí.

Dávkovanie

Začiatková denná dávka je zvyčajne 10 - 15 mg/kg. Dávka sa postupne titruje na optimálnu a je rozdelená do 1 - 2 dávok denne.

U dospelých:

Bežná dávka je 20 - 30 mg/kg na deň. Ak sa pri takomto dávkovaní nedosiahne kontrola epileptických záchvatov, dávka sa môže ďalej zvyšovať. Ak denná dávka dosiahne viac ako 50 mg/kg (pozri časť 4.4), pacienti sa majú starostlivo monitorovať.

Pediatrická populácia

U detí je bežná dávka okolo 30 mg/kg na deň.

U dospievajúcich je bežná dávka 20 - 30 mg/kg na deň. Ak sa pri takomto dávkovaní nedosiahne kontrola epileptických záchvatov, dávka sa môže ďalej zvyšovať. Ak denná dávka dosiahne viac ako 50 mg/kg (pozri časť 4.4), pacienti sa majú starostlivo monitorovať.

Odporúča sa následná dávkovacia schéma:

	Vek	Priemerná telesná hmotnosť	Priemerná dávka v mg/deň	Priemerná dávka v ml/deň
Dojčatá	3 – 6 mesiacov	5,5 – 7,5 kg	150 mg	2,6 ml
Dojčatá	6 – 12 mesiacov	7,5 – 10 kg	150 – 300 mg	2,6 ml – 5,2 ml
Deti	1 – 3 roky	10 – 15 kg	300 – 450 mg	5,2 ml – 7,8 ml
Deti	3 – 6 rokov	15 – 20 kg	450 – 600 mg	7,8 ml – 10,4 ml
Deti	7 – 12 rokov	20 – 40 kg	600 – 1200 mg	10,4 ml – 20,8 ml
Dospievajúci	12 – 18 rokov	40 – 60 kg	600 – 1500 mg	10,4 ml – 26 ml

U pacientov vo vyššom veku je síce zmenená farmakokinetika valproátu sodného, no klinická významnosť týchto zmien je nízka a dávka sa má určiť na základe účinnosti v kontrole po záchvatoch.

Dievčatá v detskom veku a ženy vo fertilnom veku

Liečbu Depakinom musí začať a ďalej sledovať špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie.

Valproát sa má používať na liečbu u dievčat v detskom veku a žien vo fertilnom veku iba v prípade, pokiaľ nie sú účinné iné spôsoby liečby alebo ich pacientka netoleruje.

Valproát sa predpisuje a vydáva v súlade s Programom prevencie tehotenstva týkajúceho sa valproátu (pozri časti 4.3 a 4.4).

Pri pravidelných kontrolách liečby sa má starostlivo prehodnotiť pomer prínosu a rizika liečby.

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

Muži

Odporúča sa, aby liečbu Depakinom začal a ďalej sledoval špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie (pozri časti 4.4 a 4.6).

Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

Spôsob podávania

Denná dávka sirupu sa má podávať s jedlom:

- v dvoch dávkach u pacientov vo veku menej ako 1 rok
- v troch dávkach u pacientov vo veku nad 1 rok

Dávka sirupu sa meria dávkovacou striekačkou, ktorá je súčasťou balenia. Kalibrácia 100 mg na striekačke (1,735 ml sirupu) zodpovedá 100 mg valproátu sodného.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Akútna hepatitída
- Chronická hepatitída
- Ťažká hepatitída v osobnej alebo rodinnej anamnéze, spôsobená najmä liekmi
- Hepatálna porfýria
- Valproát je kontraindikovaný u pacientov so známymi mitochondriálnymi poruchami zapríčinenými mutáciou jadrového génu kódujúceho mitochondriálny enzým polymerázu γ (POLG), ako je napr. Alpersov-Huttenlocherov syndróm, a u detí mladších ako dva roky, u ktorých je podozrenie, že majú poruchu súvisiacu s POLG (pozri časť 4.4)
- Pacienti s nekorigovaným systémovým primárnym deficitom karnitínu (pozri časť 4.4 Pacienti s rizikom hypokarnitinémie)
- Poruchy cyklu močoviny (pozri časť 4.4)
- Počas tehotenstva, pokiaľ existuje iná vhodná alternatívna liečba epilepsie (pozri časti 4.4 a 4.6)
- U žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.4 a 4.6)

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Program prevencie tehotenstva

Valproát má vysoký teratogénny potenciál a u detí vystavených účinku valproátu *in utero* je vysoké riziko vrodených malformácií a porúch vývoja nervového systému (pozri časť 4.6).

Depakine je kontraindikovaný v nasledovných situáciách:

Liečba epilepsie

- počas tehotenstva, pokiaľ existuje iná vhodná alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.6)
- u žien vo fertilnom veku, pokiaľ nie sú splnené podmienky Programu prevencie tehotenstva (pozri časti 4.3 a 4.6).

Podmienky Programu prevencie tehotenstva:

Ošetrojúci lekár sa musí uistiť, že

- v každom prípade sa majú vyhodnotiť individuálne okolnosti zapojením pacientky do diskusie s cieľom prediskutovať terapeutické možnosti a uistiť sa, že pacientka rozumie rizikám a opatreniam potrebným na minimalizáciu týchto rizík.
- u všetkých pacientok bola vyhodnotená možnosť otehotnenia.
- pacientka rozumie rizikám vrodených malformácií a porúch vývoja nervového systému vrátane závažnosti týchto rizík u detí vystavených účinku valproátu *in utero* a je si ich vedomá.

- pacientka rozumie nutnosti absolvovať tehotenský test pred začatím liečby a podľa potreby počas liečby.
- pacientka absolvovala poradenstvo o metódach antikoncepcie a je schopná dodržiavať pokyny zabezpečujúce účinnú antikoncepciu (ďalšie informácie nájdete v podsekcii Antikoncepcia tohto upozornenia v rámciku), bez prerušenia počas celého trvania liečby valproátom.
- pacientka rozumie potrebe pravidelného (minimálne raz ročne) prehodnocovania liečby špecialistom so skúsenosťami s liečbou epilepsie.
- pacientka rozumie potrebe skontaktovať sa so svojím lekárom, ihneď ako začne plánovať tehotenstvo, aby sa pred počatím a vysadením antikoncepcie zabezpečila včasná diskusia a prestavenie na alternatívne možnosti liečby.
- pacientka rozumie potrebe urgentne sa v prípade tehotenstva skontaktovať so svojím lekárom.
- pacientka dostala príručku pre pacientku.
- pacientka potvrdila, že rozumie rizikám a potrebným opatreniam spojeným s užívaním valproátu (Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky).

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

Dievčatá v detskom veku

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

Tehotenský test

Pred začiatkom liečby valproátom musí byť vylúčené tehotenstvo. Liečba valproátom sa nesmie začať u žien vo fertilnom veku bez negatívneho výsledku tehotenského testu (tehotenský test z krvnej plazmy), potvrdeného zdravotníkom, aby sa vylúčilo neúmyselné použitie počas tehotenstva.

Antikoncepcia

Ženy vo fertilnom veku, ktorým je predpísaný valproát, musia používať účinnú antikoncepciu bez prerušenia počas celého trvania liečby valproátom. Takýmto pacientkam musí byť poskytnutá komplexná informácia o prevencii tehotenstva a poradenstvo v prípade, že pacientka neužíva účinnú antikoncepciu. Má sa použiť aspoň jedna účinná metóda antikoncepcie (najlepšie nezávislá od užívateľky, akými sú vnútromaternicové teliesko alebo implantát) alebo dve doplnkové formy antikoncepcie vrátane bariérovej metódy. V každom prípade majú byť pri výbere antikoncepčnej metódy zohľadnené individuálne okolnosti vrátane diskusie s pacientkou a jej zapojenia sa a dodržiavania zvolených opatrení. Pacientka musí dodržiavať všetky pokyny o účinnej antikoncepcii aj v prípade amenorey.

