**sp.zn. sukls276370/2018**

# 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 400 mg/4 ml prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok

## 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 a rozpouštědlo pro injekční
roztok Popis přípravku:
Lyofilizát: téměř bílá lyofilizovaná hmota
Rozpouštědlo: čirý, bezbarvý roztok

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Přípravek 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 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)

## 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 μmol/l).

***Dívky a ženy, které by mohly otěhotnět***
Léčba valproátem musí být zahájena a sledována specialistou se zkušenostmi s léčbou epilepsie. Valproát se má používat k léčbě dívek a žen, které by mohly otěhotnět, pouze tehdy, pokud jiná léčba není účinná nebo není tolerována.

Valproát se předepisuje a vydává v souladu s Programem prevence početí pro přípravky s obsahem valproátu (body 4.3 a 4.4).

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).

***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 infuze. Např. kontinuální infuze o rychlosti 1 mg/kg/hod by měla být podána pacientu stabilizovanému na 25 mg/kg/den.

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

***Příprava infuzního roztoku:***
Lyofilizát se nejprve rozpustí v přiloženém rozpouštědle (voda pro injekci) a do stříkačky se natáhne příslušná dávka. Lyofilizát je nutno rekonstituovat těsně před dalším ředěním. Naředěný infuzní roztok je nutno použít do 24 hodin. Jakékoli nespotřebované množství se musí zlikvidovat.
Intravenózní přípravek Depakine se podává pomalou intravenózní injekcí nebo intravenózní infuzí, a to vlastním infuzním setem, odděleně od ostatních přípravků.

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

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

## 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).

Valproát je kontraindikován u pacientů se známými mitochondriálními poruchami způsobenými mutacemi jaderného genu kódujícího mitochondriální enzym polymerázu γ (POLG)m 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).

## 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 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.

**Program prevence početí**

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

Depakine je kontraindikován v následujících situacích:

Léčba epilepsie

- v období těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodnější alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).
- u žen, které by mohly otěhotnět, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (viz body 4.3 a 4.6).

Podmínky Programu prevence početí:

Předepisující lékař musí zajistit, aby

- v každém případě byly vyhodnoceny individuální okolnosti, včetně diskuse s pacientkou, aby se zajistilo její zapojení, aby byly prodiskutovány terapeutické možnosti a pacientka porozuměla rizikům a opatřením nezbytným k minimalizaci rizika.
- u všech pacientek byla zhodnocena možnost otěhotnění.
- pacientka porozuměla a pochopila rizika vrozených malformací a poruch vývoje nervového systému, včetně závažnosti těchto rizik pro děti exponované valproátu *in utero*.
- pacientka porozuměla nutnosti podstoupit těhotenský test před zahájením léčby a v průběhu léčby, podle potřeby.
- pacientka byla poučena ohledně antikoncepce a je schopna používat účinnou antikoncepci (další informace naleznete v podbodu Antikoncepce v tomto upozornění v rámečku) bez přerušení po celou dobu trvání léčby valproátem.
- pacientka porozuměla potřebě pravidelného (alespoň jednou ročně) přehodnocování léčby specialistou se zkušenostmi v léčbě epilepsie.
- 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 přerušením používání kontracepce.
- pacientka porozuměla, že v případě těhotenství je třeba se neprodleně poradit se svým lékařem.
- pacientka obdržela příručku pro pacienta.

- pacientka potvrdila, že rozumí rizikům a nezbytným opatřením v souvislosti s léčbou valproátem (Každoročně podepisovaný formulář s informacemi o riziku).

Tyto podmínky se týkají také žen, které nejsou v současné době sexuálně aktivní, pokud předepisující lékař zvážil, že nemá přesvědčivé důkazy o nemožnosti otěhotnění.

