

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

## 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 long 150 mg  
Orfiril long 300 mg  
Orfiril long 500 mg  
Orfiril long 1000 mg

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Orfiril long 150 mg: 1 kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 150 mg valproátu sodného  
Orfiril long 300 mg: 1 kapsula s predĺženým uvoľňovaním obsahuje 300 mg valproátu sodného  
Orfiril long 500 mg: 1 vrecko obsahuje 500 mg valproátu sodného  
Orfiril long 1 000 mg: 1 vrecko obsahuje 1 000 mg valproátu sodného

#### Pomocné látky so známym účinkom:

Orfiril long 150 mg: obsahuje menej ako 1 mmol (23 mg) sodíka v kapsule.  
Orfiril long 300 mg: obsahuje 1,8 mmol (41,4 mg) sodíka v kapsule.  
Orfiril long 500 mg: obsahuje 3 mmol (69,0 mg) sodíka vo vrecku.  
Orfiril long 1 000 mg: obsahuje 6 mmol (137,9 mg) sodíka vo vrecku.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Orfiril long 150 mg a Orfiril long 300 mg: kapsuly s predĺženým uvoľňovaním  
Kapsuly obsahujú biele až takmer biele minitablety s predĺženým uvoľňovaním (priemer: približne 2 mm)  
Orfiril long 150 mg: kapsuly s priehľadným bezfarebným telom a priehľadným modrým viečkom  
Orfiril long 300 mg: kapsuly s priehľadným bezfarebným telom a priehľadným zeleným viečkom  
  
Orfiril long 500 mg a Orfiril long 1 000 mg: tablety s predĺženým uvoľňovaním (minitablety s predĺženým uvoľňovaním vo vrecku určené na jednorazové použitie)  
Vrecká obsahujú biele až takmer biele minitablety s predĺženým uvoľňovaním (priemer: približne 2 mm)

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

- Liečba
  - generalizovaných záchvatov vo forme absencií, myoklonických a tonicko-klonických záchvatov,

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

- 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 manickej epizódy u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou, u ktorých je liečba lítiom kontraindikovaná alebo nie je tolerovaná. U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu akútnej mánie valproátom, sa môže zväziť pokračovanie liečby po manickej epizóde.

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

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

### Liečba epilepsie

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

### Začiatková fáza liečby liekom Orfiril long (perorálne podávanie)

- U pacientov, ktorí neužívajú iné antiepileptiká, sa dávka zvyšuje postupne v 2 - 3 dňových intervaloch tak, aby sa optimálna dávka dosiahla počas 1 týždňa.
- U pacientov, ktorí užívajú iné antiepileptiká, má byť náhrada liekom Orfiril long postupná, optimálna dávka sa dosahuje počas 2 týždňov a predchádzajúci liek sa postupne obmedzuje až sa vysadí.
- Ak je nevyhnutná kombinácia s inými antiepileptikami, má sa uskutočniť postupne (pozri časť 4.5)

### Dávkovanie

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

### *U dospelých*

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

### *Pediatriká populácia*

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

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

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

## Manické epizódy u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou

### *U dospelých*

Dennú dávku musí individuálne stanoviť a kontrolovať ošetrojúci lekár.

Úvodná odporúčaná denná dávka je 750 mg. Ďalej sa v klinických štúdiách ukázalo, že z hľadiska bezpečnostného profilu je akceptovateľná aj úvodná dávka 20 mg valproátu/kg telesnej hmotnosti.

Formy s predĺženým uvoľňovaním sa môžu podávať jedenkrát alebo dvakrát denne.

Dávka sa má zvyšovať tak rýchlo ako je to možné, aby sa dosiahli najnižšie terapeutické dávky s požadovaným klinickým účinkom. Denná dávka sa musí upraviť podľa klinickej odpovede, aby sa stanovila najnižšia účinná dávka individuálne pre každého pacienta.

Priemerná denná dávka sa pohybuje obvykle v rozsahu medzi 1 000 a 2 000 mg valproátu. Pacienti užívajúci denné dávky vyššie ako 45 mg/kg/deň telesnej hmotnosti musia byť dôkladne monitorovaní. Pokračovanie liečby manických epizód v bipolárnej afektívnej poruche sa musí upraviť individuálne, s použitím najnižšej účinnej dávky.

### *Pediatrická populácia*

Bezpečnosť a účinnosť Orfirilu long na liečbu manických epizód bipolárnej afektívnej poruchy u pacientov vo veku do 18 rokov nebola stanovená.

### Dievčatá v detskom veku a ženy vo fertílno m 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 fertílno m 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).

