

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Orfiril long 150 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním  
Orfiril long 300 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním  
Orfiril long 500 mg granule s prodlouženým uvolňováním v sáčku  
Orfiril long 1000 mg granule s prodlouženým uvolňováním v sáčku

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

#### *Léčivá látka*

Jedna tvrdá tobolka s prodlouženým uvolňováním obsahuje natrii valproas 150 mg nebo 300 mg.  
Jeden sáček s granulami s prodlouženým uvolňováním obsahuje natrii valproas 500 mg nebo 1000 mg.

#### Pomocná látka se známým účinkem:

Orfiril long 300 mg obsahuje 1,8 mmol (41,4 mg) sodíku v jedné tobolce.  
Orfiril long 500 mg obsahuje 3 mmol (69,0 mg) sodíku v jedné dávce (v sáčku).  
Orfiril long 1000 mg obsahuje 6 mmol (137,9 mg) sodíku v jedné dávce (v sáčku).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Orfiril long 150 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním: bílé nebo téměř bílé kulaté granule s prodlouženým uvolňováním v tvrdé želatinové tobolce (horní část tobolky je průsvitná světle modrá, spodní část je průsvitná bezbarvá).

Orfiril long 300 mg tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním: bílé nebo téměř bílé kulaté granule s prodlouženým uvolňováním v tvrdé želatinové tobolce (horní část tobolky je průsvitná zelená, spodní část je průsvitná bezbarvá).

Orfiril long 500 mg granule s prodlouženým uvolňováním v sáčku: bílé nebo téměř bílé kulaté granule s prodlouženým uvolňováním v sáčku.

Orfiril long 1000 mg granule s prodlouženým uvolňováním v sáčku: bílé nebo téměř bílé kulaté granule s prodlouženým uvolňováním v sáčku.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

- léčba epilepsie, zvláště u následujících typů záchvatů:
  - generalizované záchvaty (absence, myoklonické a tonicko-klonické záchvaty)
  - parciální záchvaty a sekundárně generalizované záchvaty v kombinaci k léčbě dalších forem záchvatů, jako jsou parciální záchvaty se simplexní a komplexní symptomatologií, parciální záchvaty se sekundární generalizací, pokud tyto záchvaty nereagují na jinou antiepileptickou léčbu.

- léčba manické epizody dospělých pacientů s bipolární poruchou, u nichž není léčba lithiem tolerována nebo je kontraindikována. Pokračování léčby po manické epizodě lze zvážit u pacientů s akutní mánií, kteří odpovídali na léčbu valproátem.

#### Děti:

U malých dětí (do 2 let) je natrium-valproát lékem první volby jen ve výjimečných případech a lze jej nasadit jen po přísném zvážení nezbytnosti a všech rizik léčby, pokud možno jako monoterapii.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

### Dávkování

#### Dívky a ženy ve fertilním věku

Léčba valproátem musí být zahájena a sledována specialistou se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy. Valproát se má používat k léčbě dívek a žen ve fertilním věku pouze tehdy, pokud jiná léčba není účinná nebo není tolerována.

Valproát se předepisuje a vydává v souladu s programem prevence početí pro přípravky obsahující valproát (body 4.3 a 4.4).

Při pravidelném vyhodnocování výsledků léčby je nutné pečlivě zvážit přínosy a rizika.

Valproát se má přednostně předepisovat jako monoterapie a v nejnižší účinné dávce, pokud možno ve formě s prodlouženým uvolňováním. Denní dávka se má rozdělit do nejméně dvou dílčích dávek (viz bod 4.6).

#### Muži

Doporučuje se, aby léčba přípravkem Orfiril long byla zahájena a sledována specialistou se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy (viz body 4.4 a 4.6).

#### Léčba epilepsie:

Dávkování určí lékař vždy individuálně a stanoví nejnižší ještě účinnou dávku. Doporučuje se pozvolné postupné zvyšování dávky až k dosažení optimálně účinné dávky. Při monoterapii je iniciální dávka natrium-valproátu zpravidla 5–10 mg/kg tělesné hmotnosti, která se vždy po 4–7 dnech zvyšuje o cca 5 mg/kg tělesné hmotnosti.

Střední udržovací denní dávka při dlouhodobé terapii činí průměrně: u dětí 30 mg/kg tělesné hmotnosti, u dospívajících 25 mg/kg tělesné hmotnosti, u dospělých a starších pacientů 20 mg/kg tělesné hmotnosti. Denní dávku lze rozdělit na 2 jednotlivé dávky.

