

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 150
Orfiril 300
Orfiril 600
mg gastrorezistentné tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Orfiril 150

1 gastrorezistentná tableta obsahuje 150 mg valproátu sodného.

Orfiril 300

1 gastrorezistentná tableta obsahuje 300 mg valproátu sodného.

Orfiril 600

1 gastrorezistentná tableta obsahuje 600 mg valproátu sodného.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Gastrorezistentná tableta

Orfiril 150: Biele až svetložlté, okrúhle, bikonvexné gastrorezistentné tablety s priemerom 8,1-8,5 mm.

Orfiril 300: Biele až svetložlté, okrúhle, bikonvexné gastrorezistentné tablety s priemerom 10,2-10,5 mm.

Orfiril 600: Biele až svetložlté, oválne, bikonvexné gastrorezistentné tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba
 - generalizovaných záchvatov vo forme absencií, myoklonických a tonicko-klonických záchvatov,
 - parciálnych a sekundárne generalizovaných záchvatov.
- Kombinovaná liečba ostatných foriem epileptických záchvatov, napr. parciálnych záchvatov s elementárnou a komplexnou symptomatológiou, ako aj fokálnych záchvatov so sekundárnou generalizáciou, ak tieto formy neodpovedajú na obvyklú antiepileptickú liečbu.
- Liečba manických epizód.

Upozornenie:

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 prínosu liečby a pokiaľ možno v monoterapii.

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

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

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

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

Muži

Odporúča sa, aby liečbu Orfiril long začal a ďalej sledoval špecialista so skúsenosťami s liečbou epilepsie alebo bipolárnej poruchy (pozri časti 4.4 a 4.6).

Dávkovanie:

Epilepsia:

Dávkovanie je individuálne, upravované a kontrolované lekárom, pričom bezzáchvatové obdobie má byť dosiahnuté aj pri minimálnom dávkovaní, obzvlášť v tehotenstve.

Pri liečbe valproátom sodným sa odporúča postupné zvyšovanie dávky až do dosiahnutia optimálnej účinnej dávky. Pri monoterapii predstavuje začiatočná dávka zvyčajne 5 - 10 mg/kg, ktorá sa má po 4 - 7 dňoch zvyšovať asi o 5 mg/kg. Udržiavacie dávky pri dlhodobej liečbe sú nasledovné:

Deti	30 mg valproátu sodného / kg
Dospievajúci	25 mg valproátu sodného / kg
Dospelí a starší pacienti	20 mg valproátu sodného / kg

Celková denná dávka sa môže podávať v 2-4 dávkach.

V niektorých prípadoch môžeme plný účinok pozorovať až po 4-6 týždňoch. Preto denná dávka v tomto období sa nemá príliš rýchle zvyšovať nad stredné hodnoty.

Odporúča sa následná dávkovacia schéma:

	Vek	Telesná hmotnosť cca	Priemerná dávka v mg/deň
Dojčatá	3 – 6 mesiacov	5,5 – 7,5 kg	150 mg
Dojčatá	6 – 12 mesiacov	7,5 – 10 kg	150 – 300 mg
Deti	1 – 3 roky	10 – 15 kg	300 – 450 mg
Deti	3 – 6 rokov	15 – 20 kg	450 – 600 mg
Deti	7 – 12 rokov	20 – 40 kg	600 – 1200 mg
Dospievajúci		40 – 60 kg	600 – 1500 mg
Dospelí		od 60 kg	1200 – 2100 mg

Plazmatická koncentrácia v rovnovážnom stave (stanovená pred podaním prvej dennej dávky) nemá prekročiť 100 µg/ml.

Ak sa nasadzuje valproát sodný v kombinácii, alebo ako substitučná liečba, musí byť dávka predchádzajúceho antiepileptika, najmä ak ide o fenobarbital, okamžite znížená. V prípade, že predchádzajúca medikácia má byť vysadená, treba tak činiť postupne.

Keďže zrýchlenie metabolizmu valproátu sodného inými antiepileptikami (pozri časť 4.5) sa pri vysadení antiepileptika znižuje, je nutné po 4 - 6 týždňoch po vysadení medikácie takým antiepileptikom skontrolovať plazmatickú hladinu valproátu sodného a prípadne zredukovať dennú dávku.

Dĺžka liečby je individuálne rôzna, a je presne stanovená ošetrovujúcim lekárom.

Antiepileptická liečba je v zásade dlhodobá.

O nasadení, dĺžke užívania a ukončení liečby valproátom sodným v každom prípade rozhodne odborný lekár (neuroológ, detský neuroológ). Vo všeobecnosti je možné predpokladať postupné znižovanie dávok a vysadzovanie liečby po 2 – 3 ročnom bezzáchvatovom období.

Liek sa vysadzuje postupným znižovaním dávok v priebehu jedného až dvoch rokov.

Deti môžu dávke na kg telesnej hmotnosti postupne „odrást“, pokiaľ sa im nezhoršuje EEG záznam.

