

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

Orfiril Injektionslösung
100 mg/ml injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml injekčného roztoku obsahuje 100 mg valproátu sodného (čo zodpovedá 86,77 mg kyseliny valproovej).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Orfiril Injektionslösung je indikovaný na liečbu

- generalizovaných záchvatov vo forme absencií, myoklonických a tonicko-klonických záchvatov
- fokálnych a sekundárne generalizovaných záchvatov.

Upozornenie:

U malých detí sa valproát sodný (liečivo injekčného roztoku Orfiril Injektionslösung) používa ako liek prvej voľby len vo výnimočných prípadoch; má sa indikovať len s mimoriadnou opatrnosťou po prísnom zvážení rizika a prínosu liečby a pokiaľ možno v monoterapii. Injekčný roztok Orfiril Injektionslösung má byť podaný až keď perorálne podávanie valproátu sodného nie je možné.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dievčatá v detskom veku a ženy vo fertilnom veku

Liečbu valproátom 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.

Príloha č.1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č.: 2023/06398-ZIA

Príloha č.1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č.: 2024/02367-ZIA

Príloha č.1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č.: 2024/06247-ZIA

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 Orfiril Injektionslösung začal a ďalej sledoval špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie (pozri časti 4.4 a 4.6).

Dávkovanie:

Dávkovanie má byť určené podľa veku a hmotnosti a individuálne upravované lekárom na základe vyšetrenia koncentrácie v plazme. Počas prechodu z perorálnej terapie na parenterálnu, počas parenterálnej terapie, a počas prechodu z parenterálnej terapie späť na perorálnu, sa musia starostlivo sledovať plazmatické hladiny liečiva, a v prípade potreby sa musí okamžite upraviť dávka, najmä u pacientov dostávajúcich vyššie dávky valproátu sodného alebo u pacientov dostávajúcich lieky potenciálne ovplyvňujúce metabolizmus valproátu sodného.

U pacientov s obličkovou nedostatočnosťou treba rátať so zvýšením voľného valproátu sodného v plazme a dávku úmerne tomu redukovať.

Terapeutická účinnosť sa zvyčajne dosahuje pri plazmatických hladinách medzi 50 a 100 mg/l (340-700 µmol/l). Priemerné denné dávky pri udržiavacej liečbe sú nasledovné:

Deti	30 mg valproátu sodného / kg telesnej hmotnosti
Dospievajúci	25 mg valproátu sodného / kg telesnej hmotnosti
Dospelí	20 mg valproátu sodného / kg telesnej hmotnosti

Vyššie udržiavacie dávky pre deti a mladistvých vyplývajú z vyšších hodnôt klírensu valproátu sodného u týchto pacientov.

Začiatok liečby a pokračovanie v udržiavacej liečbe u pacientov s valproátom sodným

Deti a dospelí

Novým pacientom sa odporúča spočiatku bolus dávka 5-10 mg/kg telesnej hmotnosti ako pomalá intravenózna (i.v.) injekcia valproátu sodného v priebehu 3-5 minút. Dávka sa má zvyšovať o 5 mg/kg každých 4-7 dní až do odporúčanej udržiavacej dávky pre každú vekovú skupinu, alebo až do dosiahnutia uspokojujúcej klinickej odozvy. Celková denná dávka má byť rozdelená do troch až štyroch jednotlivých podaní. Pacientom, ktorí boli liekom už predtým liečení, sa odporúča ekvivalent zvyčajnej perorálnej jednotlivej dávky (mg) ako pomalá intravenózna (i.v.) injekcia počas 3-5 minút alebo ako krátka infúzia; v prípade potreby podávanie pokračuje vo forme opakovaných injekcií každých 6 hodín, alebo ako pomalá intravenózna infúzia pri 0,6-1 mg/kg/h, až kým pacient nemôže užívať liek perorálne. U detí sa odporúča udržiavacia dávka 30 mg/kg/deň valproátu sodného, ale ak sa nepodarí primerane zvládnuť záchvaty, možno dávku zvýšiť na 40 mg/kg/deň. V takých prípadoch sa majú často sledovať plazmatické hladiny valproátu sodného. Treba upozorniť, že u detí mladších ako 2 mesiace môže byť počas eliminácie valproátu sodného až do 60 h. Toto treba brať do úvahy pri zvyšovaní dávky na udržiavaciu liečbu. Maximálna odporúčaná dávka pre dospelých je 2400 mg/deň.

Spôsob podávania

Orfiril Injektionslösung je určený výlučne na intravenózne podávanie.

Orfiril Injektionslösung má byť podávaný pomaly, intravenózne, v injekcii alebo ako infúzia v 0,9 % fyziologickom roztoku alebo 5 %-nom roztoku glukózy.