Nástup plného účinku lze v některých případech očekávat až po 4–6 týdnech podávání, proto se nemá denní dávka příliš rychle zvyšovat nad průměrné doporučené hodnoty.

Lze doporučit následující dávkovací schéma:

	věk	těles. hmotnost	průměrná denní dávka
děti	3–6 let	15–20 kg	450–600 mg
	6–14 let	20–40 kg	600–1200 mg
dospívající		40–60 kg	600–1500 mg
dospělí		nad 60 kg	1200–2100 mg

K postupnému zvyšování dávky a k přesnému nastavení udržovací dávky je přípravek Orfiril k dispozici v lékových formách s různým obsahem léčivé látky; enterosolventní tablety s 300 resp. 600 mg, tvrdé tobolky s prodlouženým uvolňováním se 150, resp. 300 mg a granule s prodlouženým uvolňováním v sáčcích s 500 a 1000 mg.

Po dosažení rovnovážného stavu (stanoveného po několika prvních dnech podávání) nepřekračovat plazmatickou koncentraci 100 µg/ml.

Pokud se valproát užívá v kombinované léčbě s jinými antiepileptiky, nebo pokud je jím substituována předchozí antiepileptická terapie, je nutno dávku předchozích antiepileptik snížit, zvláště fenobarbitalu. Je-li předchozí antiepileptikum vysazováno, je nutno je vysazovat postupně.

Protože enzymatickou indukci podmíněné zrychlené odbourávání natrium-valproátu po vysazení některých antiepileptik je reversibilní, je nutné 4–6 týdnů po jejich vysazení zkontrolovat plazmatickou hladinu kyseliny valproové a případně přiměřeně snížit dávku.

O případném ukončení terapie natrium-valproátem rozhoduje v každém jednotlivém případě odborný lékař – neurolog, dětský neurolog.

Obvykle lze počítat s postupným snižováním dávky a vysazováním medikace po dvou– až tříletém bezzáchvatovém průběhu. Medikace se vysazuje postupným snižováním dávek v průběhu dalšího 1–2 let. Děti mohou dávce stanované na kg tělesné hmotnosti postupně „odrůst“, pokud se nevyskytnou záchvaty a pokud se nezhorší nález na EEG.

#### Manické epizody u bipolární poruchy:

*Dospělí:*

Denní dávka má být stanovena a individuálně kontrolována ošetřujícím lékařem.

Doporučená úvodní denní dávka je 750 mg. Mimo to byl v klinických studiích prokázán přijatelný bezpečnostní profil úvodní dávky 20 mg valproátu na kilogram tělesné hmotnosti. Lékové formy s prodlouženým uvolňováním je možné podávat jednou nebo dvakrát denně. Dávka má být zvyšována co možná nejrychleji až do dosažení nejnižší terapeutické dávky, která zabezpečí požadovaný klinický účinek. Denní dávka má být přizpůsobena klinické odpovědi pacienta tak, aby bylo možné individuálně stanovit nejnižší účinnou dávku.

Průměrná denní dávka valproátu se obvykle pohybuje v rozmezí 1 000 až 2 000 mg. Pacienti, kterým jsou podávány denní dávky vyšší než 45 mg/kg tělesné hmotnosti, mají být pečlivě monitorováni.

Při pokračování léčby manických epizod u bipolární poruchy je třeba individuálně upravit dávkování na nejnižší možnou účinnou dávku.

#### *Děti a dospívající*

Účinnost přípravku Orfiril long v léčbě manických epizod u bipolární poruchy nebyla u dětí mladších 18 let stanovena. Informace týkající se bezpečnosti u dětí viz bod 4.8.

#### Pacienti s renální insuficiencí:

U pacientů s renální insuficiencí může být nutná dávka snížit a u pacientů na hemodialýze naopak dávku zvýšit. Natrium-valproát je dialyzovatelný (viz bod 4.9). Dávkování má být upraveno na základě klinického sledování pacienta (viz bod 4.4).

#### Způsob podání

Granule s prodlouženým uvolňováním se užívají nerozkousané s jídlem nebo nezávisle na jídle, zapíjejí se dostatečným množstvím tekutiny (1 sklenice vody). Tobolky s prodlouženým uvolňováním je možno též otevřít a obsah – granule s prodlouženým uvolňováním – nasypat do nápoje nebo zamíchat např. do pudingu. Tento postup se doporučuje zejména při obtížích s polykáním. Nicméně ani v tomto případě se granule s prodlouženým uvolňováním nesmějí rozkousat, protože by tím vymizel prodloužený účinek.