Lieky obsahujúce estrogén

Súbežné použitie s liekmi obsahujúcimi estrogén vrátane hormonálnych kontraceptív obsahujúcich estrogén, môže potenciálne viesť k zníženiu účinnosti valproátu (pozri časť 4.5). Lekári majú

sledovať klinickú odpoveď (kontrola záchvatov alebo kontrola nálady) pri začatí alebo ukončení liečby liekmi obsahujúcimi estrogén.

Naopak, valproát neznižuje účinnosť hormonálnych kontraceptív.

Každoročné prehodnotenie liečby špecialistom

Špecialista má aspoň raz ročne zhodnotiť, či je valproát pre pacientku najvhodnejšou liečbou. Špecialista má s pacientkou prediskutovať Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky na začiatku liečby a počas každoročného hodnotenia a uistiť sa, že pacientka porozumela jeho obsahu.

Plánovanie tehotenstva

Pokiaľ žena s epilepsiou plánuje otehotnieť, musí špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie prehodnotiť liečbu valproátom a zvážiť alternatívne možnosti liečby. Má sa vynaložiť všetko úsilie na prestavenie liečby na vhodnú alternatívnu liečbu pred počatím a vysadením antikoncepcie (pozri časť 4.6). Ak zmena liečby nie je možná, žena má dostať ďalšie poradenstvo týkajúce sa rizík valproátu pre nenarodené dieťa, ktoré jej dopomôže k informovanému rozhodnutiu o plánovaní rodiny.

V prípade tehotenstva

Pokiaľ žena užívajúca valproát otehotnie, musí byť okamžite odoslaná k špecialistovi, aby bola prehodnotená liečba valproátom a zvážené alternatívne možnosti liečby. Pacientky vystavené účinku valproátu počas tehotenstva a ich partneri musia byť odoslaní k špecialistovi so skúsenosťami v teratológii kvôli zhodnoteniu situácie a poradenstvu ohľadom exponovaného tehotenstva (pozri časť 4.6).

Lekárnik musí zabezpečiť, aby

- pri každom vydávaní valproátu bola pacientke poskytnutá karta pacienta a pacientka rozumela jej obsahu.
- pacientky boli upozornené, aby v prípade plánovania alebo podozrenia na tehotenstvo liečbu valproátom neprerušovali, ale okamžite kontaktovali špecialistu.

Edukačné materiály

V záujme pomoci zdravotníckym pracovníkom a pacientkam vyvarovať sa expozícii účinku valproátu počas tehotenstva, poskytuje držiteľ rozhodnutia o registrácii edukačné materiály, aby zdôraznil varovania a poskytol návody ohľadom užívania valproátu u žien vo fertilnom veku a detaily Programu prevencie tehotenstva. Príručka pre pacientku a karta pacienta majú byť poskytnuté všetkým ženám vo fertilnom veku, ktoré užívajú valproát.

Formulár na potvrdenie o pravidelnom informovaní pacientky sa musí použiť na začiatku liečby a pri každoročnom špecialistom uskutočnenom prehodnocovaní liečby valproátom.

Použitie u pacientov mužského pohlavia

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

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

Pacientov mužského pohlavia liečených valproátom má ošetrojúci lekár pravidelne kontrolovať, aby zhodnotil, či valproát zostáva pre pacienta najvhodnejšou liečbou. U pacientov mužského

pohlavia, ktorí plánujú splodiť dieťa, sa majú zväžiť a prediskutovať vhodné alternatívy liečby. V každom prípade sa majú vyhodnotiť individuálne okolnosti.

Podľa potreby sa odporúča poradiť so špecialistom, ktorý má skúsenosti s liečbou.

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

Porucha funkcie pečene

Podmienky vzniku

Výnimočne sa vyskytlo ťažké poškodenie pečene, končiace niekedy až fatálne.

Skúsenosti s epilepsiou dokazujú, že najrizikovejšou skupinou pacientov, najmä v prípade kombinovanej antikonvulzívnej terapie sú dojčatá a deti do 3 rokov s ťažkými epileptickými záchvatmi, predovšetkým tiež s poškodením mozgu, mentálnou retardáciou a (alebo) vrodenými metabolickými poruchami vrátane mitochondriálnych ochorení, ako je nedostatok karnitínu, poruchy cyklu močoviny, mutácie POLG (pozri časti 4.3 a 4.4) alebo degeneratívnymi poruchami.

Po dosiahnutí veku 3 rokov sa incidencia výrazne znižuje a s vekom postupne klesá.

Vo viacerých prípadoch sa poškodenie pečene môže vyskytnúť počas prvých 6 mesiacov liečby.

Klinické príznaky

Klinické symptómy umožňujú včasnú diagnózu. Hlavne u rizikových pacientov treba brať do úvahy nasledujúce príznaky, ktoré môžu predchádzať ikteru (pozri časť 4.4):

- nešpecifické symptómy, zvyčajne s náhlým začiatkom, ako asténia, anorexia, letargia, ospalosť, ktoré sú niekedy spojené s opakovaným vracaním a bolesťou brucha.
- u pacientov s epilepsiou, opakovanie epileptických záchvatov, napriek tomu, že liečba pokračuje.

Pacienti (alebo v prípade detí ich rodina) majú byť poučení, že v takýchto a akýchkoľvek iných prípadoch majú okamžite informovať lekára. Okamžite je potrebné klinické vyšetrenie a funkčné vyšetrenie pečene.

Diagnostika

Pred začatím liečby a potom periodicky počas prvých šiestich mesiacov liečby sa majú vyšetrovať pečeňové testy. Najdôležitejšie vyšetrenie spomedzi vyšetrení monitorujúcich syntézu proteínov je protrombínový čas. Ak je protrombínový čas výrazne nízky súčasne s inými biologickými parametrami (výrazné zníženie fibrinogénu a koagulačných faktorov, zvýšenie hladiny bilirubínu a transamináz), musí sa terapia Depakinom prerušiť. Prerušenie je potrebné aj v prípade užívania salicylátov, keďže tieto sú metabolizované rovnakým spôsobom.

Pankreatitída

Veľmi zriedkavo bola hlásená ťažká pankreatitída, ktorá môže končiť smrťou. Najviac ohrozené sú malé deti. Toto riziko klesá s vekom. Rizikovými faktormi môžu byť ťažké epileptické záchvaty, neurologické poškodenia alebo antikonvulzívna liečba. Zlyhanie pečene s pankreatitídou zvyšuje riziko fatálneho konca.

Pacienti, ktorí majú akútne bolesti brucha majú byť okamžite vyšetrení. V prípade pankreatitídy sa má podávanie valproátu prerušiť.

Suicídálne myšlienky a správanie

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené suicídálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií antiepileptikami ukázala malé zvýšenie rizika suicídálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika u valproátu. Pacientov je preto potrebné sledovať na príznaky a symptómy suicídálnych myšlienok a správania a je potrebné zväžiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicídálnych myšlienok alebo správania.