Manické epizódy (dospelí)

Priemerná denná dávka predstavuje 20 mg valproátu sodného/kg telesnej hmotnosti. Individuálna dávka sa riadi klinickým efektom, pričom môže byť dosiahnutá plazmatická hladina medzi 50-100 µg/ml. Maximálna denná dávka vo výške 60 mg/kg telesnej hmotnosti nemá byť prekročená. Denná dávka sa má podávať v 3 rozdelených dávkach.

Spôsob podávania

Gastrorezistentné tablety sa užívajú asi 1 hodinu pred jedlom (ráno nalačno) nerozhryzené, a majú sa zapíť veľkým množstvom tekutiny (približne 1 pohár vody).

4.3 Kontraindikácie

Orfiril 150/300/600 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 pečennou 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).

Liečba epilepsie

- 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).

Liečba bipolárnej poruchy

- počas tehotenstva (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 s enzymatickým deficitom v pečeni a v pankrease
- pacientov s renálnou insuficienciou a hypoproteinémiou.

V zriedkavých prípadoch boli pozorované ťažké poškodenia pečene so smrteľným priebehom. Najčastejšie sa jednalo 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 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. Nárast hodnôt aspartátaminotransferázy (AST) a alanínaminotransferázy (ALT) v sére na trojnásobok, abnormálne predĺženie protrombínového času, stúpanie hodnôt alkalickkej fosfatázy a bilirubínu a zmeny v hodnotách bielkovín môžu byť považované za kritérium prerušenia.

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

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 ošetrojúcim 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 pečenných aminotransferáz. Každé druhé vyšetrenie 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 treba vziať do úvahy aj to, že hodnoty pečenných enzýmov, hlavne na začiatku liečby, môžu byť u niektorých jednotlivcov prechodne zvýšené nezávisle od poruchy pečenných funkcií.

Valproát sodný nemá potenciál závislosti.

Liečba liekom Orfiril 150/300/600 môže viesť k zvýšeniu plazmatickej hladiny amoniaku (hyperamoniémia). Preto pri výskyte symptómov ako apatia, spavosť, dávenie, 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 150/300/600.

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 erythematodes 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 trombocytopénia. Preto pacienti s neočakávaným krvácaním slizníc alebo zvýšenou tendenciou tvorby hematómov sa majú podrobiť nasledujúcim vyšetreniam:

Osobitná pozornosť je potrebná, ak je tromboplastínový čas podstatne predĺžený pri súasných iných zmenách laboratórných parametrov, ako pokles fibrinogénu a faktorov zrážavosti krvi (najmä faktor VIII) alebo stúpanie bilirubínu alebo pečenných 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 znížiť dávku.

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené suicidálne myšlienky a správanie. Metaanalýza randomizovaných placebom kontrolovaných štúdií antiepileptikami ukázala malé zvýšenie rizika suicidálnych myšlienok a správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika valproátu sodného

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

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).

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

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 150/300/600 je kontraindikovaný v nasledovných situáciách:

Liečba epilepsie

- 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).

Liečba bipolárnej poruchy

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

Podmienky Programu prevencie tehotenstva:

Ošetrojúci lekár sa musí uistiť, že

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

- pacientka rozumie nutnosti absolvovať tehotenský test pred začatím liečby a podľa potreby počas liečby.
- pacientka absolvovala poradenstvo o metódach antikoncepcie a je schopná dodržiavať pokyny zabezpečujúce účinnú antikoncepciu (ďalšie informácie nájdete v podsekcii Antikoncepcia tohto upozornenia v rámci), bez prerušenia počas celého trvania liečby valproátom.
- pacientka rozumie potrebe pravidelného (minimálne raz ročne) prehodnocovania liečby špecialistom so skúsenosťami s liečbou epilepsie alebo bipolárnej poruchy.
- 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 rodičia/opatrovníci 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 predstavil 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 pacientkám 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). Lekár má 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.

Pokiaľ žena s bipolárnou poruchou plánuje otehotnieť, musí sa poradiť so špecialistom so skúsenosťami s liečbou bipolárnej poruchy a liečba valproátom má byť prerušená a podľa potreby nahradená alternatívnou liečbou v období pred počatím a pred vysadením antikoncepcie.

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 varovanie 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 alebo bipolárnej poruchy.

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.

Poznámka:

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

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 môže byť zvýšená 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

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).

Liečba bipolárnej poruchy

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

Riziko spojené s expozíciou valproátu počas tehotenstva

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

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

Vrodené malformácie pri expozícii in utero

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

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

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

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

Poruchy vývoja nervového systému pri expozícii in utero

Údaje naznačujú, že expozícia valproátu *in utero* môže mať nežiaduce účinky na duševný a fyzický vývin exponovaných detí. Zdá sa, že riziko 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.

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

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.

Pokiaľ žena s bipolárnou poruchou plánuje otehotnieť, musí sa poradiť so špecialistom so skúsenosťami s liečbou bipolárnej poruchy a liečba valproátom má byť prerušená a podľa potreby nahradená alternatívnou liečbou v období pred počatím a pred vysadením antikoncepcie.