### Pacienti s poruchou funkcie obličiek

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

### Spôsob podávania

Denná dávka sa má podať v 1-2 jednotlivých dávkach.

Kapsuly Orfiril long sa môžu prehltnúť celé, a majú sa zapíť dostatočným množstvom tekutiny. Kapsuly sa môžu otvoriť, a ich obsah sa môže podať zamiešaním do mäkkého jedla. Tento spôsob užívania je obzvlášť vhodný u pacientov s ťažkosťami s prehĺtaním, napr. u detí.

Minitablety s predĺženým uvoľňovaním Orfiril long sa prehlávajú s tekutinou (napr. minerálnou vodou) alebo sa môžu zamiešať do mäkkého jedla, ako je napr. jogurt alebo puding. Tento spôsob užívania je obzvlášť vhodný u pacientov s ťažkosťami s prehĺtaním (napr. dojčatá).

Vo všetkých týchto prípadoch sa liek nesmie rozhrýzť, lebo môže dôjsť k zhoršeniu účinku predĺženého uvoľňovania.

### 4.3 Kontraindikácie

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

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### **Program prevencie tehotenstva**

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

Orfiril long je kontraindikovaný v nasledovných situáciách:

#### Liečba epilepsie

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

#### 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 svojim 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 svojim 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 fertílno-m veku bez negatívneho výsledku tehotenského testu (tehotenský test z krvnej plazmy), potvrdeného zdravotníkom, aby sa vylúčilo neúmyselné použitie počas tehotenstva.

#### Antikoncepcia

Ženy vo fertílno-m 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 vnútro-maternicové 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 do 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.

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 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.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

## Použitie u pacientov mužského pohlavia

Retrospektívna observačná štúdia naznačuje zvýšené riziko porúch vývoja nervového systému (neurodevelopmental 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 a  
j 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.

## Porucha funkcie pečene:

### Podmienky vzniku:

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

Po dosiahnutí veku 3 rokov sa incidencia výrazne znižuje a s vekom postupne klesá. Vo viacerých prípadoch sa poškodenie pečene môže vyskytnúť počas prvých 6 mesiacov liečby.

### Klinické príznaky:

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

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

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

### Diagnostika:

Pred začatím liečby a potom periodicky počas prvých šiestich mesiacov liečby sa majú vyšetrovať pečeňové testy. Najdôležitejšie vyšetrenie spomedzi vyšetrení monitorujúcich syntézu proteínov je protrombínový čas. Ak je protrombínový čas výrazne nízky súčasne s inými biologickými parametrami (výrazné zníženie fibrinogénu a koagulačných faktorov, zvýšenie hladiny bilirubínu a

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

transamináz), musí sa terapia Orfirilom long prerušiť. Prerušenie je potrebné aj v prípade užívania salicylátov, keďže tieto sú metabolizované rovnakým spôsobom.

### Pankreatitída

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

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

### Suicidálne myšlienky a správanie

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 nevyklučujú možnosť zvýšeného rizika u valproátu. 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.

### 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  $\gamma$  (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 súčasťou klinickou praxou sa musí vykonať testovanie mutácie POLG na diagnostické vyhodnotenie takýchto porúch (pozri časť 4.3).

### Zhoršenie záchvatov

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

### Opatrenia pri používaní

#### *Závažné poškodenie pečene*

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



Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

### Krvné testy

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

### Pacienti so systémovým lupus erythematosus

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

### Závažné kožné nežiaduce reakcie a angioedém

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

### Poruchy cyklu močoviny a riziko hyperamonémie

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

### Pacienti s rizikom hypokarnitinémie

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

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

Pacienti so systémovým primárnym deficitom karnitínu a korigovanou hypokarnitinémiou sa môžu liečiť valproátom len vtedy, ak prínosy liečby valproátom u týchto pacientov prevážia riziká a neexistuje žiadna terapeutická alternatíva. U týchto pacientov sa má monitorovať karnitín. Pacienti s deficitom karnitínpalmitoyltransferázy (carnitine palmitoyltransferase, CPT) typu II majú byť upozornení na vyššie riziko rabdomyolýzy pri užívaní valproátu. U týchto pacientov sa má zvážiť suplementácia karnitínu.

Pozri tiež časti 4.5, 4.8 a 4.9.

### Karbapenémy

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

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

### Zvýšenie telesnej hmotnosti

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

### Deficit karnitín-palmitoyl-transferázy (CPT) typu II

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

### Alkohol

Počas liečby valproátom sa neodporúča konzumovať alkohol.