Pacienti so známym mitochondriálnym ochorením alebo s podozrením na mitochondriálne ochorenie
Valproát môže vyvolať alebo zhoršiť klinické prejavy základných mitochondriálnych ochorení zapríčinených mutáciami mitochondriálnej DNA, ako aj jadrového génu kódujúceho POLG. Konkrétne bolo hlásené akútne zlyhávanie pečene indukované valproátom a úmrtia súvisiace s pečeňou vo vyššej miere u pacientov s dedičnými neurometabolickými syndrómami zapríčinenými mutáciami génu pre mitochondriálny enzým polymerázu γ (POLG), ako je napr. Alpersov-Huttenlocherov syndróm.

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

Zhoršenie záchvatov

Rovnako ako pri iných antiepileptikách, u niektorých pacientov liečených valproátom môže dôjsť namiesto zlepšenia k reverzibilnému zhoršeniu frekvencie a závažnosti záchvatov (vrátane *status epilepticus*) alebo nástupu nových typov záchvatov. Pacienti majú byť poučení, aby v prípade zhoršenia záchvatov okamžite informovali lekára (pozri časť 4.8).

Opatrenia pri používaní

Závažné poškodenie pečene

Funkčné pečeňové testy sa majú vykonať pred začatím liečby a pravidelne počas prvých šiestich mesiacov liečby, hlavne u rizikových pacientov. Pri zmenách súbežne užívaných liekov (zvýšenie dávky alebo pridania liekov), o ktorých je známe, že ovplyvňujú funkciu pečene, sa má podľa potreby opätovne iniciovať monitorovanie pečene (pozri tiež časť 4.5 riziko poškodenia funkcie pečene salicylátmi, inými antikonvulziami vrátane kanabidiolu). Podobne ako pri iných antiepileptikách môže byť zaznamenané mierne zvýšenie pečeňových enzýmov, hlavne na začiatku terapie. Toto zvýšenie je len prechodné a izolované, bez klinických príznakov. U rizikových pacientov sa odporúča podrobné laboratórne vyšetrenie (vrátane protrombínového času), v prípade potreby je možné dávku upraviť a testy vykonať znova.

Krvné testy

Pred začatím liečby, pred operáciou alebo v prípade spontánnych podliatin alebo krvácania sa odporúča vykonať krvné testy (krvný obraz, vrátane počtu trombocytov, čas zrážania a koagulačné testy) (pozri časť 4.8).

Pacienti so systémovým lupus erythematosus

Výnimočne sa počas liečby liekom Depakine zaznamenali poruchy imunity, je potrebné zvážiť prínos liečby liekom Depakine oproti možnému riziku u pacientov s lupus erythematosus.

Závažné kožné nežiaduce reakcie a angioedém

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

Poruchy cyklu močoviny a riziko hyperamonémie

Pri poruche enzýmov zasahujúcich do cyklu tvorby močoviny sú potrebné metabolické testy kvôli riziku hyperamonémie spôsobenej valproátom (pozri časti 4.3 a 4.4 Pacienti s rizikom hypokarnitinémie a závažného poškodenia pečene).

Pacienti s rizikom hypokarnitinémie

Podávanie valproátu môže vyvolať výskyt alebo zhoršenie hypokarnitinémie, ktorá môže viesť k hyperamonémii (ktorá môže viesť k hyperamonemickej encefalopatii). Pozorovali sa ďalšie symptómy, ako je toxicita pečene, hypoketotická hypoglykémia, myopatia vrátane kardiomyopatie, rabdomyolýza, Fanconiho syndróm, predovšetkým u pacientov s rizikovými faktormi hypokarnitinémie alebo s už existujúcou hypokarnitiniou. Medzi pacientov so zvýšeným rizikom symptomatickej hypokarnitinémie pri liečbe valproátom patria pacienti s metabolickými poruchami vrátane mitochondriálnych ochorení spojených s karnitínom (pozri tiež časť 4.4 Pacienti so známym mitochondriálnym ochorením alebo pri jeho podozrení a poruchami cyklu močoviny a s rizikom hyperamonémie), poruchou nutričného príjmu karnitínu, pacienti mladší ako 10 rokov, súbežne užívať lieky konjugované pivalátom alebo iné antiepileptiká.

Pacienti majú byť upozornení, aby okamžite hlásili akékoľvek prejavy hyperamonémie, ako je ataxia, poruchy vedomia, vracanie. Pri pozorovaní symptómov hypokarnitinémie sa má zvážiť suplementácia karnitínu.

Pacienti so systémovým primárnym deficitom karnitínu a korigovanou hypokarnitiniou sa môžu liečiť valproátom len vtedy, ak prínosy liečby valproátom u týchto pacientov prevážia riziká a neexistuje žiadna terapeutická alternatíva. U týchto pacientov sa má monitorovať karnitín.

Pacienti s deficitom karnitínpalmitoyltransferázy (carnitine palmitoyltransferase, CPT) typu II majú byť upozornení na vyššie riziko rabdomyolýzy pri užívaní valproátu. U týchto pacientov sa má zvážiť suplementácia karnitínu. Pozri tiež časti 4.5, 4.8 a 4.9.

Karbapenémy

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

Zvýšenie telesnej hmotnosti

Pacienti majú byť upozornení na možné riziko zvýšenia telesnej hmotnosti na začiatku terapie a má sa zvoliť vhodná stratégia na minimalizovanie tohoto rizika (pozri časť 4.8).

Deficit karnitín-palmitoyl-transferázy (CPT) typu II

Pacienti s deficitom karnitín-palmitoyl-transferázy (CPT) typu II musia byť upozornení na vyššie riziko rabdomyolýzy pri užívaní valproátu.

Alkohol

Počas liečby valproátom sa neodporúča konzumovať alkohol.

Pediatrická populácia

Pri predpisovaní valproátu sa u detí vo veku do 3 rokov odporúča monoterapia, no pred začatím liečby sa má u takýchto pacientov zvážiť potenciálny prínos valproátu oproti možnému riziku poškodenia pečene alebo pankreatitídy (pozri časť 4.4 Závažné poškodenie pečene a pozri tiež časť 4.5).

U detí vo veku do 3 rokov sa má vyhnúť súbežnému užívaniu salicylátov z dôvodu rizika toxického poškodenia pečene (pozri tiež časť 4.5)

Renálna insuficiencia

U pacientov s renálnou insuficienciou môže byť potrebné dávku znížiť. Keďže monitorovanie plazmatickej koncentrácie môže byť zavádzajúce, dávku prispôbujeme výsledkom klinického monitorovania (pozri časť 5.2).

Tento liek obsahuje 8 mg sodíka v 1 ml sirupu, čo zodpovedá 0,40 % odporúčaného WHO

maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Liek má široké rozpätie jednotlivých a denných dávok z hľadiska liečeného ochorenia a telesnej hmotnosti. Denná dávka 2817 mg zodpovedá 20 % odporúčaného WHO maximálneho denného príjmu a predstavuje tak „vysokú“ dávku sodíka. To platí aj pre deti, u ktorých maximálny denný príjem tvorí pomernú časť maximálneho denného príjmu pre dospelých na základe energetických požiadaviek.

Tento liek obsahuje 0,00027 mg etanolu (alkoholu) v 1 ml sirupu. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

4.5 Liekové a iné interakcie

Účinok valproátu na iné lieky

Neuroleptiká, MAO inhibítory, antidepresíva a benzodiazepíny

Depakine môže zosilňovať účinok niektorých psychotropných látok ako sú neuroleptiká, inhibítory MAO, antidepresíva a benzodiazepíny. Odporúča sa preto klinické monitorovanie a úprava dávky podľa potreby.