Tehotné ženy

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

Ak pacientka užíva 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 afibrinogémia, 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 fibronogénu 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 kĺmenia).

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

Retrospektívna observačná štúdia v 3 severských krajinách naznačuje zvýšené riziko porúch vývoja nervového systému (neuro-developmental disorders, NDD) u detí (vo veku od 0 do 11 rokov) narodených mužom liečeným valproátom v monoterapii v období 3 mesiacov pred splodením dieťaťa v porovnaní s deťmi, ktoré sa narodili mužom liečeným lamotrigínom alebo levetiracetamom v monoterapii, so súhrnným upraveným pomerom rizika (hazard ratio, HR) 1,50 (95 % CI: 1,09-2,07). Upravené kumulatívne riziko NDD sa pohybovalo v rozmedzí 4,0 % až 5,6 % v skupine s valproátom oproti 2,3 % až 3,2 % v skupine tvorenej monoterapiou lamotrigínom/levetiracetamom. Štúdia nebola dostatočne veľká na preskúmanie súvislostí so špecifickými podtypmi NDD a obmedzenia štúdie zahŕňali možné zámery indikácií a rozdiely v čase následného sledovania medzi skupinami exponovanými liekom. Priemerný čas následného sledovania detí v skupine s valproátom sa pohyboval v rozmedzí 5,0 a 9,2 rokov v porovnaní so 4,8 a 6,6 rokmi u detí v skupine s lamotrigínom/levetiracetamom. Celkovo je možné zvýšené riziko NDD u detí otcov liečených valproátom 3 mesiace pred splodením dieťaťa, no príčinná súvislosť úlohy valproátu nie je potvrdená. Okrem toho štúdia nehodnotila riziko NDD u detí narodených mužom, ktorí ukončili užívanie valproátu na obdobie dlhšie ako 3 mesiace pred splodením dieťaťa (t. j. bola umožnená nová spermatogenéza bez expozície valproátu).

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

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

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 150/300/600 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 viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje je znížená. Pre alkohol to platí ešte vo zvýšenej miere.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky pre valproát sodný sú gastrointestinálne poruchy, ktoré sa vyskytujú približne u 20 % pacientov. Častým nežiaducim účinkom je nárast hmotnosti ($\geq 1\%$ - $<10\%$). 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.

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 rastovému faktoru viažucemu 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*¹, 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.

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 kože a podkožného tkaniva

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

Neznáme: Hyperpigmentácia

Zriedkavé: Exantém, multiformný erytém.

Veľmi zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm, Lyellov syndróm.

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).

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 ojedinělých případoch, 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 dávnenie, 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.

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.

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. Súbežne 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 metabolismus 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 sa neodstraňuje z mozgu cestou viaciekových transportérov. Preto vytvorenie rezistencie voči liečbe viaciekovými transportérmi je pri valproáte 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

Po perorálnej aplikácii sa kyselina valproová a jej nátriiová soľ z GIT rýchlo a skoro úplne absorbujú. Maximálna plazmatická koncentrácia závisí od liekovej formy: u enterosolventných prípravkov sa

dosiahne v priebehu 1 - 4 hodín. 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 kyseliny valproovej 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 u monoterapie 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 dospievajúci 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 klírensu 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.

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

Karcinogénny a mutagénny potenciál

Valproát sodný pôsobí teratogénne u myší, 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

kalcium-behenát
mikrokryštalická celulóza
hydrolyzovaná želatína
makrogol 6000
disperzia metakrylátového kopolyméru L 30 %
oxid kremičitý, koloidný bezvodý
mastenec
oxid titaničitý (E171)
triacetín
laurylsíran sodný
polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

60 mesiacov

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale.
Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Druh obalu:

50x150 mg a 50x300 mg: liekovka z bezfarebného skla, uzavretá plastovým uzáverom z polyetylénu bielej farby.

100x150 mg, 100x300 mg a 50x600 mg: plastový obal z polypropylénu bielej farby, uzavretý plastovým uzáverom z polyetylénu bielej farby.

100x150 mg, 100x300 mg a 100x600 mg: plastový obal z polyetylénu bielej farby, uzavretý plastovým uzáverom z polypropylénu bielej farby.

Veľkosť balenia:

Orfiril 150: Balenie obsahujúce 50 a 100 gastrorezistentných tabliet

Orfiril 300: Balenie obsahujúce 50 a 100 gastrorezistentných tabliet

Orfiril 600: Balenie obsahujúce 50 a 100 gastrorezistentných tabliet

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky.

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Orfiril 150: 21/0142/92-S

Orfiril 300: 21/0197/20-S

Orfiril 600: 21/0198/20-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: Orfiril 150: 7. júla 1992

Orfiril 300: 7. júla 1992

Orfiril 600: 7. júla 1992

Dátum posledného predĺženia registrácie: Orfiril 150: 31. januára 2007

Orfiril 300: 31. januára 2007

Orfiril 600: 31. januára 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

09/2025