

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

DEPAKINE

prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna lahvička obsahuje natrii valproas 400 mg ve formě lyofilizátu..

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro přípravu injekčního roztoku s rozpouštědlem

Popis přípravku:

Lyofilizát: téměř bílá lyofilizovaná hmota

Rozpouštědlo: čirý, bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

DEPAKINE v injekční formě je určen pro ty pacienty, kteří dočasně nemohou být léčeni perorálně.

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

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

V určitých případech může být DEPAKINE vhodnou volbou pro ženy, které mohou otěhotnět, za předpokladu, že volba byla učiněna na základě velmi pečlivého zvážení všech důležitých okolností, a to poučenou pacientkou společně s lékařem (viz Zvláštní upozornění a Těhotenství).

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).

Způsob podání:

Pacienti, kteří již byli léčeni valproátem perorálně, a pro které byla stanovena vhodná velikost léčebné dávky, mohou být dále léčeni stejnou dávkou rozloženou do kontinuální či opakované infúze. Např. kontinuální infúze o rychlosti 1 mg/kg/hod by měla být podána pacientu stabilizovanému na 25 mg/kg/den.

Ostatním pacientů se může zpočátku podat 15 mg/kg formou pomalé (déle než 3 min podávané) intravenózní injekce s následnou infúzí, obvykle 1 - 2 mg/kg/hod, vždy s přihlédnutím ke klinické odpovědi. Dále je třeba co nejdříve přejít na léčbu perorální formou přípravku.

Příprava infúzního roztoku:

Lyofilizát se nejprve rozpustí v přiloženém rozpouštědle (voda na injekci) a do stříkačky se natáhne příslušná dávka. Lyofilizát je nutno rekonstituovat těsně před dalším ředěním. Naředěný infúzní roztok je nutno použít do 24 hodin. Jakékoli nespotřebované množství se musí zlikvidovat. Intravenózní DEPAKINE se podává pomalou intravenózní injekcí nebo intravenózní infúzí, a to vlastním infúzním setem, odděleně od ostatních přípravků.

Roztok přípravku je kompatibilní s následujícími roztoky:

- fyziologický roztok (NaCl 0,9 %)
- dextróza - 5, 10, 20, 30 %
- dextróza + fyziologický roztok, tj. 2,5g dextrózy + 0,172 g NaCl na 100 ml
- hydrogenuhličitan sodný - 0,14 %
- trometamol (THAM), tj. 3,66 g THAM + 0,172 g NaCl na 100 ml

400 mg lyofilizátu se rozpustí v přiloženém rozpouštědle a tento roztok se naředí v 500 ml některého z výše uvedených roztoků (pouze v případě THAM se použije 250 ml).

Pro infúzi lze používat PVC, PE a skleněné sety a nádoby.

4.3 Kontraindikace

- přecitlivělost na valproát sodný nebo pomocné látky
- akutní hepatitis
- chronická hepatitis
- závažná hepatopatie, zvláště poléková, v osobní nebo rodinné anamnéze
- porfyrie.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní upozornění

Jaterní dysfunkce

Podmínky výskytu:

Výjimečně byly zaznamenány případy vážného poškození jater, někdy i s fatálním zakončením.

Zkušenosti s epilepsií ukazují, že toto riziko se týká zejména kojenců a malých dětí do 3 let věku s těžkým záchvatovým onemocněním, poškozením mozku, mentální retardací nebo vrozenými metabolickými nebo degenerativními chorobami, kterým se podává kombinovaná antikonvulzivní terapie.

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 žloutenku (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.

Ženy, které mohou otěhotnět

Valproát je antiepileptikem volby u pacientů s některými typy epilepsie jako je generalizovaná epilepsie ± s myoclonem nebo fotosensitivitou. Pro léčbu parciální epilepsie u fertálních pacientek by měl být valproát použit pouze u forem rezistentních na jinou léčbu.

Jelikož epidemiologická data naznačují, že užívání valproátu během těhotenství sebou může nést vyšší riziko vzniku kongenitálních malformací než léčba ostatními antiepileptiky, neměly by plodné ženy zahájit léčbu valproátem bez odborné konzultace s lékařem specialistou. Potřeba antiepileptické léčby by měla být přehodnocena v případě, že žena plánuje těhotenství (viz také bod 4.6 Těhotenství a kojení).

Sebevražedné myšlenky a chování

U pacientů léčených antiepileptiky v různých indikacích byl hlášen výskyt sebevražedných myšlenek a chování. Metaanalýza randomizovaných, placebem kontrolovaných studií s antiepileptiky rovněž ukázala mírné zvýšení rizika výskytu sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus vzniku tohoto jevu není znám (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

Z toho důvodu by u pacientů měly být během léčby sledovány příznaky sebevražedných myšlenek a chování a zvažována vhodná léčba. Pacienti (a pečovatelé) by měli být upozorněni na to, že mají okamžitě vyhledat lékařskou pomoc při výskytu příznaků sebevražedných myšlenek nebo chování.