Lítium

Depakine nemá žiadny účinok na hladinu lítia v sére.

Fenobarbital

Depakine zvyšuje plazmatickú koncentráciu fenobarbitalu (v dôsledku inhibície hepatálneho katabolizmu) a môže viesť k sedácii, najmä u detí. Preto sa odporúča klinické monitorovanie počas prvých 15 dní kombinovanej liečby s okamžitým znížením dávky fenobarbitalu, ak dôjde k sedácii a stanovením hladiny fenobarbitalu v plazme, ak je nutné.

Primidón

Depakine zvyšuje hladinu primidónu v plazme a zosilňuje jeho nežiaduce účinky (ako napr. sedatívne), tieto účinky pri dlhodobej liečbe prestanú. Klinické monitorovanie sa odporúča najmä na začiatku kombinovanej liečby s úpravou dávky, ak je potrebné.

Fenytoín

Depakine znižuje celkovú hladinu fenytoínu v plazme. Okrem toho Depakine zvyšuje hladinu voľného fenytoínu a môže spôsobiť symptómy predávkovania (kyselina valproová uvoľňuje fenytoín z väzby na bielkoviny a znižuje jeho hepatálny katabolizmus). Preto sa odporúča klinické monitorovanie. V prípade, že sa stanovuje hladina fenytoínu v plazme, musí sa hodnotiť voľná forma.

Karbamazepín

V prípade podávania valproátu s karbamazepínom sa zaznamenala klinická toxicita, pretože valproát môže zosilniť toxický účinok karbamazepínu. Klinické monitorovanie sa odporúča najmä na začiatku kombinovanej liečby s úpravou dávky, ak je potrebné.

Lamotrigín

Depakine znižuje metabolizmus lamotrigínu a zvyšuje priemerný polčas lamotrigínu približne o dvojnásobok. Táto interakcia môže spôsobiť zvýšenú toxicitu lamotrigínu, najmä závažnú kožnú vyrážku. Preto sa odporúča klinické monitorovanie a v prípade potreby úprava dávky (dávka lamotrigínu sa zníži).

Zidovudín

Valproát môže zvýšiť hladinu zidovudínu v plazme až na toxickú.

Felbamát

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

Olanzapín

Kyselina valproová môže znížiť plazmatickú koncentráciu olanzapínu.

Rufinamid

Kyselina valproová môže viesť k zvýšeniu plazmatickej hladiny rufinamidu. Toto zvýšenie je nezávislé od koncentrácie kyseliny valproovej. Opatrnosť je potrebná najmä u detí, keďže tento účinok je výraznejší u tejto populácie.

Propofol

Kyselina valproová môže viesť k zvýšeniu krvnej hladiny propofolu. Pri súbežnom podávaní s valproátom je potrebné zvážiť zníženie dávky propofolu.

Nimodipín

U pacientov súbežne liečených valproátom sodným a nimodipínom môže byť expozícia nimodipínu zvýšená o 50%. V prípade hypotenzie sa má preto dávka nimodipínu znížiť.

Účinky iných liekov na valproát

Antiepileptiká

Antiepileptiká indukujúce hepatálne enzýmy (vrátane fenytoínu, fenobarbitalu, karbamazepínu) znižujú hladinu kyseliny valproovej v sére. V prípade kombinovanej liečby sa dávka musí upraviť na základe klinickej odpovede a sledovania plazmatických hladín.

Na druhej strane, kombinácia felbamátu a valproátu znižuje klírens kyseliny valproovej o hodnoty v rozmedzí 22 % až 50 % a v dôsledku toho zvyšuje plazmatickú koncentráciu kyseliny valproovej. Je potrebné monitorovať hladinu valproátu v krvi.

Hladiny metabolitov kyseliny valproovej môžu byť zvýšené v prípade súbežného užívania s fenytoínom alebo fenobarbitalom. U pacientov liečených týmito dvoma liekmi sa musia preto starostlivo sledovať príznaky a prejavy hyperamonémie.

Meflochín

Meflochín urýchľuje metabolizmus kyseliny valproovej a má konvulzívne účinky. V prípade kombinovanej liečby sa môžu preto vyskytnúť epileptické záchvaty.

Látky silne sa viažuce na bielkoviny

V prípade súčasného použitia valproátu a látok, ktoré sa silne viažu na bielkoviny (napr. kyselina acetylsalicylová), sa môže zvýšiť hladina voľnej kyseliny valproovej v sére.

Vitamín K dependentné antikoagulanty

Sledovanie protrombínového času sa má vykonávať v prípade súčasného užívania vitamín K dependentných antikoagulantov.

Cimetidín alebo erytromycín

Hladina kyseliny valproovej v sére sa môže zvýšiť (ako výsledok spomalenia metabolizmu v pečeni) v prípade súčasného užívania s cimetidínom alebo erytromycínom.

Karbapenémy

Karbapenémy (panipeném, meropeném, imipeném, atď.): Súčasné podávanie kyseliny valproovej a karbapenémov spôsobilo zníženie hladiny kyseliny valproovej v krvi (60-100 % zníženie v priebehu dvoch dní). Z dôvodu rýchleho nástupu a rozsahu tohto poklesu sa súčasné podávanie karbapenémov u pacientov stabilizovaných na kyseline valproovej nepovažuje za zvládnutelné, a preto sa mu je nutné vyhnúť (pozri časť 4.4). Ak nie je možné vyhnúť sa liečbe týmito antibiotikami, je nutné dôkladne sledovať hladinu Depakine v krvi.

Rifampicín

Rifampicín môže znižovať hladinu kyseliny valproovej v krvi, čoho dôsledkom je nedostatočný terapeutický účinok. Preto pri súčasnom podávaní valproátu s rifampicínom sa môže vyžadovať úprava dávky valproátu.

Inhibitory proteázy

Inhibitory proteázy ako napríklad lopinavir, ritonavir znižujú pri súbežnej liečbe sérové hladiny valproátu.

Cholestyramín

Cholestyramín môže viesť pri súbežnom podávaní k zníženiu plazmatických hladín valproátu.

Lieky obsahujúce estrogén, vrátane hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej estrogén

Estrogény sú induktormi izoforiem UDP-glukuronozyltransferázy (UGT), ktoré sa podieľajú na glukuronidácii valproátu, a môžu zvýšiť klírens valproátu, čo môže mať za následok zníženie sérovej koncentrácie valproátu a potenciálne znížiť účinnosť valproátu (pozri časť 4.4). Treba zvážiť sledovanie hladiny valproátu v sére.

Naopak, valproát neindukuje hepatálne enzýmy, takže neznižuje účinok estrogén-progestagénov u žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu.

Metamizol

Metamizol môže pri súbežnom podávaní znižovať sérové hladiny valproátu, čo môže viesť k potenciálne zníženej klinickej účinnosti valproátu. Predpisujúci lekári majú monitorovať klinickú odpoveď (kontrola záchvatov alebo nálady) a podľa potreby zvážiť sledovanie sérových hladín valproátu.

Metotrexát

V niektorých hláseniach sa opisuje významný pokles hladín valproátu v sére po podaní metotrexátu s výskytom záchvatov. Predpisujúci lekári majú monitorovať klinickú odpoveď (kontrola záchvatov alebo kontrola nálady) a podľa potreby zvážiť monitorovanie hladín valproátu v sére.