Dĺžka liečby

Intravenózne podávanie lieku Orfiril Injektionslösung má byť zmenené tak rýchle ako je to len možné na perorálne podávanie. V klinických štúdiách neexistujú skúsenosti s liečbou liekom Orfiril Injektionslösung trvajúcou dlhšie ako niekoľko dní.

4.3 Kontraindikácie

Orfiril Injektionslösung je kontraindikovaný v nasledujúcich situáciách:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- ochorením pečene alebo s ochorením pečene v anamnéze, a/alebo prítomnou pečeňovou alebo pankreatickou insuficienciou,
- rodinnou anamnézou ochorenia pečene,
- výskytom funkčných porúch pečene so smrteľným ukončením v priebehu liečby valproátom sodným u súrodencov,
- porfýriou,
- 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),
- počas tehotenstva, pokiaľ existuje iná vhodná alternatívna liečba (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

Mimoriadna opatrnosť je potrebná u:

- dojčiat a detí, ktoré sú súbežne liečené viacerými antiepileptikami,
- pacientov s predchádzajúcim poškodením kostnej drene,
- detí a dospievajúcich s kombinovanými poškodeniami a ťažkými formami epilepsie,
- pacientov s poruchami krvnej zrážavosti,
- pacientov so zriedkavým vrodeným ochorením, charakterizovaným enzymatickým deficitom v pečeni
- pacientov s renálnou insuficienciou a hypoproteinémiou.

V zriedkavých prípadoch boli pozorované ťažké poškodenia pečene so smrteľným priebehom. Najčastejšie išlo o dojčatá alebo malé deti do 3 rokov, ktoré trpeli ťažkou formou epilepsie, často spojenou s mozgovým poškodením, mentálnou retardáciou a/alebo s vrodenou metabolickou chorobou. U týchto detí možno odporúčať terapiu valproátom sodným len so zvláštnou opatrnosťou a v monoterapii. Skúsenosti dokazujú, že so zvyšovaním sa veku pacientov riziko poškodenia pečene významne klesá (najmä po 10 rokoch života). Vo väčšine prípadov k poškodeniu pečene dôjde v prvých 6 mesiacoch liečby, najviac medzi 2. a 12. týždňom a pri súbežnom užívaní iného antiepileptika.

Závažným alebo smrteľným poškodeniam pečene môžu predchádzať nešpecifické príznaky, ako zvýšenie počtu epileptických záchvatov, celková nevoľnosť, nechutenstvo, davenie, bolesť v nadbruší, lokalizované alebo generalizované opuchy a letargia. Výskyt týchto príznakov má byť starostlivo sledovaný.

Liečba valproátom sodným musí byť okamžite prerušená pri podozrení na ťažké poškodenie funkcie pečene alebo poškodenie podžalúdkovej žľazy. Strojnasobenie hodnôt aspartátaminotransferázy (AST) a alanínaminotransferázy (ALT) v sére, abnormálne predĺženie protrombínového času, stúpanie hodnôt alkalickéj fosfatázy a bilirubínu a zmeny v hodnotách bielkovín môžu byť považované za kritérium prerušenia.

Pediatrická populácia

U malých detí sa valproát sodný používa ako liek prvej voľby len vo výnimočných prípadoch: má sa indikovať len s mimoriadnou opatrnosťou po prísnom zvážení rizika a jeho potreby a pokiaľ možno v monoterapii.

*Nasledovný časový plán pre klinické a laboratórne vyšetrenia (pozri nižšie) platí **pre deti**:*

Pred začatím terapie, potom jedenkrát mesačne počas 6 mesiacov, a po tomto dvakrát v 3-mesačných intervaloch. Okrem toho sa odporúča, aby rodičia/opatrovníci mali telefonický kontakt s ošetrovúcim lekárom pravidelne medzi laboratórnymi kontrolami, aby sa zabezpečilo skoré zistenie toxických alebo iných klinických príznakov.

Laboratórne testy, ktoré je potrebné vykonať pred začatím liečby:

Celkový krvný obraz vrátane trombocytov, hodnoty zrážavosti (tromboplastinový čas = APTT, fibrinogén), sérová amyláza, AST, ALT, alkalická fosfatáza, celkový bilirubín, bielkoviny, glykémia.

Laboratórne testy počas liečby:

V prípade, že sa nevyskytli žiadne klinické anomálie, postačuje stanovenie celkového krvného obrazu (vrátane trombocytov) a pečenej aminotransferáz. Každé druhé vyšetrenie však má zahŕňať test stanovujúci parametre zrážavosti (pozri vyššie).