Zvláštní opatření

- Vyšetření jaterních funkcí se doporučuje provést před zahájením terapie (viz 4.3 Kontraindikace) a pak pravidelně v prvních 6 měsících terapie, především u rizikových pacientů (viz 4.4.1 Zvláštní upozornění). 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 4.8 Nežádoucí účinky).
- 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.
- Rovněž pokud se předpokládá enzymatický defekt v oblasti cyklu močoviny, je třeba před zahájením léčby provést příslušná laboratorní vyšetření vzhledem k riziku vzniku hyperamonémie.
- Antipsychotika a antidepresiva 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 Nežádoucí účinky).
- Současné podávání kyseliny valproové/natrium-valproátu a karbapenemů není doporučeno (viz bod 4.5).

Děti

U dětí do 3 let věku se doporučuje podávat valproát v monoterapii. Vždy by však mělo být jeho podávání zváženo vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku poškození jater nebo pankreatitidy (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění).

Současné podávání salicylátů by mělo být vyloučeno zvláště u dětí do 3 let pro zvýšené riziko hepatotoxicity.

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 Farmakokinetické vlastnosti).

Tento přípravek obsahuje 55,4 mg sodíku na 400 mg valproátu sodného. Nutno vzít v úvahu u pacientů na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Účinky valproátu na jiná léčiva

- Neuroleptika, MAO inhibitory, antidepresiva a benzodiazepiny

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

- Fenobarbital

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

- Primidon

Přípravek 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 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

Současným podáním lamotriginu spolu s valproátem může být zvýšeno riziko vyrážky, pokud je lamotrigin přidán k valproátu. Valproát inhibuje metabolismus lamotriginu, může dojít k prodloužení jeho poločasu - dávky lamotriginu je třeba v takovém případě snížit.

- Zidovudin

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

Účinky jiných léčiv na valproát

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

Naopak, kombinace s *felbamátem* může hladinu valproátu zvýšit. Dávkování valproátu je pak třeba monitorovat.

Meflochin zvyšuje metabolismus kyseliny valproové a má konvulzivní 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 volného valproátu v séru.

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

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

Karbapenemy

Při současném podávání karbapenemů a kyseliny valproové byly hlášeny případy, kdy hladina kyseliny valproové v krvi poklesla, a to až o 60 – 100% v průběhu dvou dnů. Vzhledem k uvedené rychlosti a míře poklesu je současné podávání karbapenemů považováno za obtížně zvladatelné, proto by se měl lékař u pacientů stabilizovaných na kyselině valproové této kombinace vyvarovat (viz bod 4.4).

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

Jiné interakce

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

Valproát obvykle neindukuje enzymy, nesnižuje tudíž účinnost perorálních kontraceptiv.

4.6 Těhotenství a kojení

Těhotenství

Na základě zkušeností s podáváním matkám - epileptičkám lze rizika spojená s podáváním valproátu během těhotenství definovat následujícím způsobem:

Riziko spojené se záchvaty:

Během těhotenství představují tonicko-klonické záchvaty matky a status epilepticus s hypoxií zvláštní riziko smrti pro matku a nenarozené dítě.

Riziko spojené s podáváním valproátu sodného:

U zvířat: teratogenní účinky byly prokázány na myších, potkanech a králících.

U člověka: u potomků narozených matkám epileptičkám léčeným valproátem byla hlášena v porovnání s ostatní antiepileptickou léčbou vyšší incidence menších či větších vrozených malformací včetně defektů nervové trubice, kraniofaciálních defektů, postižení končetin, kardiovaskulárních malformací, hypospadie a vícečetných malformací zahrnujících různé tělesné systémy.

Abnormální výsledky těhotenství se zdají být spojeny s vyšší celkovou denní dávkou a velikostí jednotlivé dávky. Existuje důkaz, že vysoké plasmatické vrcholové hladiny a vysoké jednotlivé dávky jsou spojeny s defekty neurální trubice. Incidence defektů neurální trubice roste se vzrůstajícím dávkováním.

Incidence defektů neurální trubice spojená s užíváním valproátu je 1-2%.

Léčba kombinacemi antiepileptik může být spojena s vyšším rizikem vrozených malformací než monoterapie.

Epidemiologické studie naznačují vztah mezi expozicí natrium-valproátu in utero a rizikem opožděného vývoje (často spojeného s kraniofaciálními abnormalitami), zejména verbálního IQ. Je nicméně obtížné prokázat přímý vztah vzhledem k dalším souvisejícím faktorům jako je nízké IQ matky, genetické, sociální nebo společenské faktory a nedostatečná kontrola záchvatů matky během těhotenství.