Ďalšie interakcie

Súčasné podávanie valproátu a topiramátu alebo acetazolamidu bolo spojené s encefalopatiou a/alebo hyperamoniémiou. Pacienti liečení týmito dvomi liečivami majú byť pozorne monitorovaní na prítomnosť príznakov a symptómov hyperamoniemickej encefalopatie.

Riziko poškodenia pečene

U detí vo veku do 3 rokov sa má vyhnúť súbežnému užívaniu salicylátov z dôvodu rizika toxického poškodenia pečene (pozri tiež časť 4.4)

Súbežné užívanie valproátu a opakovane podávanej antikonvulzívnej liečby zvyšuje riziko poškodenia pečene, predovšetkým u malých detí (pozri časť 4.4).

Súbežné užívanie s kanabidiolom zvyšuje riziko zvýšenej hladiny transamináz. V klinických skúšaníach s pacientmi všetkých vekových skupín, ktorí súbežne dostávali kanabidiol v dávkach 10 až 25 mg/kg a valproát, sa u 19 % pacientov hlásili zvýšenia ALT o viac ako trojnásobok hornej hranice normy. Pri súbežnom užívaní valproátu s inými antikonvulzívami s potenciálnou hepatotoxicitou vrátane kanabidiolu sa má adekvátne monitorovať funkcia pečene a v prípade významných anomálií pečeňových parametrov sa má zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.4).

Lieky konjugované pivalátom

Súbežnému podávaniu valproátu a liekov konjugovaných pivalátom (ako je cefditoren pivoxil, adefovír dipivoxil, pivmecilinam a pivampicilín) sa treba vyhnúť z dôvodu zvýšeného rizika deplécie karnitínu (pozri časť 4.4 Pacienti s rizikom hypokarnitinémie). U pacientov, u ktorých sa súbežnému podávaniu nemožno vyhnúť, je potrebné starostlivo sledovať prejavy a symptómy hypokarnitinémie.

Klozapín

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

Kvetiapín

Súbežné užívanie valproátu a kvetiapínu môže zvýšiť riziko neutropénie/leukopénie.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Depakine sa nemá podávať dievčatám v detskom veku, dospievajúcim dievčatám, ženám vo fertilnom veku a gravidným ženám. Použiť sa smie iba v prípade, ak nie sú účinné alternatívne spôsoby liečby alebo ich pacientka netoleruje. Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby používať účinnú antikoncepciu. U žien, ktoré plánujú graviditu, sa musí pred počatím vynaložiť všetko úsilie prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu, ak je to možné.

Gravidita a ženy vo fertilnom veku

Produkty obsahujúce estrogén

Produkty obsahujúce estrogén, vrátane hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej estrogén, môžu zvýšiť klírens valproátu, čo môže mať za následok zníženie koncentrácie valproátu v sére a potenciálne znížiť jeho účinnosť. (pozri časti 4.4 a 4.5).

Teratogenita a vývojové účinky pri expozícii *in utero*

Liečba epilepsie

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

Riziko spojené s expozíciou valproátu počas tehotenstva

U žien, užívanie valproátu v monoterapii aj v kombinácii s inými antiepileptikami je často spojené s poruchami u detí po narodení. Dostupné údaje poukazujú na zvýšené riziko závažných kongenitálnych malformácií a porúch vývoja nervového systému pri monoterapii a aj polyterapii valproátom, v porovnaní s populáciou, ktorá nebola vystavená účinku valproátu.

Bolo preukázané, že valproát prechádza cez placentárnu bariéru u druhov zvierat aj u ľudí (pozri časť 5.2).

*Vrodené malformácie pri expozícii *in utero**

Metaanalýza (vrátane registrov a kohortových štúdií) ukázala, že približne 11 % detí matiek s epilepsiou, ktoré užívali v priebehu gravidity valproát samotný, malo závažné kongenitálne malformácie. Jedná sa o vyššie riziko závažných malformácií ako u bežnej populácie (okolo 2-3 %). Riziko závažných kongenitálnych malformácií u detí po *in utero* expozícii polyterapii antiepileptikami zahŕňajúcimi valproát je vyššie v porovnaní s polyterapiou antiepileptikami, ktorá neobsahuje valproát. Toto riziko je pri monoterapii valproátom závislé od dávky a dostupné údaje naznačujú, že je závislé od dávky aj pri polyterapii s valproátom, avšak nie je možné stanoviť prahovú dávku, pod ktorou by žiadne riziko neexistovalo.

Dostupné údaje ukazujú zvýšený výskyt menej závažných aj ťažkých malformácií. Medzi najčastejšie typy malformácií patria poruchy neurálnej trubice, dysmorfizmus tváre, rázštep pery a podnebia, kraniostenóza, poruchy srdca, obličiek a urogenitálneho traktu, poruchy končatín (vrátane bilaterálnej aplázie rádia) a viacpočetné anomálie zahŕňajúce rôzne telesné systémy.

Expozícia valproátu *in utero* môže spôsobiť poruchy sluchu alebo stratu sluchu spôsobenú malformáciami uší a nosa (sekundárny účinok) a/alebo priamou toxicitou na funkciu sluchu. Prípady preukázali unilaterálnu a bilaterálnu stratu sluchu alebo problémy so sluchom. Výsledky neboli vo všetkých prípadoch hlásené. Vo väčšine nahlásených výsledkov nedošlo k náprave.

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

Poruchy vývoja nervového systému pri expozícii in utero

Údaje naznačujú, že expozícia valproátu *in utero* môže mať nežiaduce účinky na duševný a fyzický vývin exponovaných detí. Zdá sa, že riziko porúch nervového vývoja (vrátane autizmu) je závislé od dávky, keď sa valproát používa samostatne, avšak na základe dostupných údajov nemožno stanoviť prahovú dávku, pod ktorou riziko nehrozí. Keď sa valproát podával počas tehotenstva v polyterapii s inými antiepileptikami, riziko porúch nervového vývoja u potomstva sa v porovnaní s rizikom u detí z bežnej populácie alebo u detí narodených matkám s neliečenou epilepsiou tiež významne zvýšilo. Presné gestačné obdobie tohto rizika je nejasné a možnosť rizika v priebehu celej gravidity nemožno vylúčiť.

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

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

K dispozícii sú iba obmedzené údaje o dlhodobých výsledkoch.

Dostupné údaje z populačnej štúdie ukazujú, že deti vystavené valproátu *in utero* majú zvýšené riziko porúch autistického spektra (približne 3-násobne) a detského autizmu (približne 5-násobne) v porovnaní s neexponovanou populáciou v štúdiu.

Dostupné údaje z inej populačnej štúdie ukazujú, že u detí vystavených valproátu *in utero* je zvýšené riziko vzniku poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disorder) (približne 1,5-násobne) v porovnaní s neexponovanou populáciou v štúdiu.

Dievčatá v detskom veku, dospievajúce dievčatá a ženy vo fertilnom veku (pozri vyššie a časť 4.4)

Pokiaľ žena plánuje tehotenstvo

Pokiaľ žena s epilepsiou plánuje otehotnieť, musí špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie prehodnotiť liečbu valproátom a zvážiť alternatívne možnosti liečby. Má sa vynaložiť všetko úsilie na prechod na vhodnú alternatívnu liečbu pred počatím a vysadením antikoncepcie (pozri časť 4.4). Ak nie je zmena liečby možná, má žena dostať ďalšie poradenstvo týkajúce sa rizík valproátu pre nenarodené dieťa, ktoré jej dopomôžu k informovanému rozhodnutiu o plánovaní rodiny.