Po 12 mesiacoch liečby bez anomálií sú 2 až 3 vyšetrenia (klinické a laboratórne, v tomto poradí) za rok vo všeobecnosti postačujúce.

U dospievajúcich a dospelých je riziko vážnych alebo dokonca smrteľných komplikácií veľmi malé. Preto, po vykonaní dôkladného klinického vyšetrenia a laboratórných testov *pred začatím liečby* (ako u detí, pozri vyššie), sa odporúča, aby sa vyšetrenie celkového krvného obrazu (vrátane trombocytov), testy funkcií pečene a podžalúdkovej žľazy vykonávali v pravidelných intervaloch, najmä počas prvých šiestich mesiacov.

Ošetrojúci lekár sa nemá spoliehať výlučne na biochemické a laboratórne parametre, lebo tie nemusia byť v každom prípade patologické. Anamnéza a vyšetrenie majú pre rozhodnutie zásadný význam. Okrem toho musí vziať do úvahy aj to, že hodnoty pečenej enzýmov, hlavne na začiatku liečby, môžu byť u niektorých jednotlivcov prechodne zvýšené nezávisle od poruchy pečenej funkcií.

Valproát sodný nemá potenciál závislosti.

Liečba liekom Orfiril Injektionslösung môže viesť k zvýšeniu plazmatickej hladiny amoniaku (hyperamoniémia). Preto pri výskyte symptómov, ako apatia, spavosť, dýchanie, arteriálna hypotenzia ako aj zvýšenie počtu epileptických záchvatov, sa musia sledovať plazmatické hladiny amoniaku a valproátu sodného a podľa potreby sa redukuje dávka lieku Orfiril Injektionslösung.

Pri podozrení na enzymatickú poruchu metabolizmu urey pred nasadením terapie valproátom sodným, je nutné stanoviť hladinu amoniaku už pred jej začatím.

Užívanie valproátu sodného vedie len zriedka k reakcii imunitného systému. Napriek tomu u pacientov s podozrením na lupus erythematosus sa liečba liekom odporúča až po starostlivom zvážení všetkých rizikových faktorov.

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 eozinofiliou 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.

Občas, najmä pri vysokých dávkach, sa môže vyskytnúť predĺžené krvácanie a/alebo trombocytopenia. Preto pacienti s neočakávaným krvácaním slizníc alebo zvýšenou tendenciou tvorby hematómov sa majú podrobiť nasledovným vyšetreniam.

Osobitná pozornosť je potrebná, ak je tromboplastínový čas podstatne predĺžený pri súčasných iných zmenách laboratórnych parametrov, ako pokles fibrinogénu a faktorov zrážavosti krvi (najmä faktor VIII) alebo stúpanie bilirubínu alebo pečenečných enzýmov. Pred operačnými alebo dentálnymi zákrokmi sa odporúča stanovenie trombocytov, tromboplastínového času, dĺžky krvácania a fibrinogénu.

Pacienti s poškodením kostnej drene musia byť starostlivo sledovaní.

U pacientov s obličkovou nedostatočnosťou sa musí zobrať do úvahy vzostup plazmatických koncentrácií valproátu sodného a primerane tomu treba znížiť dávku.

Súčasný užívanie karbapenémov a kyseliny valproovej alebo valproátu sodného sa neodporúča (pozri časť 4.5).

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 nevyklúčujú možnosť zvýšeného rizika valproátu sodného.

Pacientov je preto potrebné sledovať na príznaky a symptómy suicídálnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a opatrovateľom pacientov) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky suicídálnych myšlienok alebo správania.

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).

Orfiril Injektionslösung je kontraindikovaný v nasledovných situáciách:

- počas tehotenstva, pokiaľ existuje iná vhodná alternatívna liečba (pozri časti 4.4 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 rámčeku), 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 pri 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 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.

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.

Vysadenie valproátu sodného alebo prechod na inú antiepileptickú medikáciu musí byť vykonané opatrne a postupne. Náhle zmeny môžu spôsobiť náhle zvýšenie počtu epileptických záchvatov.

Poznámka:

V niektorých štúdiách *in vitro* sa ukázalo, že valproát sodný stimuluje replikáciu HIV vírusu. Klinický význam tohto javu nie je známy.

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 sensorimotorickej 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).

4.5 Liekové a iné interakcie

Pri kombinácii valproátu sodného s inými antiepileptikami je možné obojstranné ovplyvnenie plazmatických hladín: antiepileptiká, ktoré indukujú vznik enzýmov, ako fenobarbital, fenytoín a karbamazepín môžu viesť k zvýšenému vylučovaniu valproátu sodného a tým znižovať jeho účinnosť. Súbežné užívanie s indukujúcimi liekmi môže zvýšiť riziko hepatotoxicity a hyperamoniémie.