### Pediatrická populácia

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

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

### Renálna insuficiencia

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

### Obsah sodíka

Orfiril long 300 mg: Tento liek obsahuje 41,4 mg sodíka v kapsule, čo zodpovedá 2 %

WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Orfiril long 500 mg: Tento liek obsahuje 69,0 mg sodíka vo vrecku, čo zodpovedá 3,5 %

WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Orfiril long 1000 mg: Tento liek obsahuje 137,9 mg sodíka vo vrecku, čo zodpovedá 7 %

WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

### Účinok valproátu na iné lieky

#### Neuroleptiká, MAO inhibitory, antidepresíva a benzodiazepíny

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

#### Lítium

Orfiril long nemá žiadny účinok na hladinu lítia v sére.

#### Fenobarbital

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

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

### Primidón

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

### Fenytoín

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

### Karbamazepín

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

### Lamotrigín

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

### Zidovudín

Valproát môže zvýšiť hladinu zidovudínu v plazme až na toxickú.

### Felbamát

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

### Olanzapín

Kyselina valproová môže znížiť plazmatickú koncentráciu olanzapínu.

### Rufinamid

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

### Propofol

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

### Nimodipín

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

## Účinky iných liekov na valproát

### Antiepileptiká

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

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

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

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

#### Meflochín

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

#### Látky silne sa viažuce na bielkoviny

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

#### Vitamín K dependentné antikoagulanty

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

#### Cimetidín alebo erytromycín

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

#### Karbapenémy

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

#### Rifampicín

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

#### Inhibitory proteázy

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

#### Cholestyramín

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

#### Lieky obsahujúce estrogén, vrátane hormonálnej antikoncepcie obsahujúcej estrogén

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

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

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

### Metamizol

Metamizol môže pri súbežnom podávaní znižovať hladiny valproátu v sére, čo môže mať za následok potenciálne zníženie klinickej účinnosti valproátu. Predpisujúci lekári majú monitorovať klinickú odpoveď (kontrola záchvatov alebo kontrola nálady) a podľa potreby zvážiť monitorovanie hladín valproátu v sére.

### Metotrexát

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

### Ďalšie interakcie

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

### Riziko poškodenia pečene

U detí vo veku do 3 rokov sa má vyhnúť súbežnému užívaniu salicylátov z dôvodu rizika intoxikácie pečene (pozri časť 4.4). Súbežné užívanie valproátu a viacerých antikonvulzív zvyšuje riziko poškodenia pečene, predovšetkým u malých detí (pozri časť 4.4). Súbežné užívanie s kanabidiolom zvyšuje hladiny transamináz. V klinických štúdiách s pacientmi všetkých vekových skupín, ktorí súbežne užívali kanabidiol v dávkach 10 až 25 mg/kg a valproát, sa u 19 % pacientov hlásilo zvýšenie ALT (alanínaminotransferáza) o viac ako trojnásobok hornej hranice normy. Pri súbežnom užívaní valproátu s inými antikonvulzívami s potenciálnou hepatotoxicitou vrátane kanabidiolu, sa má náležite monitorovať pečeň a v prípade významných anomálií parametrov pečene sa majú zvážiť zníženia dávky alebo prerušenie liečby (pozri časť 4.4).

### Lieky konjugované pivolátom

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

### Klozapín

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

### Kvetiapín

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

## **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

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

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

## Gravidita a ženy vo fertilnom veku

### *Produkty obsahujúce estrogén*

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

## Teratogenita a vývojové účinky pri expozícii *in utero*

### Liečba epilepsie

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

### 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 asi 11 % detí matiek s epilepsiou, ktoré užívali v priebehu gravidity valproát samotný, majú závažné vrodené poruchy. Jedná sa o vyššie riziko závažných malformácií ako je v bežnej populácii (2-3 %).

Riziko závažných vrodených malformácií u detí po expozícii kombinovanej liečbe antiepileptikami s obsahom valproátu *in utero* je vyššie ako pri kombinovanej liečbe antiepileptikami bez obsahu valproátu. Pri monoterapii valproátom je toto riziko závislé od dávky a dostupné údaje naznačujú, že pri kombinovanej liečbe valproátom je toto riziko podobne závislé od dávky. Nie je však 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.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

### *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 neurovývinových 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 kombinovanej liečbe s inými antiepileptikami počas gravidity, riziko neurovývinových porúch u potomkov sa tiež významne zvýšilo v porovnaní s deťmi z bežnej populácie alebo s tými, ktoré sa narodili neliečeným matkám s epilepsiou. Presné gestačné obdobie, keď je riziko týchto účinkov zvýšené, nie je presne známe 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 štúdiu.