- Tonicko-klonické záchvaty a status epilepticus s hypoxiou matky počas gravidity môžu predstavovať určité riziko smrti pre matku a plod.
- U žien, ktoré plánujú graviditu alebo sú gravidné, sa musí liečba valproátom prehodnotiť.
- U žien, ktoré plánujú graviditu, sa musí pred počatím vynaložiť všetko úsilie prejsť na vhodnú alternatívnu liečbu, ak je to možné.

Liečba valproátom sa nesmie ukončiť bez opätovného prehodnotenia pomeru prínosov a rizík liečby valproátom pre pacientku lekárom so skúsenosťami s liečbou epilepsie. Ak liečba valproátom počas gravidity po dôkladnom posúdení rizík a prínosov pokračuje, odporúča sa:

- Použiť najnižšiu účinnú dávku a rozdeliť dennú dávku valproátu na niekoľko menších dávok užitých v priebehu celého dňa. Použitie formy s predĺženým uvoľňovaním môže byť vhodnejšie ako iné liekové formy, aby sa zabránilo vysokým hodnotám plazmatickej koncentrácie.
- Dopĺňanie folátov pred graviditou môže znížiť riziko porúch neurálnej trubice, ktoré sa môžu vyskytnúť u všetkých gravidít. Avšak dostupné údaje nepotvrdzujú, že foláty bránia

výskytu vrodených porúch alebo malformácií spôsobených podávaním valproátu v priebehu gravidity.

- Zaviesť špecializované prenatálne sledovanie za účelom zistenia možného výskytu porúch neurálnej trubice alebo iných malformácií.

Tehotné ženy

Valproát je kontraindikovaný na liečbu epilepsie počas tehotenstva, pokiaľ existuje vhodná alternatívna liečba (pozri časti 4.3 a 4.4).

Ak pacientka užívajúca valproát otehotnie, musí byť okamžite odoslaná k lekárovi, ktorý zváži alternatívne možnosti liečby. Počas tehotenstva môžu materské tonicko-klonické záchvaty a *status epilepticus* s hypoxiou predstavovať veľké riziko úmrtia pre matku a nenarodené dieťa.

Pokiaľ tehotná žena, napriek známym rizikám valproátu počas tehotenstva a po dôkladnom zvážení alternatívnej liečby, musí za výnimočných okolností valproát užívať, odporúča sa:

- užívať najnižšiu účinnú dávku a rozdeliť dennú dávku do niekoľkých malých dávok užívaných v priebehu dňa. Použitie liekovej formy s predĺženým uvoľňovaním môže byť výhodnejšie ako iné liekové formy, aby sa zabránilo vysokým vrcholovým plazmatickým koncentráciám (pozri časť 4.2).

Všetky pacientky, ktoré boli vystavené účinku valproátu počas tehotenstva a taktiež ich partneri musia byť odoslaní k špecialistovi so skúsenosťami v teratológii kvôli zhodnoteniu situácie a poradenstvu ohľadne exponovaného tehotenstva. Musí sa uskutočniť špecializované prenatálne monitorovanie, aby sa zaistil možný výskyt defektov neurálnej trubice alebo iných malformácií. Podávanie kyseliny listovej pred otehotnením môže znížiť riziko defektov neurálnej trubice, ktoré sa môžu vyskytnúť u všetkých tehotenstiev. Dostupné údaje však nenaznačujú, že je podávanie kyseliny listovej prevenciou výskytu vrodených porúch alebo malformácií spôsobených valproátom.

Riziko u novorodencov

- U novorodencov, ktorých matky užívali valproát počas gravidity, boli hlásené s frekvenciou výskytu veľmi zriedkavo prípady hemoragického syndrómu. Tento hemoragický syndróm súvisí s trombocytopéniou, hypofibrinogéniou a/alebo znížením ďalších koagulačných faktorov. Taktiež bola hlásená afibrinogénia, ktorá môže byť fatálna. Avšak tento syndróm je potrebné odlíšiť od poklesu faktorov vitamínu K vyvolaných fenobarbitalom a enzymatickými induktormi. Preto sa musí u novorodencov vyšetriť počet krvných doštičiek, hladina fibrinogénu v plazme, koagulačné faktory a urobiť koagulačné testy.
- U novorodencov, ktorých matky užívali valproát počas tretieho trimestra gravidity, boli hlásené prípady hypoglykémie.
- U novorodencov, ktorých matky užívali valproát počas gravidity, boli hlásené prípady hypotyreózy.
- U novorodencov, ktorých matky užívali valproát počas tretieho trimestra gravidity, sa môže vyskytnúť syndróm z vysadenia (ako je najmä nepokoj, podráždenosť, nadmerná vzrušivosť, nervozita, hyperkinéza, tonické poruchy, tras, kŕče a poruchy kŕmenia).

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

Retrospektívna observačná štúdia v 3 severských krajinách naznačuje zvýšené riziko porúch vývoja nervového systému (*neuro-developmental disorders*, NDD) u detí (vo veku od 0 do 11 rokov) narodených mužom liečeným valproátom v monoterapii v období 3 mesiacov pred splodením dieťaťa v porovnaní s deťmi, ktoré sa narodili mužom liečeným lamotrigínom alebo levetiracetamom v monoterapii, so súhrnným upraveným pomerom rizika (*hazard ratio*, HR) 1,50 (95 % CI: 1,09-2,07). Upravené kumulatívne riziko NDD sa pohybovalo v rozmedzí 4,0 % až 5,6 % v skupine s valproátom oproti 2,3 % až 3,2 % v skupine tvorenej monoterapiou lamotrigínom/levetiracetamom. Štúdia nebola dostatočne veľká na preskúmanie súvislostí so špecifickými podtypmi NDD a obmedzenia štúdie zahŕňali možné zámery indikácií a rozdiely v čase následného sledovania medzi skupinami exponovanými liekom. Priemerný čas následného sledovania detí v skupine s valproátom sa pohyboval v rozmedzí 5,0 a 9,2 rokov v porovnaní so 4,8 a 6,6 rokmi u detí v skupine s lamotrigínom/levetiracetamom. Celkovo je možné zvýšené riziko NDD u detí otcov liečených

valproátom 3 mesiace pred splodením dieťaťa, no príčinná súvislosť úlohy valproátu nie je potvrdená. Okrem toho štúdia nehodnotila riziko NDD u detí narodených mužom, ktorí ukončili užívanie valproátu na obdobie dlhšie ako 3 mesiace pred splodením dieťaťa (t. j. bola umožnená nová spermatogenéza bez expozície valproátu).

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

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

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

Dojčenie

Valproát sa vylučuje do materského mlieka s koncentráciou v rozmedzí od 1 % do 10 % hladiny v sére matky. U kojených novorodencov/dojčiat liečených žien boli hlásené hematologické poruchy (pozri časť 4.8).

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu Depakinom sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa oproti prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

U žien užívajúcich valproát boli hlásené amenorea, polycystické vaječníky a zvýšené hladiny testosterónu (pozri časť 4.8). Podávanie valproátu môže taktiež narušiť fertilitu mužov (pozri časť 4.8). Poruchy fertility sú v niektorých prípadoch reverzibilné minimálne 3 mesiace po ukončení liečby. Obmedzený počet kazuistík naznačuje, že výrazné zníženie dávky môže funkciu fertility zlepšiť. Avšak v niektorých ďalších prípadoch bola reverzibilita mužskej plodnosti neznáma.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Pacienti majú byť upozornení na riziko novej ospalosti najmä v prípade antikonvulzívnej polyterapie alebo terapie kombinovanej s benzodiazepínmi (pozri časť 4.5).