Dívky

- Předepisující lékař musí zajistit, že rodiče/opatrovníci dívky rozumí nutnosti kontaktovat specialistu, jakmile u dívky, užívající valproát, nastane menarché.
- Předepisující lékař musí zajistit, že rodičům/opatrovníkům dívky, u níž nastalo menarché, byly poskytnuty veškeré informace o riziku vrozených malformací a poruch vývoje nervového systému, včetně závažnosti těchto rizik u dětí exponovaných valproátu *in utero*.
- U pacientek, u nichž nastalo menarché, musí předepisující specialista každoročně přehodnocovat potřebu léčby valproátem a zvažovat alternativní léčebné možnosti. Pokud je valproát jedinou vhodnou léčbou, je třeba prodiskutovat potřebu použití účinné antikoncepce a všechny další podmínky programu prevence početí. Specialista musí vynaložit veškeré úsilí, aby převedl dívku na alternativní léčbu před dosažením její dospělosti.

Těhotenský test
Před zahájením léčby valproátem musí být vyloučeno těhotenství. Léčba valproátem nesmí být zahájena u žen, které by mohly otěhotnět, bez negativního výsledku těhotenského testu (těhotenský test z krevní plazmy) potvrzeného zdravotníkem, aby se vyloučilo neúmyslné použití v těhotenství.

Antikoncepce
Ženy, které by mohly otěhotnět, a kterým je předepsán valproát, musí používat účinnou antikoncepci bez přerušení po celou dobu trvání léčby valproátem. Těmto pacientkám musí být poskytnuty veškeré informace o prevenci početí a doporučeno poradenství, pokud nepoužívají účinnou antikoncepci. Má se použít alespoň jedna účinná metoda antikoncepce (nejlépe nezávislá na uživatelce, jako je nitroděložní tělísko nebo implantát) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce, včetně bariérové metody. V každém případě mají být při výběru kontracepční metody posouzeny individuální okolnosti včetně diskuse s pacientkou, aby se zajistilo její zapojení a dodržování zvolených opatření. I v případě, že pacientka má amenoreu, musí dodržovat všechna doporučení ohledně účinné antikoncepce.

*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 by měli sledovat klinickou odpověď (kontrola záchvatů nebo kontrola nálady) při zahájení nebo přerušení léčby přípravky obsahujícími estrogen.
Valproát naopak nesnižuje 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 Každoročně podepisovaný formulář s informacemi o riziku při zahájení léčby a během každoročního přehodnocení a zaručit, že pacientka rozumí jeho obsahu.

Plánování těhotenství
Pokud žena s epilepsií plánuje otěhotnět, musí specialista se zkušenostmi s léčbou epilepsie přehodnotit léčbu valproátem a zvážit alternativní možnosti léčby. Je třeba vynaložit veškeré úsilí k přechodu na vhodnou alternativní léčbu před početím a před přerušením používání

kontracepce (viz bod 4.6). Není-li změna léčby možná, má být žena dále poučena o rizicích valproátu pro nenarozené dítě pro podporu jejího informovaného rozhodování ohledně plánování rodičovství.

V případě těhotenství
Pokud žena užívající valproát otěhotní, musí být neprodleně odeslána ke specialistovi, aby byla přehodnocena léčba valproátem a zváženy alternativní možnosti léčby. Pacientky exponované valproátu během těhotenství a jejich partneři musí být odesláni ke specialistovi se zkušenostmi v teratologii, aby posoudil situaci a poskytl poradenství ohledně expozice v těhotenství (viz bod 4.6).

Lékárník musí zajistit, že

- při každém výdeji valproátu je pacientce poskytnuta karta pacienta a pacientka rozumí jejímu obsahu.
- pacientky jsou upozorněny, aby v případě plánování nebo podezření na těhotenství nepřerušovaly léčbu valproátem, ale okamžitě kontaktovaly specialistu.