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

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

#### Pokiaľ žena plánuje tehotenstvo

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

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.

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

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

- Použiť najnižšiu účinnú dávku a rozdeliť dennú dávku valproátu na niekoľko menších dávok užitých v priebehu celého dňa. Použitie formy s predĺženým uvoľňovaním môže byť vhodnejšie ako iné liekové formy, aby sa zabránilo vysokým hodnotám plazmatickej koncentrácie.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

- Dopĺňanie folátov pred graviditou môže znížiť riziko porúch neurálnej trubice, ktoré sa môžu vyskytnúť u všetkých gravidít. Avšak dostupné údaje nepotvrdzujú, že foláty bránia výskytu vrodených porúch alebo malformácií spôsobených podávaním valproátu v priebehu gravidity.
- Zaviesť špecializované prenatálne sledovanie za účelom zistenia možného výskytu porúch neurálnej trubice alebo iných malformácií.

### Tehotné ženy

Valproát je kontraindikovaný na liečbu 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 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 zistil 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 odlišiť 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 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).



Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

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. Štúdiá 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 štúdiá 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 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 Orfirilom long sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa oproti prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

U žien užívajúcich valproát boli hlásené amenorea, polycystické vaječníky a zvýšené hladiny testosterónu (pozri časť 4.8). Podávanie valproátu môže taktiež narušiť fertilitu mužov (pozri časť 4.8). Poruchy fertility sú v niektorých prípadoch reverzibilné minimálne 3 mesiace po ukončení liečby. Obmedzený počet prípadov naznačuje, že výrazné zníženie dávky môže zlepšiť plodnosť. V niektorých iných prípadoch však reverzibilita neplodnosti u mužov nebola známa.

## **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

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

## **4.8 Nežiaduce účinky**

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

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

#### Vrodené, familiárne a genetické poruchy:

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

#### Poruchy pečene a žľazových ciest:

*Časté:* poškodenie pečene (pozri časť 4.4).

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu:

*Veľmi časté:* nauzea.

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

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

#### Poruchy metabolizmu a výživy:

*Časté:* hyponatriémia, zvýšenie telesnej hmotnosti\*.

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

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

\* Môžu sa objaviť prípady izolovanej a stredne ťažkej hyperamoniémie bez zmeny funkcie pečene, čo nemôže byť dôvodom na prerušenie liečby. Vyskytla sa tiež hyperamoniémia združená s neurologickými symptómami.

V takýchto prípadoch sú potrebné ďalšie vyšetrenia (pozri časť 4.3 a 4.4 Poruchy cyklu močoviny a riziko hyperamoniémie a Pacienti s rizikom hypokarnitinémie).

*Neznáme:* hypokarnitinémia (pozri časti 4.3 a 4.4).

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

*Zriedkavé:* myelodysplastický syndróm.

#### Poruchy nervového systému:

*Veľmi časté:* tremor.

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

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

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

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

#### Poruchy krvi a lymfatického systému:

*Časté:* anémia, trombocytopénia.

*Menej časté:* pancytopénia, leukopénia.

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

#### Laboratórne a funkčné vyšetrenia:

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

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

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

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva:

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

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

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

*Neznáme:* hyperpigmentácia

#### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva:

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

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

#### Poruchy endokrinného systému:

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

*Zriedkavé:* hypotyreóza (pozri časť 4.6).

#### Poruchy reprodukčného systému a prsníkov:

*Časté:* dysmenorea.

*Menej časté:* amenorea.

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

#### Poruchy ciev:

*Časté:* hemorágia (pozri časti 4.4 a 4.6).

*Menej časté:* vaskulitída.

#### Poruchy ucha a labyrintu:

*Časté:* hluchota.

#### Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína:

*Menej časté:* pleurálny výpotok (eozinofilný).

#### Poruchy obličiek a močových ciest:

*Časté:* inkontinencia moču.

*Menej časté:* zlyhanie obličiek.

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

*Neznáme:* zhoršenie funkcie obličiek

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania:

*Menej časté:* hypotermia, nezávažný periférny edém.

#### Psychické poruchy:

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

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

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

\* Tieto nežiaduce účinky sú pozorované najmä u detskej populácie.

#### 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**

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

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

#### Liečba predávkovania

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

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

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

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptiká, deriváty vyšších alifatických kyselín.  
ATC kód: N03AG01

Valproát pôsobí najmä na centrálny nervový systém.

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

Orfiril long účinkuje pri rôznych typoch epilepsie u ľudí.