4.8 Nežiaduce účinky

Nasledujúce nežiaduce účinky sú rozdelené podľa orgánových tried a na základe frekvencie výskytu sa delia na: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Vrodené, familiárne a genetické poruchy:

Vrodené malformácie a poruchy vývoja nervového systému (pozri časť 4.4 a 4.6).

Poruchy pečene a žlčových ciest:

Časté: poškodenie pečene (pozri časť 4.4).

Poruchy gastrointestinálneho traktu:

Veľmi časté: nauzea.

Časté: zvracanie, poruchy d'asien (najmä hyperplázia d'asien), stomatitída, bolesť v hornej oblasti brucha, hnačka sa často vyskytli u niektorých pacientov na začiatku terapie, ale zvyčajne vymizli po niekoľkých dňoch bez prerušenia liečby.

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

Poruchy metabolizmu a výživy:

Časté: hyponatriémia, zvýšenie telesnej hmotnosti*.

* Keďže zvýšenie telesnej hmotnosti je rizikový faktor pre syndróm polycystických vaječníkov, musí sa starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).

Zriedkavé: hyperamoniémia (pozri časť 4.4)*, obezita.

* Môžu sa objaviť prípady izolovanej a stredne ťažkej hyperamoniémie bez zmeny funkcie pečene, čo nemôže byť dôvodom na prerušenie liečby. Vyskytla sa tiež hyperamoniémia združená s neurologickými symptómami. V takýchto prípadoch sú potrebné ďalšie vyšetrenia (pozri časti 4.3 a 4.4 Poruchy cyklu močoviny a riziko hyperamoniémie a Pacienti s rizikom hypokarnitinémie).

Neznáme: hypokarnitinémia (pozri časti 4.3 a 4.4).

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy):

Zriedkavé: myelodysplastický syndróm.

Poruchy nervového systému:

Veľmi časté: tremor.

Časté: extrapyramidálna porucha, stupor*, somnolencia, kŕče*, zhoršenie pamäti, bolesť hlavy, nystagmus.

Menej časté: kóma*, encefalopatia*, letargia* (pozri nižšie), reverzibilný parkinsonizmus, ataxia, parestézia, zhoršenie záchvatov (pozri časť 4.4).

Zriedkavé: prípady reverzibilnej demencie súvisiace s reverzibilnou atrofiou mozgu, kognitívne poruchy, diplopia.

* Stupor a letargia, ktoré niekedy vedú k prechodnej kóme/encefalopatii; sa vyskytli izolované alebo spojené s nárastom kŕčov počas liečby a ich počet klesol po prerušení liečby alebo znížení dávky. Tieto prípady sa častejšie vyskytli počas kombinovanej terapie (najmä s fenobarbitalom alebo topiramátom) alebo po náhlom zvýšení dávky valproátu.

Poruchy krvi a lymfatického systému:

Časté: anémia, trombocytopénia.

Menej časté: pancytopénia, leukopénia.

Zriedkavé: zlyhanie kostnej drene, vrátane aplázie červenej zložky kostnej drene, agranulocytóza, makrocytická anémia, makrocytóza.

Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

Zriedkavé: zníženie koagulačných faktorov (najmenej jeden), abnormálne koagulačné testy (napr. predĺžený protrombínový čas, predĺžený aktivovaný parciálny tromboplastínový čas, predĺžený trombínový čas, predĺžené INR) (pozri časti 4.4 a 4.6), biotínová deficiencia/biotinidázová deficiencia.

Neznáme: získaná Pelgerova-Hüetova anomália*

* boli hlásené prípady získanej Pelgerovej-Huetovej anomálie s myelodysplastickým syndrómom alebo bez neho.

Vzhľadom na to, že valproát sa vylučuje predovšetkým obličkami čiastočne vo forme ketolátok, môžu u pacientov s diabetom vyjsť falošne pozitívne testy na vylučovanie ketónov.

Poruchy kože a podkožného tkaniva:

Časté: precitlivenosť, prechodná a/alebo od dávky závislá alopecia, poruchy nechťov a nechťového lôžka.

Menej časté: angioedém, vyrážka, porucha vlasov (abnormálna štruktúra vlasov, zmena farby vlasov, abnormálny rast vlasov).

Zriedkavé: toxická epidermálna nekrolýza, Stevensov-Johnsonov syndróm a multiformný erytém, liekový hypersenzitívny syndróm [Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome].

Neznáme: hyperpigmentácia.

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

Menej časté: zníženie kostnej denzity, osteopénia, osteoporóza a zlomeniny u pacientov, ktorí sú dlhodobo liečení Depakinom. Mechanizmus, ktorým Depakine ovplyvňuje kostný metabolizmus, zatiaľ nebol určený.

Zriedkavé: systémový lupus erythematosus (pozri časť 4.4), rabdomyolýza (pozri časť 4.4).

Poruchy endokrinného systému:

Menej časté: syndróm neprimeranej sekrécie antidiuretického hormónu (SIADH), hyperandrogenizmus (hirsutizmus, virilizmus, akné, alopecia mužského typu a/alebo zvýšená hladina androgénov).

Zriedkavé: hypotyreóza (pozri časť 4.6).

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

Časté: dysmenorea.

Menej časté: amenorea.

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

Poruchy ciev:

Časté: hemorágia (pozri časti 4.4 a 4.6).

Menej časté: vaskulitída.

Poruchy ucha a labyrintu:

Časté: hluchota.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

Menej časté: pleurálny výpotok (eozinofilný).

Poruchy obličiek a močových ciest:

Časté: inkontinencia moču.

Menej časté: zlyhanie obličiek.

Zriedkavé: enuréza, tubulointersticiálna nefritída, Fanconiho syndróm, avšak mechanizmus účinku nie je zatiaľ známy.

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

Menej časté: hypotermia, nezávažný periférny edém.

Psychické poruchy:

Časté: stav zmätenosti, halucinácie, agresia*, agitácia*, porucha pozornosti*.

Zriedkavé: abnormálne správanie*, psychomotorická hyperaktivita*, poruchy učenia*.

* Tieto nežiaduce účinky sú pozorované najmä u detskej populácie.

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil valproátu v pediatrickej populácii je porovnateľný s dospelými, ale niektoré nežiaduce reakcie sú závažnejšie alebo sú pozorované hlavne v pediatrickej populácii. Osobitné riziko závažného poškodenia pečene je u dojčiat a malých detí, najmä vo veku do 3 rokov. U malých detí je taktiež osobitné riziko pankreatitídy. Tieto riziká klesajú s pribúdajúcim vekom (pozri časť 4.4).

Psychické poruchy ako agresivita, agitácia, poruchy pozornosti, poruchy správania, psychomotorická hyperaktivita a poruchy učenia sú pozorované hlavne v pediatrickej populácii.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V

4.9 Predávkovanie

Príznaky masívneho akútneho predávkovania zvyčajne zahŕňajú kómu so svalovou hypotóniou, hyporeflexiou, miózou, poruchami dýchania, metabolickou acidózou, hypotenziu a obehový kolaps/šok. Po závažnom predávkovaní môže nastať smrť, zvyčajne však predávkovanie nevyústi do fatálneho konca.

Symptómy môžu byť rôzne a epileptické záchvaty sa vyskytli pri veľmi vysokých koncentráciách v plazme. Boli zaznamenané prípady intrakraniálnej hypertenzie podmienenej cerebrálnym edémom. Prítomnosť obsahu sodíka v liekových formách valproátu môže viesť v prípade predávkovania k hypernatriémii.