Nestrávené zbytky granul s prodlouženým uvolňováním se mohou objevit ve stolici. Účinnost přípravku Orfiril long tím není snížena.

### 4.3 Kontraindikace

Přípravek Orfiril long je kontraindikován v následujících situacích:

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Akutní a chronická hepatitida.
- Pankreatitida.
- Závažná hepatopatie, zvláště poléková, v osobní nebo rodinné anamnéze.
- Porfyrie.
- Porucha cyklu močoviny (viz bod 4.4).
- Pacienti s nekorigovanou primární systémovou deficiencí karnitinu (viz bod 4.4 Pacienti s rizikem hypokarnitinemie).

#### Léčba epilepsie

- v období těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodnější alternativní léčba (viz body 4.4 a 4.6).
- u žen, které by mohly otěhotnět, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (viz body 4.4 a 4.6).

#### Léčba bipolární poruchy

- v období těhotenství (viz body 4.4 a 4.6).
- u žen, které by mohly otěhotnět, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (viz body 4.4 a 4.6).

Valproát je kontraindikován u pacientů se známými mitochondriálními poruchami způsobenými mutacemi jaderného genu kódujícího mitochondriální enzym polymerázu  $\gamma$  (POLG), například Alpersův-Huttenlocherův syndrom, a u dětí mladších 2 let, u kterých je podezření na možný výskyt poruchy související s POLG (viz bod 4.4).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Zvláštní pozornost vyžadují:

- kojenci a děti, je-li nutná kombinace více antiepileptik
- pacienti s poškozením kostní dřevě (sledování krevního obrazu)
- děti a dospívající s mnohočetným postižením a s těžkými formami záchvatů
- pacienti s poruchami krevní srážlivosti
- pacienti s vrozenými enzymatickými defekty
- pacienti s insuficiencí ledvin a s hypoproteinemií (je nutno vzít v úvahu vyšší podíl volné kyseliny valproové v plasmě a přiměřeně tomu redukovat dávky)
- pacienti se systémovým lupus erythematoses nebo pacienti, kteří mají jeho příznaky (valproát může indukovat reakce imunitního systému)

#### Závažné poškození jater

Zřídka se mohou vyskytnout těžká jaterní poškození, někdy i s fatálním zakončením.

Zkušenosti ukazují, že nejvíce ohroženými pacienty, zejména v případech vícečetné antikonvulzivní léčby, bývají kojenci a děti do 3 let s těžkými epileptickými záchvaty, zvláště se současným organickým postižením mozku, mentální retardací a/nebo vrozeným metabolickým onemocněním, včetně mitochondriálních poruch, jako je deficience karnitinu, poruchy cyklu močoviny, mutace POLG (viz body 4.3 a 4.4) nebo degenerativní onemocnění. U této skupiny nemocným je nutno valproát podávat s mimořádnou opatrností a jako monoterapii. Zkušenost ukázala, že četnost poškození jater nad věkovou hranicí 3 let (a zvláště pak od 10 let věku výše) výrazně klesá. Ve většině případů se poškození jater projeví v průběhu prvních 6 měsíců léčby, obvykle mezi 2. – 12. týdnem a nejčastěji při kombinované léčbě několika antiepileptiky.

Poškození jater se může projevovat nechutenstvím, nauzeou, opakovaným zvracením, nejasnými bolestmi v nadbříšku, odporem k obvyklé stravě, odporem k valproátu, únavností, somnolencí, zvýšenou frekvencí či

závažností záchvatů, hematomy, epistaxemi, generalizovanými nebo lokalizovanými edémy, ikterem). Obvykle se klinické příznaky objevují dříve než změny laboratorních hodnot. Proto má klinické sledování pacientů větší význam než laboratorní nálezy. Sledování nemocných zvláště rizikových skupin (kojenců a malých dětí do 3 let) musí být zaměřeno na zachycení právě zmíněných příznaků.

Ošetřující lékař se nemůže spolehnout pouze na změnu laboratorních nálezů v krvi, protože ty nemusí být vždy změněny. Rozhodující význam pro vyloučení výskytu skrytých onemocnění má anamnéza a klinický obraz. Na druhé straně je nutno vzít v úvahu (hlavně na začátku léčby), možnost izolovaných změn hodnot jaterních testů i bez přítomnosti jaterního poškození.