Felbamát zvyšuje v závislosti na dávke plazmatickú koncentráciu valproátu sodného lineárne o 18 %.

Mefloquin zvyšuje odbúravanie valproátu sodného a tým obmedzuje jeho protizáchvatovú účinnosť. Ich súbežné podávanie môže preto viesť k vyvolaniu epileptických záchvatov.

Sérová koncentrácia valproátu sodného sa môže zvýšiť súbežným podávaním cimetidínu, fluoxetínu a erytromycínu.

Súbežné podávanie valproátu sodného a karbapenémov spôsobilo zníženie hladiny valproátu sodného v krvi (60 – 100 % zníženie v priebehu dvoch dní). Z dôvodu rýchleho nástupu a rozsahu tohto poklesu sa súbežné podávanie karbapenémov u pacientov stabilizovaných na valproáte sodnom nepovažuje za zvládnutelné, preto je potrebné sa mu vyhnúť (pozri časť 4.4.).

V kombinovanej liečbe s lítiom je potrebné pravidelné sledovanie koncentrácií oboch liečiv v plazme.

Predovšetkým klinicky významné je zvýšenie koncentrácie fenobarbitalu pri súbežnom podávaní valproátu sodného, čo sa prejavuje silným zvýšením sedatívneho účinku. V takýchto prípadoch treba znížiť dávkovanie fenobarbitalu alebo primidónu (primidón sa čiastočne metabolizuje na fenobarbital). Valproát sodný môže spôsobiť prechodné značné zvýšenie hladín voľného (neviazaného) fenytoínu, ale výsledkom súbežného užívania sa celkové hladiny fenytoínu znížia. Toto však zvyčajne nie je klinicky významné, keďže množstvo voľného fenytoínu zostáva dostatočné. Valproát sodný môže zvýšiť hladiny karbamazepín-10,11-epoxidu na toxické úrovne, hoci je hladina karbamazepínu v terapeutickom rozsahu. Pri súbežnom užívaní sa môže výrazne zvýšiť hladina nimodipínu kvôli brzdeniu metabolizmu. Ovplyvnený je aj metabolizmus a väzba na plazmatické bielkoviny aj u iných účinných látok ako je napr. kodeín.

V kombinácii s barbiturátmi, benzodiazepínmi (napr. diazepam, lorazepam, klonazepam), neuroleptikami alebo antidepresívami môže valproát sodný zvyšovať ich centrálny tlmivý efekt.

Pri súbežnom podávaní valproátu sodného s antikoagulantami alebo kyselinou acetylsalicylovou sa môže zvýšiť náchylnosť ku krvácaniu. Takisto kyselina acetylsalicylová znižuje väzbu valproátu sodného na plazmatické bielkoviny. Preto sa pri súbežnom podávaní týchto liekov odporúčajú pravidelné kontroly krvných koagulačných parametrov. Súbežné podávanie valproátu sodného a kyseliny acetylsalicylovej pri horúčkach a bolestiach treba vylúčiť obzvlášť u dojčiat a malých detí.

Valproát sodný inhibuje metabolizmus lamotrigínu, preto sa pri súbežnom užívaní musí znížiť dávkovanie lamotrigínu.

Zdá sa, že pri kombinovanej liečbe liekmi obsahujúcimi valproát sodný a lamotrigín sa zvyšuje riziko kožných reakcií.

Valproát sodný zvyšuje koncentráciu etosuximidu v plazme, s rizikom nežiaducich účinkov. Pri kombinovanej liečbe týmito dvoma liekmi sa odporúča kontrola plazmatických hladín etosuximidu.

Valproát sodný môže zvýšiť plazmatickú hladinu zidovudínu, so zvýšeným rizikom toxických reakcií.

Valproát sodný môže zvýšiť plazmatickú hladinu felbamátu o približne 50 %.

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

Valproát sodný je čiastočne metabolizovaný na ketónové látky, a preto u diabetikov môže viesť k podozreniu na ketoacidózu s falošne pozitívnym testom na určenie vylučovania ketolátok.

U žien, užívajúcich hormonálnu antikoncepciu, nebola zistená žiadna tendencia zníženia plazmatických koncentrácií perorálnych antikoncepčných liekov, keďže valproát sodný neindukuje aktivitu žiadnych enzýmov.

Je možné, že potenciálne hepatotoxické látky, vrátane alkoholu, môžu zvyšovať hepatotoxické účinky valproátu sodného.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita a ženy vo fertilnom veku

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, užívajúcich valproát 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.