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

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

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

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

Prechod placentou (pozri časť 4.6)

Valproát prechádza cez placentárnu bariéru u zvierat a u ľudí

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

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

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

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

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

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

Biologický polčas je cca 8 až 20 hodín.

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.

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

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

### *Vlastnosti Orfiril long*

V porovnaní s filmom obalenými tabletami je Orfiril long ako forma s predĺženým uvoľňovaním charakterizovaná pri ekvivalentných dávkach:

- elimináciou obdobia latencie po podaní
- predĺženou absorpciou
- podobnou biologickou dostupnosťou
- koncentrácia celkovej a voľnej formy ( $C_{max}$ ) je nižšia (zníženie  $C_{max}$  o približne 25 %, ale hladina je relatívne stabilná v rozmedzí od 4 do 14 hodín po podaní).

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

V súvislosti s tým, koncentrácie kyseliny valproovej sú homogénne distribuované počas 24 hodín. Pri dávkovaní dvakrát denne je výchylka kolísania koncentrácií polovičná.  
- výraznejšia lineárna závislosť dávky a plazmatickej koncentrácie (celkovej a voľnej).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

#### *Karcinogenita a mutagenita*

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

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

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

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

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

#### *Reprodukčná toxicita*

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

Po *in utero* expozícii boli hlásené poruchy správania u prvej generácie potomstva myši a potkanov. Po akútnej *in utero* expozícii prvej generácie teratogénnym dávkam valproátu boli taktiež pozorované niektoré zmeny správania v 2. generácii, a tieto boli menej výrazné v 3. generácii myši. Základný mechanizmus a klinický význam týchto zistení nie sú známe.

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

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

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

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

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

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

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

stearát vápenatý,  
koloidný metylovaný oxid kremičitý,  
amónio-metakrylátový kopolymér typ B,  
etylcelulóza,  
dibutylester sebakovej kyseliny,  
kyselina olejová,  
kyselina sorbová,  
hydroxid sodný

Navyše u:

*Orfiril long 150 mg:*

želatína,  
indigokarmín (E132)

*Orfiril long 300 mg:*

želatína,  
indigokarmín (E132),  
chinolínová žltá (E104)

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

*Orfiril long 150 mg a Orfiril long 300 mg:*  
2 roky

*Orfiril long 500 mg a Orfiril long 1 000 mg:*  
3 roky

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

*Orfiril long 150 mg a Orfiril long 300 mg:*  
Uchovávajú sa pri teplote do 25 °C.

*Orfiril long 500 mg a Orfiril long 1 000 mg:*  
Uchovávajú sa pri teplote do 30 °C.  
Uchovávajú sa v pôvodnom obale.  
Obal udržiavajte dôkladne uzatvorený.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

## 6.5 Druh obalu a obsah balenia

*Orfiril long 150 mg a Orfiril long 300 mg*: plastový obal z polyetylénu bielej farby, uzavretý plastovým uzáverom z polypropylénu bielej farby, vysušovadlo, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 50, 100 alebo 200 kapsúl s predĺženým uvoľňovaním

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

*Orfiril long 500 mg a Orfiril long 1 000 mg*: vrečko (papier/Al/PE) s obsahom minitabliet, papierová škatuľka, písomná informácia pre používateľa.

Veľkosť balenia: 50, 100 alebo 200 vreciek s obsahom tabliet s predĺženým uvoľňovaním (minitablety s predĺženým uvoľňovaním vo vrecku určené na jednorazové použitie)

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## 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 REGISTRÁCI

Desitin Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jäger 214  
22335 Hamburg  
Nemecko

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

Orfiril long 150 mg: 21/0298/00-S  
Orfiril long 300 mg: 21/0299/00-S  
Orfiril long 500 mg: 21/0076/01-S  
Orfiril long 1 000 mg: 21/0077/01-S

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

*Orfiril long 150 mg*  
Dátum prvej registrácie: 13. septembra 2000  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. decembra 2008

*Orfiril long 300 mg*  
Dátum prvej registrácie: 13. septembra 2000  
Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. decembra 2008



Schválený text k rozhodnutiu o zmene v registrácii, ev.č. 2023/00553-ZME  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/05632-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2023/06398-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/02367-Z1A  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/05853-Z1B  
Príloha č. 1 potvrdenia prijatia oznámenia o zmene, ev.č. 2024/06247-Z1A

*Orfiril long 500 mg:*

Dátum prvej registrácie: 9. februára 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. decembra 2008

*Orfiril long 1 000 mg:*

Dátum prvej registrácie: 9. februára 2001

Dátum posledného predĺženia registrácie: 17. decembra 2008

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

09/2025