### Pankreatitida

Velmi zřídka byly zaznamenány případy těžké pankreatitidy, které mohou končit úmrtím. Zvýšené riziko výskytu je u malých dětí, riziko se snižuje s rostoucím věkem.

Rizikovými faktory mohou být těžké záchvaty, neurologická poškození nebo další současně podávaná antikonvulzivní terapie.

Jaterní selhání společně s pankreatitidou zvyšuje riziko fatálních následků.

Pacienti s akutními bolestmi břicha by měli být ihned vyšetřeni lékařem. V případě rozvoje pankreatitidy by léčba valproátem měla být ihned přerušena.

### *Opatření k včasnému rozpoznání poškození jater nebo pankreatu:*

Před zahájením terapie podrobné klinické vyšetření, zahrnující zejména vyloučení metabolických poruch, hepatopatie, poškození pankreatu a poruchy srážlivosti, a laboratorní vyšetření krevního obrazu včetně trombocytů, bilirubinu, ALT, AST, GGT, lipázy,  $\alpha$ -amylázy v krvi, glykemie, celkové bílkoviny, Quickův test, PTT, fibrinogenu, faktoru VIII a přídatných faktorů ovlivňující srážlivost.

Po změnách souběžně podávaných léčivých přípravků (zvýšení dávky nebo přidání přípravku), o nichž je známo, že mají vliv na játra, má být monitorování funkce jater podle potřeby znovu zahájeno (viz také bod 4.5 o riziku poškození jater salicyláty, jinými antikonvulzivy včetně kanabidiolu).

### Okamžité vysazení terapie

Vysazení terapie valproátem přichází v úvahu při nejasných celkových obtížích, klinických příznacích jaterní nebo pankreatické léze, nebo zvýšené krvácivosti, při více než 2-3 násobném zvýšení jaterních transamináz - i bez klinických symptomů (nutno však pomyslet na enzymatickou indukci event. přídatnou medikaci), při mírném (jedenapůl- či dvojnásobném) zvýšení jaterních transamináz při současně probíhajícím akutním horečnatém infektu anebo při změnách krevní srážlivosti a stejně tak při podezření na poškození jater nebo slinivky břišní. Současně je vhodné vysadit i další léky, které mají stejný nebo obdobný metabolismus a jejichž podávání by mohlo vést k podobným nežádoucím účinkům. V ojedinělých případech může klinický obraz i po vysazení léku přetrvávat.

Pokud jsou pozorovány na dávce nezávislé poruchy jaterních funkcí, anebo při suspektní či již prokázané těžší poruše jaterních funkcí, je rovněž nutno natrium-valproát okamžitě vysadit.

### Poruchy cyklu močoviny a riziko hyperamonemie

Při podezření na enzymatický deficit cyklu močoviny je třeba před léčbou provést metabolické vyšetření kvůli riziku hyperamonemie při užívání valproátu (viz body 4.3 a 4.4 Pacienti s rizikem hypokarnitinemie a Závažné poškození jater).

### Pacienti s rizikem hypokarnitinemie

Podávání valproátu může vyvolat výskyt nebo zhoršení hypokarnitinemie, které může vyústit v hyperamonemii (což může vést k hyperamonemické encefalopatii). Byly pozorovány další příznaky, jako je jaterní toxicita, hypoketotická hypoglykemie, myopatie včetně kardiomyopatie, rhabdomyolýza, Fanconioho syndrom, zejména u pacientů s rizikovými faktory pro hypokarnitinemii nebo s již existující hypokarnitinemií. Mezi pacienty se zvýšeným rizikem symptomatické hypokarnitinemie při léčbě valproátem patří pacienti s metabolickými poruchami včetně mitochondriálních poruch souvisejících s karnitinem (viz také bod 4.4 Pacienti se známou nebo suspektní mitochondriální poruchou a Poruchy cyklu

močoviny a riziko hyperamonemie), s poruchou příjmu karnitinu, pacienti mladší 10 let, se současným užíváním přípravků konjugovaných s pivalátem nebo jiných antiepileptik.

Pacienti mají být upozorněni, aby okamžitě hlásili jakékoli známky hyperamonemie, jako je ataxie, poruchy vědomí, zvracení. Pokud jsou pozorovány příznaky hypokarnitinemie, je třeba zvážit suplementaci karnitinu.