Údaje naznačujú, že expozícia valproátu *in utero* môže mať nežiaduce účinky na duševný a fyzický vývin exponovaných detí. Zdá sa, že riziko neurovývojových porúch (vrátane autizmu) je závislé od dávky, ak sa valproát používa v monoterapii, na základe dostupných údajov však nemožno stanoviť prahovú dávku, pod ktorou riziko nehrozí. Presné gestačné obdobie tohto rizika je nejasné a možnosť rizika v priebehu celej gravidity nemožno vylúčiť. Ak sa valproát podával v polyterapii s inými antiepileptikami počas gravidity, riziko neurovývojových porúch u potomkov sa tiež významne zvýšilo v porovnaní s deťmi z bežnej populácie alebo s tými, ktoré sa narodili neliečeným epileptickým matkám.

Presné gestačné obdobie rizika týchto účinkov nie je isté a nemožno vylúčiť možnosť rizika počas celého tehotenstva.

Ak sa valproát podáva v monoterapii, štúdie u detí predškolského veku vystavených valproátu *in utero* ukazujú, že až 30 – 40 % vykazuje oneskorenie v ranom vývine, ako napr. rozprávanie a neskôr chôdza, znížené intelektuálne schopnosti, slabé jazykové zručnosti (rozprávanie a porozumenie) a problémy s pamäťou.

Intelligenčný 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.

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 štúdií.

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 štúdií.

Dievčatá v detskom veku, 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 4.6). 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.

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 zámeny 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 spermatogéza 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 liekom Orfiril Injektionslösung 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). Kazuistiky ukazujú, že poruchy fertility sú po ukončení liečby reverzibilné.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na začiatku terapie valproátom sodným, pri vyšších dávkach alebo pri kombináciách s inými liekmi, ktoré majú vplyv na centrálny nervový systém, ako aj s alkoholom, sa môžu natoľko zmeniť reakčné schopnosti – nezávisle od základného ochorenia – že schopnosť riadiť vozidlo alebo obsluhovať stroje je znížená. Pre alkohol to platí ešte vo zvýšenej miere.

4.8 Nežiaduce účinky

Medzi nežiaduce účinky, ktoré môžu byť spôsobené užívaním lieku Orfiril Injektionslösung, patria všetky tie, ktoré sú spojené s perorálnymi formami valproátu sodného.

Pri parenterálnom podaní môže dôjsť tiež k pocitu pálenia na mieste injekcie.

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky pre valproát sodný sú gastrointestinálne poruchy, ktoré sa vyskytujú približne u 20 % pacientov. Častým nežiaducim účinkom ($\geq 1\%$ - $<10\%$) je nárast hmotnosti. Prípady ťažkého (dokonca aj smrteľného) poškodenia pečene boli pozorované najmä u detí liečených vysokými dávkami alebo v kombinácii s inými antiepileptikami.

Nežiaduce účinky boli klasifikované v poradí podľa frekvencie spomenutou konvenciou:

veľmi časté ($>1/10$); časté ($>1/100$ až $<1/10$); menej časté ($>1/1000$ až $<1/100$);

zriedkavé ($>1/10\,000$ až $<1/1000$); veľmi zriedkavé ($<1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov), zahŕňajúce jednotlivé hlásenia.

Príloha č.1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č.: 2023/06398-ZIA

Príloha č.1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č.: 2024/02367-ZIA

Príloha č.1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č.: 2024/06247-ZIA

Poruchy krvi a lymfatického systému

Časté: Trombocytopénia, leukopénia.

Menej časté: Krvácanie

Veľmi zriedkavé: Potlačenie funkcie kostnej drene, zníženie koncentrácie fibrinogénu a/alebo koagulačného faktoru VIII, spomalenie sekundárnej fázy agregácie krvných doštičiek, predĺženie času krvácania, lymfocytopénia, neutropénia, pancytopenia, anémia.

Poruchy imunitného systému

Zriedkavé: Lupus erythematosus a vaskulitída

Hlásené boli alergické reakcie (pozri tiež Poruchy kože a podkožného tkaniva).

Poruchy endokrinného systému

Zriedkavé: Hyperandrogenizmus.

Poruchy metabolizmu a výživy

Časté: Hyperamoniémia, vzostup alebo pokles telesnej hmotnosti, zvýšenie alebo zníženie chuti do jedla.

Zriedkavé: Hyperinzulinémia, nízke hladiny inzulínu podobného rastového faktoru viažuceho proteín I, opuchy, hypotermia.

Veľmi zriedkavé: Hlásené boli abnormálne nálezy v testoch funkcie štítnej žľazy. Ich klinická relevancia nie je jasná.