Liečba predávkovania

V prípade predávkovania valproátom, ktoré vedie k hyperamonémii, sa karnitín môže podať i.v. cestou, s cieľom pokúsiť sa normalizovať hladiny amoniaku.

Nemocničná liečba po predávkovaní má byť symptomatická: výplach žalúdka, môže byť prínosný, ak sa uskutoční do 10 - 12 hodín po užití, monitorovanie kardiálnych a respiračných parametrov.

V niektorých izolovaných prípadoch bol úspešne použitý Naloxon. V prípade závažného predávkovania sa úspešne použila hemodialýza a hemoperfúzia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, deriváty vyšších alifatických kyselín.

ATC kód: N03AG01

Valproát pôsobí najmä na centrálny nervový systém.

Farmakologické štúdie na zvieratách demonštrujú antikonvulzívne vlastnosti Depakinu pri rôznych typoch experimentálnej epilepsie (generalizované a parciálne záchvaty).

Depakine účinkuje pri rôznych typoch epilepsie u ľudí.

Zdá sa, že hlavný mechanizmus jeho účinku je v zosilnení GABA–ergickej transmisie.

V niektorých *in vitro* štúdiách valproát stimuloval replikáciu HIV-1 vírusu, avšak tento účinok bol obmedzený, nekonštantný, nezávislý od dávky a nebol pozorovaný u ľudí.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologická dostupnosť valproátu sodného je po perorálnom alebo intravenóznom podaní takmer 100 %.

Distribučný objem je obmedzený hlavne na krv a rýchlo sa obmieňajúcu extracelulárnu tekutinu. Koncentrácia kyseliny valproovej v cerebrospinálnom moku sa blíži k hodnotám jej koncentrácie v plazme.

Prechod placentou (pozri časť 4.6)

Valproát prechádza cez placentárnu bariéru u zvierat a u ľudí

- U zvierat prechádza valproát placentou do podobnej miery ako u ľudí.
- U ľudí, bola koncentrácia valproátu v pupočnej šnúre u novorodencov pri pôrode hodnotená v niekoľkých publikáciách. Koncentrácia valproátu v sére pupočnej šnúry, ktorá predstavuje koncentráciu valproátu v plode, bola podobná alebo mierne vyššia ako u matiek.

Pri podávaní dojčiacim matkám sa vylučuje do materského mlieka vo veľmi nízkych koncentráciách (medzi 1-10 % celkovej koncentrácie v sére).

Pri perorálnom podávaní sa rovnovážna plazmatická koncentrácia dosiahne pomerne rýchlo - za 3 až 4 dni, pri intravenóznom podaní sa rovnovážna plazmatická koncentrácia dosiahne o niekoľko minút a potom sa udržiava intravenóznou infúziou.

Valproát sa vo vysokej miere viaže na plazmatické proteíny, táto väzba závisí od dávky a saturácie.

Molekula valproátu môže byť dialyzovaná, ale len voľná forma (približne 10 %) sa vylučuje.

Na rozdiel od iných antiepileptík valproát sodný nezvyšuje svoju vlastnú degradáciu, a ani degradáciu iných látok, napr. estrogénprogestatív. Je to v dôsledku absencie enzým indukujúceho efektu zahŕňajúceho cytochróm P450.

Biologický polčas je cca 8 až 20 hodín. U detí je zvyčajne kratší.

Hlavnou cestou biotransformácie valproátu je glukuronidácia (~ 40 %), hlavne prostredníctvom UGT1A6, UGT1A9 a UGT2B7.

Valproát sodný sa vylučuje najmä močom po metabolizácii konjugáciou s kyselinou glukuronovou a beta-oxidáciou.

Pediatrickí pacienti

Deti staršie ako 10 rokov a dospelávajúci majú klírens valproátu podobný tomu, ktorý sa uvádza u dospelých. U pediatrických pacientov mladších ako 10 rokov sa systémový klírens valproátu mení s vekom. U novorodencov a dojčiat do 2 mesiacov je klírens valproátu v porovnaní s dospelými znížený a najnižší je priamo po narodení. V odbornej literatúre sa u dojčiat do dvoch mesiacov preukázala značná variabilita polčasu valproátu v rozmedzí od 1 do 67 hodín. U detí vo veku 2-10 rokov je klírens valproátu o 50% vyšší než u dospelých.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Karcinogenita a mutagenita

Valproát nemal mutagénny účinok na baktérie ani na bunky myšieho lymfómu *in vitro*, ani neindukoval DNA reparačnú aktivitu v primárnej kultúre hepatocytov u potkanov. Avšak, *in vivo* v teratogénnych dávkach sa dosiahli protichodné výsledky v závislosti od spôsobu podania.

Po perorálnom podaní, prevažná cesta podávania u ľudí, valproát neindukoval chromozomálne aberácie v kostnej dreni potkanov ani nemal dominantne letálny účinok u myši.

Intraperitoneálna injekcia valproátu zvýšila výskyt zlomov DNA a poškodenia chromozómov u hlodavcov.

Navyše, v publikovaných štúdiách bol hlásený vyšší výskyt výmeny sesterských chromatíd u epileptických pacientov vystavených valproátu v porovnaní s neliečenými zdravými jedincami. Avšak, protichodné výsledky boli získané pri porovnávaní údajov epileptických pacientov liečených valproátom s údajmi u neliečených epileptických pacientov. Klinický význam týchto DNA/chromozomálnych nálezov nie je známy.

Predklinické údaje na základe obvyklých štúdií karcinogenity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Reprodukčná toxicita

Valproát indukoval teratogénne účinky (malformácie rôznych orgánových systémov) u myší, potkanov a králikov.

Po *in utero* expozícii boli hlásené poruchy správania u prvej generácie potomstva myší a potkanov.

Po akútnej *in utero* expozícii prvej generácie teratogénnym dávkam valproátu boli taktiež pozorované niektoré zmeny správania v 2. generácii, a tieto boli menej výrazné v 3. generácii myší.

Základný mechanizmus a klinický význam týchto zistení nie sú známe.

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

V štúdiách toxicity s opakovaným dávkovaním boli u dospelých potkanov a psov, po perorálnom podaní dávok 400 mg/kg/deň a 150 mg/kg/deň, v uvedenom poradí, hlásené degenerácia/atrofia semenníkov alebo abnormality v spermatogenéze a zníženie hmotnosti semenníkov s príslušnou hladinou bez pozorovaných nežiaducich účinkov (*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL) pre nálezy v semenníkoch pri dávke 270 mg/kg/deň u dospelých potkanov a 90 mg/kg/deň u dospelých psov.

Porovnania bezpečnostnej hranice na základe extrapolovanej AUC u potkanov a psov naznačujú, že nemusí existovať žiadna bezpečnostná hranica.

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

Relevantnosť testikulárnych nálezov u pediatrickej populácie je neznáma.

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

sacharóza
sorbitol, kryštalizujúci roztok
glycerol
čerešňová aróma (obsahuje etanol)
metyl-parahydroxybenzoát
propyl-parahydroxybenzoát
kyselina chlorovodíková
hydroxid sodný
čistená voda

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote do 25 °C.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hnedá sklenená fľaša, s polypropylénovým detským bezpečnostným skrutkovacím uzáverom a s polyetylénovou tesniacou vložkou, kalibrovaná polyetylénová dávkovacia striekačka, škatuľka.

Veľkosť balenia: 150 ml.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

21/0322/94-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 03. júna 1994
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. októbra 2006

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

06/2025