Pacienti s primární systémovou deficiencí karnitinu s korigovanou hypokarnitinemií mohou být léčeni valproátem pouze tehdy, pokud přínosy léčby valproátem převažují nad riziky u těchto pacientů a neexistuje žádná terapeutická alternativa. U těchto pacientů má být zavedeno monitorování karnitinu.

Pacienti s deficitem karnitin-palmitoyl-transferázy (CPT) typu II mají být upozorněni na vyšší riziko rhabdomyolýzy při užívání valproátu. U těchto pacientů je třeba zvážit suplementaci karnitinem. Viz také body 4.5, 4.8 a 4.9.

#### Závažné kožní nežádoucí účinky a angioedém

souvislosti s léčbou valproátem byly hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR) jako Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), erythema multiforme a angioedém. Pacienti mají být informováni o známkách a příznacích závažných kožních projevů a pečlivě sledováni. V případě, že jsou pozorovány známky SCAR nebo angioedému, je nutné okamžité vyšetření a pokud se diagnóza SCAR nebo angioedému potvrdí, léčba musí být ukončena.

#### Zhoršení záchvatů

Podobně jako u jiných antiepileptik může u některých pacientů při užívání valproátu dojít ke zhoršení záchvatů (včetně status epilepticus) a zvýšení četnosti výskytu záchvatů nebo nástupu jiných typů záchvatů. Dostupná data ukazují, že toto riziko je u valproátu nízké. Nicméně pacienti musí být upozorněni, aby neprodleně vyhledali svého lékaře v případě zhoršení záchvatů (viz bod 4.8).

#### Sebevražedné myšlení a chování

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u natrium-valproátu. Proto by u pacientů měly být sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) by měli být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování, by měli vyhledat lékařskou pomoc.

#### Zvýšení tělesné hmotnosti

Pacienta je třeba na začátku léčby upozornit na možné zvýšení tělesné hmotnosti. Je třeba podniknout vhodná opatření za účelem udržení správné tělesné hmotnosti.

#### Alkohol

Během léčby valproátem se nedoporučuje konzumovat alkohol.

#### **Program prevence početí**

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

Orfiril long je kontraindikován v následujících situacích:

#### Léčba epilepsie

- v těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodná alternativní léčba (viz body 4.3 a 4.6).
- u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny podmínky programu prevence početí (viz body 4.3 a 4.6).

#### Léčba bipolární poruchy

- v těhotenství (viz body 4.3 a 4.6).
- u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny podmínky programu prevence početí (viz body 4.3 a 4.6).

#### Podmínky programu prevence početí:

Předepisující lékař musí zajistit, aby

- v každém případě byly vyhodnoceny individuální okolnosti, včetně diskuse s pacientkou, aby se zajistilo její zapojení, aby byly prodiskutovány terapeutické možnosti a pacientka porozuměla rizikům a opatřením nezbytným k minimalizaci rizika.
- u všech pacientek byla zhodnocena možnost otěhotnění.
- pacientka porozuměla a pochopila rizika vrozených malformací a neurovývojových poruch, včetně závažnosti těchto rizik pro děti exponované valproátu *in utero*.
- pacientka porozuměla nutnosti podstoupit těhotenský test před zahájením léčby a v průběhu léčby, podle potřeby.
- pacientka byla poučena ohledně antikoncepce a byla schopna používat účinnou antikoncepci (další informace naleznete v podbodě Antikoncepce v tomto upozornění v rámečku) bez přerušení po celou dobu léčby valproátem.
- pacientka porozuměla potřebě pravidelného (alespoň jednou ročně) přehodnocování léčby specialistou se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy.
- pacientka porozuměla nutnosti konzultace se svým lékařem, jakmile plánuje těhotenství, aby se zajistila včasná konzultace a převedení na jiné alternativní léčebné možnosti před počatím a přerušit používání kontracepce.
- pacientka porozuměla, že v případě těhotenství je třeba se neprodleně poradit se svým lékařem.
- pacientka obdržela příručku pro pacientky.
- pacientka potvrdila, že rozumí rizikům a nezbytným opatřením v souvislosti s léčbou valproátem (roční formulář potvrzující poučení o riziku).