Edukační materiály
V rámci pomoci zdravotnickým pracovníkům a pacientkám vyvarovat se expozice valproátu během těhotenství, poskytuje držitel rozhodnutí o registraci edukační materiály, aby zdůraznil upozornění a poskytl doporučení ohledně užívání valproátu u žen, které by mohly otěhotnět, a detaily Programu prevence početí. Příručka pacienta a karta pacienta musí být poskytnuty všem ženám užívajícím valproát, které by mohly otěhotnět.
Každoročně podepisovaný formulář s informacemi o riziku musí být použit při zahájení léčby a při každoročním přehodnocení léčby valproátem prováděném specialistou.

***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 nevylučují 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).

**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). 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 erythematodes.

- 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.

- Rovněž pokud se předpokládá enzymatický defekt v oblasti cyklu močoviny, vzhledem k riziku vzniku hyperamonemie je třeba před zahájením léčby provést příslušná laboratorní vyšetření.

- 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).

- Během léčby valproátem se nedoporučuje požívat alkohol.

*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).
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).

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

*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 indikované akutní jaterní selhání a s ním související případy úrmtí.

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 senzoricko-motorickou neuropatii, myopatii, cerebrální 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).

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).

## 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.

**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 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 volné kyseliny valproové v séru.

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

Sérové hladiny kyseliny valproové mohou být také zvýšeny při současném podávání s *cimetidinem nebo erythromycinem* (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* 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 izoforem 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.

**Jiné interakce**

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.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

| |
|---|
| Valproát je kontraindikován k léčbě epilepsie během těhotenství, pokud existuje jiná vhodná alternativa léčby epilepsie. Valproát je kontraindikován u žen, které by mohly otěhotnět, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (viz body 4.3 a 4.4). |

*Těhotenství a riziko vzniklé užíváním valproátu*

Užívání valproátu v monoterapii a valproátu v kombinované léčbě je spojeno s abnormálními výsledky těhotenství. Dostupné údaje naznačují, že antiepileptická polyterapie včetně valproátu je spojena s vyšším rizikem výskytu kongenitálních malformací plodu než monoterapie valproátem.

*Kongenitální malformace*

Údaje získané z metaanalýzy (včetně registrů a kohortových studií) ukázaly, že 10,73 % dětí žen s epilepsií, které užívaly valproát v monoterapii během těhotenství, trpí vrozenými vadami (95 % CI: 8,16 - 13,29). Jedná se o větší riziko závažných malformací než u běžné populace, pro kterou je toto riziko asi 2-3 %. Riziko je závislé na dávce, ale nelze stanovit prahovou hodnotu, pod níž žádné riziko neexistuje.

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

<u>Teratogenita a účinky na vývoj</u>

Údaje ukazují, že expozice valproátu *in utero* může mít nepříznivé účinky na duševní a fyzický vývoj exponovaných dětí. Zdá se, že riziko je závislé na dávce. Na základě dostupných údajů ale prahovou dávku, pod níž nehrozí riziko, není možné stanovit. Přesné gestační období s rizikem

těchto účinků není určité a možnost rizika v průběhu celého těhotenství nelze vyloučit.

Studie u dětí předškolního věku vystavených *in utero* valproátu ukazují, že až 30-40 % má zpoždění v raném vývoji, jako např. mluví a chodí později, mají snížené intelektové schopnosti, špatné jazykové dovednosti (mluvení a porozumění) a problémy s pamětí.

Inteligenční 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 ukazují, že děti vystavené valproátu *in utero* mají zvýšené riziko poruchy autistického spektra (přibližně trojnásobně) a dětského autismu (zhruba pětinásobně) ve srovnání se studovanou běžnou populací.

Omezené údaje naznačují, že děti vystavené valproátu *in utero* mají větší pravděpodobnost, že se u nich objeví porucha pozornosti s hyperaktivitou (ADHD).

*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 přerušením 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.

*Těhotné ženy*

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.

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). Kazuistiky ukazují, že dysfunkce fertility je reverzibilní po ukončení léčby.