U dětí vystavených valproátu in utero byly rovněž zaznamenány poruchy autistického spektra.

Vzhledem k těmto údajům:

Ženy, které plánují těhotenství, by měly být informovány o rizicích a prospěchu použití Depakinu během těhotenství. Měly by konzultovat specialisty, kteří musí s pacientkou diskutovat sporné reprodukční otázky předtím, než je Depakine předepsán poprvé, nebo plánuje-li žena již léčená Depakinem těhotenství.

Pokud žena plánuje těhotenství, je třeba znovu zhodnotit nutnost antiepileptické terapie. Při profylaktickém podávání Depakinu u bipolárních poruch by mělo být zváženo jeho vysazení. Pokud během těhotenství po pečlivém zvážení rizika a prospěchu pokračuje léčba Depakinem v jakékoli indikaci, doporučuje se užívání nejnižší možné účinné dávky ve více dávkách během dne a pokud možno jako přípravky s prodlouženým uvolňováním.

Je-li to považováno za vhodné, mělo by být před těhotenstvím zahájeno podávání folátů v příslušných dávkách (5 mg denně), neboť to může minimalizovat riziko defektů nervové trubice.

Pokud je terapie valproátem nutná a účinná, neměla by se v těhotenství přerušovat.

Dále jsou vhodná příslušná prenatalní vyšetření s ohledem na včasnou diagnostiku výše uvedených malformací.

Riziko pro novorozence:

U novorozenců matek užívajících valproát sodný během těhotenství byly zaznamenány výjimečné případy hemoragického syndromu. Tento hemoragický syndrom souvisí s hypofibrinemií; byla zaznamenána i afibrinémie, která může skončit fatálně. Tyto hypofibrinémie zřejmě souvisí s poklesem množství koagulačních faktorů. Tento syndrom je třeba v každém případě odlišit od poklesu faktorů závislých na vitamínu K, způsobeného fenobarbitalem a induktory enzymů.

U novorozenců je tedy třeba vyšetřit příslušné parametry: počet trombocytů, plazmatickou hladinu fibrinogenu, koagulační faktory a srážlivost.

Kojení

Vylučování valproátu do mléka je nízké, koncentrace se pohybují mezi 1 a 10 % sérových koncentrací matky. Na základě literárních údajů a klinických zkušeností užívání Depakinu nevylučuje kojení, vezme-li se v úvahu bezpečnostní profil Depakinu, zejména možnost vzniku hematologických poruch (viz bod 4.8 Nežádoucí účinky).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Pacienty je nutno varovat před rizikem zvýšené ospalosti zvláště v případech kombinované antikonvulzivní 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 ($\geq 1/100$; $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Poruchy jater a žlučových cest:

Vzácné: poškození jater (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění).

Gastrointestinální poruchy:

Časté: nausea*, bolesti v horní části břicha, průjem. Vyskytují se u některých pacientů na začátku léčby, ale i bez přerušování léčby během několika dní obvykle vymizí.

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

Velmi vzácné: pankreatitida, někdy s letálním zakončením (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití).

Poruchy metabolismu a výživy:

Velmi vzácné: hyponatrémie.

Není známo: syndrom nepřiměřené sekrece ADH (SIADH).

Poruchy nervového systému:

Méně časté: ataxie

Velmi vzácné: reverzibilní demence spojená s reverzibilní mozkovou atrofií

Není známo: Bylo hlášeno několik případů 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.

Ojedinelé případy reverzibilního parkinsonismu.

Posturální tremor a somnolence – přechodný a/nebo na dávce závislý výskyt.

Poměrně často se může vyskytnout izolovaná a mírná hyperamonémie bez změny jaterních funkčních testů. Není důvodem k ukončení léčby. Byla zaznamenána i hyperamonémie provázená neurologickými symptomy. V těchto případech je nutno provést další vyšetření (viz bod 4.4 Zvláštní opatření).

Při intravenózním podání valproátu sodného se několik minut po injekci může objevit závrať, která po chvíli spontánně odezní.

Poruchy krve a lymfatického systému:

Časté: trombocytopenie

Vzácné: anémie, leukopenie nebo pancytopenie.

Není známo: selhání kostní dřeně, včetně čisté aplázie červené řady. Agranulocytóza.

Byly hlášeny ojedinelé případy snížení hladiny fibrinogenu v krvi a prodloužení protrombinového času, obvykle bez klinických příznaků a zvláště u vysokých dávek (valproát inhibuje druhou fázi agregace destiček) (viz také bod 4.6 Těhotenství a kojení).