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

#### Dívky

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

#### Těhotenský test

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

#### Antikoncepce

Ženy ve fertilním věku, kterým je předepsán valproát, musí používat účinnou antikoncepci bez přerušení po celou dobu léčby valproátem. Těmto pacientkám musí být poskytnuty veškeré informace o prevenci početí a doporučeno poradenství, pokud nepoužívají účinnou antikoncepci. Má se použít alespoň jedna účinná metoda antikoncepce (nejlépe nezávislá na uživateli, jako je nitroděložní tělíčko nebo implantát) nebo dvě doplňkové formy antikoncepce, včetně bariérové

metody. V každém případě mají být při výběru metody antikoncepce posouzeny individuální okolnosti včetně diskuse s pacientkou, aby se zajistilo její zapojení a dodržování zvolených opatření. I v případě, že pacientka má amenoreu, musí dodržovat všechna doporučení ohledně účinné antikoncepce.

#### *Přípravky obsahující estrogen*

Současné užívání s přípravky obsahujícími estrogen, včetně hormonální antikoncepce obsahující estrogen, může potenciálně vést ke snížení účinnosti valproátu (viz bod 4.5). Předepisující lékaři mají sledovat klinickou odpověď (kontrola záchvatů nebo kontrola nálady) při zahájení nebo přerušení léčby přípravky obsahujícími estrogen.

Valproát naopak nesnižuje účinnost hormonální antikoncepce.

#### Každoroční přehodnocení léčby specialistou

Specialista má alespoň jednou ročně zhodnotit, jestli je valproát pro pacientku nejvhodnější léčbou. Specialista má s pacientkou prodiskutovat roční formulář potvrzující poučení o riziku při zahájení léčby a během každoročního přehodnocení a zaručit, že pacientka rozumí jeho obsahu.

#### Plánování těhotenství

Pokud žena s epilepsií plánuje otěhotnět, musí specialista se zkušenostmi s léčbou epilepsie přehodnotit léčbu valproátem a zvážit alternativní možnosti léčby. Je třeba vynaložit veškeré úsilí k přechodu na vhodnou alternativní léčbu před početím a před přerušením používání antikoncepce (viz bod 4.6). Není-li změna léčby možná, má být žena dále poučena o rizicích valproátu pro nenarozené dítě pro podporu jejího informovaného rozhodování ohledně plánování rodičovství.

Pokud žena s bipolární poruchou plánuje otěhotnět, musí se poradit se specialistou se zkušenostmi s léčbou bipolární poruchy a léčba valproátem má být přerušena a podle potřeby nahrazena jinou alternativní léčbou v době před početím a před přerušením používání kontracepce.

#### V případě těhotenství

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

#### Lékárník musí zajistit, že

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

#### Edukační materiály

V rámci pomoci zdravotnickým pracovníkům a pacientkám vyvarovat se expozice valproátu během těhotenství, poskytuje držitel rozhodnutí o registraci edukační materiály, aby zdůraznil upozornění a poskytl doporučení ohledně užívání valproátu u žen ve fertilním věku a detaily programu prevence početí. Příručka pro pacientky a karta pacienta musí být poskytnuty všem ženám ve fertilním věku užívajícím valproát.

Roční formulář potvrzující poučení o riziku musí být použit při zahájení léčby a při každoročním přehodnocení léčby valproátem prováděném specialistou.

Retrospektivní observační studie naznačuje zvýšené riziko neurovývojových poruch (NDD) u dětí narozených mužům léčeným valproátem během 3 měsíců před početím ve srovnání s dětmi mužů léčených lamotriginem nebo levetiracetamem (viz bod 4.6).

V rámci preventivních opatření mají předepisující lékaři informovat pacienty (muže) o tomto potenciálním riziku (viz bod 4.6) a diskutovat o nutnosti zvážit účinnou antikoncepci, a to i pro partnerku, při užívání valproátu a po dobu nejméně 3 měsíců po ukončení léčby. Muži nemají darovat sperma během léčby a po dobu alespoň 3 měsíců po ukončení léčby.

Pacienti (muži) léčení valproátem mají být pravidelně kontrolováni svým předepisujícím lékařem, aby zhodnotil, zda valproát zůstává pro pacienta nejhodnější léčbou. U pacientů (mužů), kteří plánují počít dítě, mají být zváženy a prodiskutovány vhodné alternativy léčby. V každém případě mají být posouzeny individuální okolnosti. Doporučuje se vyhledat radu specialisty se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy.