## 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 (≥1/10); časté (≥1/100 až <1/10); méně časté (≥1/1000 až <1/100); vzácné (≥1/10000 až <1/1000); velmi vzácné (<1/10000); 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 zvýšené androgeny).
*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.
Poměrně často se může vyskytnout izolovaná a středně těžká hyperamonemie bez změn jaterních funkčních testů. Není důvodem k ukončení léčby. Byla hlášena i hyperamonemie provázená neurologickými symptomy. V těchto případech je nutno provést další vyšetření (viz bod 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.

**Gastrointestinální poruchy:**
*Velmi časté:* nauzea.
*Časté*: zvracení, poruchy dásní (zejména hyperplazie dásně), stomatitida, bolesti v horní časti 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).
V*zácné*: toxická epidermální nekrolýza, Stevens-Johnsonův syndrom a erythema multiforme, polékový hypereozinofilní syndrom (syndrom DRESS).

**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 erythematodes, rhabdomyolýza (viz bod 4.4).

**Poruchy ledvin a močových cest:**
*Časté:* močová inkontinence
*Méně časté*: enuréza.
*Vzácné*: reverzibilní Fanconiho syndrom, mechanismus vzniku tohoto účinku není zatím jasný.

**Poruchy reprodukčního systému a prsů:**
*Časté:* dysmenorea.
*Méně časté:* amenorea.
*Vzácné*: neplodnost u mužů, 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 bod 4.4 a 4.6) deficit biotinu/deficit biotinidázy.

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 a 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 s monitorováním vitálních funkcí. V několika ojedinělých případech byl úspěšně použit naloxon. V případě velmi vážného předávkování byla úspěšně použita hemodialýza a hemoperfuze.

## 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 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.

Ačkoliv nebyla provedena žádná dvojitě zaslepená 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

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 infuzí. Valproát se ve vysoké míře váže na plazmatické bílkoviny, tato vazba závisí na dávce a je nasytitelná. 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-oxidaci je natrium-valproát vylučován hlavně močí.

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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 atrofií varlat v důsledku zániku zárodečných buněk.
Např. u potkanů se neobjevuje žádný toxický účinek při dávkách pod 230 mg/kg/den. Známky chronické toxicity lze nalézt u dávek 400 mg/kg/den a akutní intoxikace začíná při 1250 mg/kg/den.

Studie prováděné u myší, králíků a opic ukázaly teratogenní účinky na tkáně vycházející z neuronální lišty, např. encefalitis, rozštěp rtu, malformace žeber 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 (kancerogenní) potenciál.

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 | |
| Kočka | | |
| Pes | 1420 | |

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Rozpouštědlo: Voda pro injekci.

### 6.2 Inkompatibility

Roztok přípravku je kompatibilní s následujícími roztoky:
- fyziologický roztok (NaCl 0,9 %)
- glukóza - 5, 10, 20, 30 %
- glukóza + fyziologický roztok, tj. 2,5 g glukózy + 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

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

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 2 - 8°C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

a) bezbarvá lahvička ze skla třídy I uzavřená chlorbutylovou zátkou s hliníkovým uzávěrem a plastovým diskem flip-off
b) ampule z bezbarvého skla třídy I, krabička.

Velikost balení:
Krabička obsahující 1 plastikový přířez se 4 skleněnými lahvičkami se 400 mg lyofilizátu a 4 skleněnými ampulemi se 4 ml rozpouštědla
nebo
Krabička obsahující 4 papírové krabičky, každá obsahující plastikový přířez s 1 skleněnou lahvičkou se 400 mg lyofilizátu a 1 skleněnou ampulí se 4 ml rozpouštědla
nebo
Krabička obsahující 1 plastikový přířez s 1 skleněnou lahvičkou se 400 mg lyofilizátu a 1 skleněnou ampulí se 4 ml rozpouštědla

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

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

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

sanofi-aventis, s.r.o., Evropská 846/176a, 160 00 Praha 6, Česká republika

## 8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

21/265/96-C

## 9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 7. 5. 1996
Datum posledního prodloužení registrace: 10. 12. 2014

## 10. DATUM REVIZE TEXTU

14. 1. 2019