Psychické poruchy

Zriedkavé: Dráždivosť, halucinácie, konfúzia.

Poruchy nervového systému

Časté: Ospalosť, tremor, parestézia.

Menej časté: Prechodná kóma, v niektorých prípadoch spojená so zvýšenou frekvenciou epileptických záchvatov.

Zriedkavé: Bolesti hlavy, hyperaktivita, spasticita, ataxia, stupor, zvýšené slinenie.

Veľmi zriedkavé: Encefalopatia, demencia spojená s cerebrálnou atrofiou, parkinsonovský syndróm (reverzibilný), zhoršenie sluchu, tinnitus.

Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína

Menej časté: Pleurálny výpotok (eozinofilný)

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Veľmi časté: Bolesť, nauzea, vracanie.

Zriedkavé: Hnačky, pankreatitída.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Časté: Zmeny pečeňových testov.

Zriedkavé: Závažné poškodenie pečene*².

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Časté: Prechodná strata vlasov, blednutie vlasov a kučeravenie vlasov.

Zriedkavé: Exantém, multiformný erytém.

Veľmi zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm, Lyellov syndróm.

Neznáme: Hyperpigmentácia

Poruchy obličiek a močových ciest

Veľmi zriedkavé: Fanconiho syndróm, enuréza u detí.

Poruchy reprodukčného systému a prsníkov

Časté: Amenorea.

Vrodené, familiárne a genetické poruchy

Vrodené malformácie a vývinové poruchy (pozri časť 4.4 a časť 4.6).

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Zriedkavé: Zápal na mieste injekcie.

Po nesprávnej intraarteriálnej alebo perivenóznejskej injekcii sa môžu vyskytnúť tkanivové reakcie.

Pri intravenóznom podaní sa môžu vyskytnúť závraty.

V spojení s nárastom hmotnosti alebo hyperandrogenizmom u niektorých žien boli pozorované prípady polycystických ovárií. Príčinná súvislosť medzi valproátom sodným a polycystickými ováriami nie je dokázaná.

*¹Zriedka, krátko po užití lieku obsahujúceho valproát sodný boli pozorované prípady encefalopatie, ktorej patogenéza je nejasná a po vysadení lieku je reverzibilná. V niekoľkých takých prípadoch pritom bola opisovaná zvýšená hladina amoniaku a v prípadoch kombinovanej liečby s fenobarbitalom aj zvýšená hladina fenobarbitalu. V ojedinelých prípadoch, predovšetkým pri vyšších dávkach alebo pri kombináciách s inými antiepileptikami sa môže vyskytnúť chronická encefalopatia s neurologickou symptomatológiou a poruchami vyšších kortikálnych funkcií, ktorých vznik taktiež doteraz nebol uspokojivo objasnený.

*²Zvláštnu pozornosť si vyžadujú nasledovné príznaky poškodenia pečene: zníženie antiepileptického účinku, ktoré sa prejaví zvýšením počtu epileptických záchvatov alebo ich opätovným výskytom, pocit telesnej slabosti, nechutenstvo, nevoľnosť alebo opakované dávenie, bolesti v nadbruší nejasnej etiológie, množiace sa opuchy celého tela alebo jeho častí, ľahostajnosť, poruchy vedomia so zmätenosťou, nepokoj a poruchy pohyblivosti. Vo veľmi zriedkavých prípadoch sa môžu podobné príznaky vyskytnúť aj pri poškodení pankreasu. Podobné príznaky musia byť veľmi pozorne sledované u dojčiat a detí. Ak sú vyššie uvedené príznaky silné alebo pretrvávajúce, potrebné je okrem dôkladného klinického vyšetrenia vykonať príslušné laboratórne vyšetrenia (pozri časť 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní).

Pediatrická populácia

Bezpečnostný profil valproátu u pediatrickej populácie je porovnateľný s dospelými, niektoré vedľajšie reakcie sú však v pediatrickej populácii závažnejšie, prípadne sa pozorujú najmä v tejto populácii. U dojčiat a malých detí, najmä mladších ako 3 roky, existuje osobitné riziko vážneho poškodenia pečene. Malé deti sú tiež vystavené osobitnému riziku pankreatitídy. Tieto riziká sa znižujú so zvyšujúcim sa vekom (pozri časť 4.4). Psychiatrické poruchy, ako sú agresia, agitácia, poruchy pozornosti, abnormálne správanie, psychomotorická hyperaktivita a poruchy učenia sa pozorujú najmä 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

Pri hodnotení každej intoxikácie je potrebné zvážiť aj možnosť viacnásobnej intoxikácie, napr. požitie viacerých liekov so samovraždovým úmyslom.