Pro pacienty (muže) a zdravotnické pracovníky jsou k dispozici edukační materiály. Pacientům (mužům) má být poskytnuta příručka pro pacienty mužského pohlaví.

#### Další upozornění

- Vysazení natrium-valproátu nebo přechod na jiné antiepileptikum musí být proveden opatrně a postupně. Náhlé změny mohou způsobit náhlé zvýšení počtu epileptických záchvatů.
- Zvláštní pozornost je nutno věnovat výraznějšímu prodloužení tromboplastinového času (snížené hodnoty Quickova testu), zvláště pokud je provázeno snížením hladiny fibrinogenu a dalších srážecích faktorů, nebo vzestupem bilirubinu nebo jaterních enzymů. Před chirurgickými a stomatologickými výkony, např. před extrakcí zubu, je nutno včas zkontrolovat srážlivost krve. Hematologické vyšetření je vhodné provést i před chirurgickou operací nebo v případě spontánního krvácení.
- Vyšetření jaterních funkcí se doporučuje provést před zahájením terapie (viz bod 4.3) a pak pravidelně v prvních 6 měsících terapie, především u rizikových pacientů (viz bod 4.4). Stejně jako u většiny ostatních antiepileptik může dojít, zvláště na počátku léčby, k mírnému vzestupu jaterních enzymů. Tento vzestup bývá přechodný a izolovaný, bez klinických příznaků. U těchto pacientů je třeba provádět pečlivější a opakovaná laboratorní vyšetření (včetně protrombinového času) a případně přistoupit k úpravě dávky.
- Současné podávání kyseliny valproové/natrium-valproátu a karbapenemů není doporučeno (viz bod 4.5).
- Současné podávání salicylátů by mělo být vyloučeno (zvláště u dětí do 3 let) pro zvýšené riziko hepatotoxicity.
- Antipsychotika a antidepresiva mohou snižovat křečový práh. Proto je třeba pozornější sledování pacientů s epilepsií užívajících s těmito léčivými antiepileptika včetně valproátu.
- Podávání olanzapinu spolu s valproátem zvyšuje riziko neutropenie.

#### Pacienti se známou nebo suspektní mitochondriální poruchou

Valproát může vyvolat nebo zhoršit klinické projevy základních mitochondriálních onemocnění, které jsou způsobeny mutacemi mitochondriální DNA i nukleárního genu kódujícího POLG. U pacientů s dědičnými neurometabolickými syndromy způsobenými mutacemi genu pro mitochondriální enzym polymerázu  $\gamma$  (POLG), například Alpersův-Huttenlocherův syndrom, se ve zvýšené míře vyskytuje valproátem indukované akutní jaterní selhání a s ním související případy úmrtí.

Na poruchy související s POLG je třeba pomýšlet u pacientů s pozitivní rodinnou anamnézou nebo u pacientů s projevy, které by mohly svědčit pro poruchu spojenou s POLG. Jedná se mimo jiné o encefalopatii

nejasného původu, refrakterní epilepsii (fokální, myoklonickou), status epilepticus při přijetí, vývojové opoždění, regresi psychomotorického vývoje, axonální sensoricko-motorickou neuropatii, myopatii, cerebelární ataxii, oftalmoplegii nebo komplikovanou migrénu s okcipitální aurou. Testování na mutace POLG je třeba provádět v souladu se současnou klinickou praxí diagnostického hodnocení těchto poruch (viz bod 4.3).

### *Děti*

U dětí do 3 let věku se doporučuje podávat valproát v monoterapii. Vždy by však mělo být jeho podávání zváženo vzhledem k potenciálnímu riziku vzniku poškození jater nebo pankreatitidy (viz bod 4.4 Závažné poškození jater a také bod 4.5).

Současné podávání salicylátů by mělo být vyloučeno zvláště u dětí do 3 let pro zvýšené riziko hepatotoxicity (viz také bod 4.5).

Pacienty je nutno pozorně sledovat (zvláště při teplotách) a rodiče, resp. pečující osoby poučit o možných symptomech poruchy a nutnosti jejich signalizace.

Rodiče a ošetřující lékař musí být po dobu nejméně prvních 6 měsíců léčby v úzkém osobním nebo telefonickém kontaktu. První alespoň telefonický kontakt je nutný po 2 týdnech od nasazení terapie, první lékařské vyšetření a kontrola laboratorních parametrů (viz výše) po 4 týdnech od zahájení terapie. Další lékařské kontroly po 8, 12, 16, 22, 28, 40 a 52 týdnech od zahájení léčby, telefonické kontroly v 6., 10., 14., 19. a 34. týdnu.