Poruchy kůže a podkožní tkáně:

Časté: přechodná a/nebo na dávce závislá alopecie.

Velmi vzácné: toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom, erythema multiforme, vyrážka.

Poruchy reprodukčního systému a prsů:

Není známo: amenorea a dysmenorea.

Cévní poruchy:

Není známo: vaskulitida.

Poruchy ucha a labyrintu:

Vzácné: ztráta sluchu reverzibilní nebo ireverzibilní

Poruchy ledvin a močových cest:

Velmi vzácné: enuréza

Není známo: Ojedinelé se vyskytl reverzibilní Fanconioho syndrom, mechanismus vzniku tohoto účinku není zatím jasný.

Poruchy imunitního systému:

Není známo: angioedém, polékový hypereozinofilní syndrom (tzv. DRESS), alergické reakce.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace:

Velmi vzácné: nezávažné periferní otoky

Přibývání na váze: vzhledem k tomu, že je rizikovým faktorem pro syndrom polycystických ovárií, mělo by být pečlivě monitorováno (viz bod 4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití).

Psychiatrické poruchy:

Není známo: zmatenost.

Vrozené, familiální a genetické vady:

Viz bod 4.6 Těhotenství a kojení.

4.9 Předávkování

Mezi příznaky předávkování obvykle patří kóma se svalovou hypotonií, hyporeflexií, miózou, zhoršenými respiračními funkcemi a metabolickou acidózou.

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 křeče. Byly hlášeny případy otoku mozku a nitrolební hypertenze.

Nemocniční léčba předávkování je symptomatická a monitorování vitálních funkcí.

V několika ojedinělých případech byl úspěšně použit naloxon. V případě velmi vážného předávkování byla úspěšně použita dialýza a hemoperfúze.

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 antikonvulzivní účinky v různých modelech experimentální epilepsie (generalizované a parciální záchvaty). U člověka má valproát rovněž prokázanu antiepileptickou aktivitu u různých typů epilepsie. Hlavní mechanismus účinku je pravděpodobně spojen s posílením gabaergního přenosu.

V některých in vitro studiích se ukázalo, že valproát sodný 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 valproát sodný.

Ačkoliv nebyla provedena žádná dvojitě slepá klinická studie, v publikovaných otevřených prospektivních a retrospektivních studiích byl intravenózně podaný valproát účinný při řešení status epilepticus u pacientů, u kterých nebylo předtím podání konvenčních léků první volby, jako jsou benzodiazepiny a fenytoin úspěšné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Biologická dostupnost valproátu sodného po intravenózním podání se blíží 100 %. 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 intravenózním podání lze ustálené plazmatické koncentrace dosáhnout během několika minut a dále ji udržovat intravenózní infúzí. Valproát se ve vysoké míře váže na plazmatické bílkoviny, tato vazba závisí na dávce a je nasycitelná. 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-oxidaci je valproát sodný vylučován hlavně močí.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti přípravku

Toxicita valproátu sodného 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 koma a smrt (snížení činnosti CNS a destrukce jaterní tkáně).

Chronická toxicita končí ztrátou chuti, úbytkem na váze, útlumem krvetvorby (hematopoetické a lymfatické tkáně) a atrofií 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.

Studie prováděné u myši, králíků a opic ukázaly teratogenní účinky na tkáně vycházející z neuronální lišty, např. encefalitis, rozštěp rtu, malformace žebér nebo obratlů.

Při dávkách pod 60 mg/kg/den nemá valproát teratogenní účinky. Statisticky významné anomálie se začínají objevovat při 200 mg/kg/den, zatímco evidentní teratogenní účinky lze pozorovat při dávkách kolem 600 mg/kg/den.

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

V různých studiích prováděných s valproátem nebyl zjištěn žádný mutagenní (karcinogenní) potenciál.

LD50 valproátu sodného 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	
Kočka		
Pes	1420	

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Rozpouštědlo: Voda na injekci.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

Chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 - 8°C. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po otevření před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 - 8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

- a) zapertlovaná lahvička z bezbarvého skla s Al krytem a chráničem z plastické hmoty
- b) odlamovací ampule z bezbarvého skla, papírová krabička.

Velikost balení:

1 plastický přířez s 4 skleněnými lahvičkami se 400 mg lyofilizátu a 4 skleněnými ampulemi se 4 ml rozpouštědla

nebo

4 x papírová krabička obsahující plastický přířez s 1 skleněnou lahvičkou s 400 mg lyofilizátu a 1 skleněnou ampulí se 4 ml rozpouštědla

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

sanofi-aventis, s.r.o.

Praha

Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

21/265/96-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

7.5.1996 / 5.8.2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

5.5.2010