Valproát sodný v rozmedzí terapeutickej hladiny (50-100 µg/ml) má pomerne nízku toxicitu.

Veľmi zriedka sa stretávame pri akútnych intoxikáciách valproátom sodným u detí a dospelých s vyššou plazmatickou hladinou ako 100 µg/ml. V literatúre bolo popísaných niekoľko prípadov akútneho a chronického predávkovania so smrteľným koncom.

a/ Príznaky predávkovania

Klinický obraz otravy charakterizujú stavy zmätenosti, útlm až komatózny stav, svalová slabosť, hypo až areflexia. V jednotlivých prípadoch bola pozorovaná hypotenzia, mióza, poruchy dýchania a srdcovej činnosti, mozgový edém, metabolická acidóza, hypokalcémia a hypernatriémia.

Vysoká plazmatická hladina môže u detí a dospelých vyvolať abnormálne neurologické prejavy a zmeny správania.

b/ Liečba intoxikácie

Špecifické antidotum nie je známe. Liečba musí pozostávať zo snahy odstrániť liečivo z organizmu a zo zabezpečenia vitálnych funkcií. Ak je to možné, v priebehu 30 min. po užití vyvoláme vracanie alebo vykonáme výplach žalúdka a podáme dávku aktívneho uhlia. Súčasne je nutné neustále sledovanie pacienta.

Podľa potreby môže byť účinná hemodialýza a forsírovaná diuréza. Peritoneálna dialýza je málo účinná.

S účinnosťou hematogénnej perfúzie cez aktívne uhlie, ako aj s kompletnou substitúciou plazmy a transfúziou nie sú dostatočné skúsenosti. Z týchto dôvodov, obzvlášť u detí sa odporúča intenzívna internistická terapia, bez špecifických detoxikačných postupov ale s monitorovaním plazmatickej koncentrácie.

V jednom prípade bolo opísané ako úspešné, intravenózne podanie naloxónu na zlepšenie vedomia.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, deriváty vyšších alifatických kyselín

ATC kód: N03AG01

Valproát sodný je antiepileptikum, ktoré nemá žiadnu štrukturálnu podobnosť s aktívnymi látkami iných antikonvulzív. V experimentálnych a klinických štúdiách preukázal valproát sodný antikonvulzívnu účinnosť. Akceptovaným vysvetlením pre antikonvulzívnu účinnosť je zvýšenie GABA-mediátorovej inhibície cestou presynaptického efektu na GABA metabolizmus a/alebo a priamy postsynaptický efekt na iónové kanály neuronálnych membrán.

Viaciekové transportné proteíny odstraňujú lieky z mozgu a môžu znížiť koncentráciu antiepileptických liekov na mieste pôsobenia. Expresia príliš veľkého počtu týchto viaciekových transportérov môže mať za následok rezistenciu voči lieku, a preto vyvinutie epileptického stavu alebo epilepsie rezistentnej na liečbu. Predklinické a *in vitro* štúdie preukázali, že valproát sodný sa neodstraňuje z mozgu cestou viaciekových transportérov. Preto vytvorenie rezistencie voči liečbe viaciekovými transportermi je pri valproáte sodnom nepravdepodobné.

Kyselina valproová je vo vode veľmi ťažko rozpustná (1:800), valproát sodný je vo vode veľmi ľahko rozpustný (1:0,4).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Pri intravenóznom podaní sa maximálne plazmatické hladiny dosahujú takmer okamžite.

Medzi dávkou a plazmatickou koncentráciou existuje lineárna súvislosť. Stredná terapeutická šírka plazmatickej koncentrácie je udávaná v rozmedzí 50 - 100 µg /ml. Presiahnutie hornej hranice 100 µg/ml zvyšuje nežiaduce účinky až k intoxikácii. Rovnovážny stav plazmatickej hladiny sa dosahuje v priebehu 3 – 4 dní.

V cerebrospinálnom likvore predstavuje koncentrácia valproátu sodného 10 % aktuálnej plazmatickej koncentrácie.

Distribúcia

Distribučný objem je závislý od veku pacienta, spravidla od 0,13 – 0,23 l/kg, u mladistvých 0,13 – 0,19 l/kg.

Valproát sodný je v 90 - 95 % viazaný na bielkoviny plazmy, predovšetkým na albumín. Pri vyššom dávkovaní väzba na bielkoviny klesá. Tiež u starších pacientov ako aj u pacientov s poruchou renálnych a hepatálnych funkcií je väzba na bielkoviny plazmy nižšia. V jednej štúdii bola pozorovaná zvýšená hladina voľnej účinnej látky (8,5 až nad 20 %) u pacientov so signifikantne zníženou funkciou obličiek.

Biotransformácia

Biotransformácia prebieha cez glukuronizáciu ako aj beta-, omega- a omega-1-oxidáciu. Asi 20 % aplikovanej dávky sa vylučuje ako ester-glukuronid močom. Existuje viac ako 20 metabolitov, ktoré sa omega-oxidáciou stávajú hepatotoxickými. Menej ako 5 % aplikovanej dávky valproátu sodného odchádza v nezmenenej forme močom. Hlavným metabolitom je 3-keto-valproová kyselina, ktorá sa v 3-60 % nachádza v moči. Tento metabolit má u myši antikonvulzívny účinok, u ľudí ešte účinok nebol objasnený.

Eliminácia

Plazmatický klírens bol v jednej štúdii u pacientov s epilepsiou 12,7 ml/min; u zdravých sa pohybuje od 5 - 10 ml/min; pri užívaní antiepileptika s pozitívnou enzymatickou indukciou stúpa. Plazmatický polčas je pri monoterapii priemerne medzi 12 - 16 hodinami a ostáva aj pri dlhodobej terapii konštantný.

V kombinácii s inými liekmi (primidón, fenytoín, fenobarbital alebo karbamazepín) klesá polčas na hodnoty medzi 4 a 9 hodinami, v závislosti od enzymatickej indukcie.

Deti vo veku nad 10 rokov a dospelávajúci majú klírens valproátu podobný ako dospelí. U detských 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 je najnižší bezprostredne po narodení. V prehľade vedeckej literatúry sa ukázala značná variabilita polčasu valproátu u dojčiat mladších ako dva mesiace v rozmedzí od 1 do 67 hodín. U detí vo veku 2 až 10 rokov je klírens valproátu o 50 % vyšší ako u dospelých.

U pacientov s poškodením pečene je polčas predĺžený. V prípadoch predávkovania boli pozorované hodnoty polčasu až 30 hodín.

V tehotenstve stúpajú v treťom trimestri hodnoty hepatálneho a renálneho klírnsu so zvýšením distribučného objemu, s možným znížením plazmatickej koncentrácie pri tej istej dávke.

Valproát sodný prechádza cez placentu a dostáva sa do materského mlieka. V rovnovážnom stave je koncentrácia v materskom mlieku približne 10 % plazmatickej koncentrácie.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Štúdie akútnej toxicity u rôznych druhov zvierat nepreukázali zvláštnu citlivosť. V závislosti od druhu zvierat je hodnota LD₅₀ medzi 0,5 – 1,5 g/kg telesnej hmotnosti.

V štúdiách chronickej toxicity pri dávkovaní od 250 mg/kg potkanom a od 90 mg/kg psom sa zistila atrofia testes, degenerácia ductus deferens, insuficiencia spermatogenézy ako aj zmeny na prostate a pľúcach.

Karcinogénny a mutagénny potenciál

Valproát sodný pôsobí teratogénne u myši, potkanov a králikov. Štúdie mutagénneho potenciálu nepreukázali mutagénny účinok. V štúdiách karcinogenity na potkanoch a myšiach bol pri vysokých dávkach pozorovaný zvýšený výskyt subkutánneho fibrosarkómu u potkaních samcov.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

edetán disodný
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Orfiril Injektionslösung sa nesmie podávať intravenózne s inými liekmi a nesmie sa miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Chemická a fyzikálna stabilita počas použitia bola preukázaná počas 3 dní pri teplote 20 – 22 °C. Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas uchovávania počas použitia a podmienky pred použitím je zodpovedný používateľ a čas uchovávania nemá byť dlhší ako 24 hodín pri teplote od 2 do 8 °C, pokiaľ sa nariadenie nevykonalo v kontrolovaných a validovaných antiseptických podmienkach.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajte v mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

5 bezfarebných, priesvitných sklenených ampuliek, obsahujúcich 3 ml alebo 10 ml injekčného roztoku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Orfiril Injektionslösung je pripravený na použitie. Môže sa pomaly injikovať do žily (i.v.) alebo podať v infúzii po zriedení v 0,9 % chloride sodnom alebo v 5 % roztoku glukózy intravenózne.

Zriedenia sa musia vykonať s použitím aseptických techník.

Orfiril Injektionslösung je len na jednorazové použitie.

Pred použitím sa musí zriedený roztok vizuálne skontrolovať. Použitý môže byť len číry roztok bez čiastočiek.

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

Príloha č.1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č.: 2023/06398-ZIA

Príloha č.1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č.: 2024/02367-ZIA

Príloha č.1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č.: 2024/06247-ZIA

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

21/0153/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:: 04. mája 2000

Dátum posledného predĺženia registrácie: 25. januára 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025