Laboratorní kontroly při lékařských návštěvách: u dítěte bez záchvatů KO + trombocyty, ALT a AST, při každé druhé kontrole ještě vyšetření parametrů srážlivosti. Rodiče je nutno upozornit, aby při výskytu jakýchkoli neobvyklých klinických příznaků informovali ihned ošetřujícího lékaře bez ohledu na časový plán kontrol. Po 12měsíční léčbě bez komplikací se vyžadují již jen 2–3 lékařské kontroly ročně.

### *Dospívající a dospělí*

U dospívajících (od 15 let věku) a dospělých se v každém případě doporučují v průběhu prvních 6 měsíců léčby lékařské a laboratorní kontroly v měsíčních intervalech. V průběhu terapie přípravky s kyselinou valproovou může dojít k vzestupu amoniaku v plasmě. Proto je nutno při výskytu příznaků jako: apatie, somnolence, zvracení, hypotenze, stejně jako při zvýšení frekvence záchvatů stanovit hladinu amoniaku a valproové kyseliny, případně redukovat dávku přípravku Orfiril long. Při výskytu nežádoucích účinků, které nejsou závislé na dávce, je na místě vysazení přípravku.

### *Pacienti s poruchou funkce ledvin*

U pacientů s renální nedostatečností může být nutné snížit dávky na základě vzestupu sérové hladiny volné kyseliny valproové (viz bod 5.2).

### Informace o pomocných látkách

Orfiril long 150 mg: Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tobolce s prodlouženým uvolňováním, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“

Orfiril long 300 mg: Tento léčivý přípravek obsahuje 41,4 mg sodíku v jedné tobolce s prodlouženým uvolňováním, což odpovídá 2 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Orfiril long 500 mg: Tento léčivý přípravek obsahuje 69,0 mg sodíku v jednom sáčku, což odpovídá 3,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Orfiril long 1000 mg: Tento léčivý přípravek obsahuje 137,9 mg sodíku v jednom sáčku, což odpovídá 7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Při kombinaci natrium-valproátu s dalšími antiepileptiky je nutno vzít v úvahu možnost vzájemného ovlivnění plazmatických hladin všech podávaných léků.

Hladinu kyseliny valproové ovlivňují:

#### Antiepileptika

Antiepileptika indukující enzymy (jako např. fenobarbital, fenytoin a karbamazepin) mohou zvýšit vylučování kyseliny valproové a tím snížit její účinnost.

#### Felbamát

Felbamát v závislosti na dávce zvyšuje lineárně plazmatické koncentrace volné kyseliny valproové o 18 %.

#### Antibiotika ze skupiny karbapenemů

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

#### Meflochin

Meflochin zvyšuje odbourávání kyseliny valproové a kromě toho se vyznačuje prokonvulzivními účinky. Současné podávání s valproátem může proto způsobit epileptické záchvaty.

#### Cimetidin, fluoxetin a erythromycin

Plazmatická koncentrace kyseliny valproové se může zvyšovat při současném podávání cimetidinu, fluoxetinu a erythromycinu.

#### Antikoagulancia (warfarin) a kyselina acetylsalicylová

Při současném užívání natrium-valproátu s antikoagulancii nebo kyselinou acetylsalicylovou se může objevit zvýšená krvácivost. Kromě toho kyselina acetylsalicylová snižuje vazbu valproové kyseliny na plazmatické proteiny. Proto je nutno při současném podávání pravidelně kontrolovat hodnoty krevní srážlivosti. Současnému podávání natrium-valproátu a kyseliny acetylsalicylové při horečkách a bolestech je lépe se vyhnout, zvláště u kojenců a malých dětí.

#### Rifampicin

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

#### Inhibitory proteázy

Inhibitory proteázy, jako je lopinavir, ritonavir, snižují při současném podání plazmatické hladiny valproátu.

#### Kolestyramin

Kolestyramin může vést ke snížení plazmatické hladiny valproátu.

#### Přípravky obsahující estrogen, včetně hormonální antikoncepce obsahující estrogen

Estrogeny jsou induktory izoforem UDP-glukuronyltransferázy (UGT), které se podílejí na glukuronidaci valproátu a mohou zvyšovat clearance valproátu, což by mělo za následek snížení sérové koncentrace valproátu a potenciálně nižší účinnost valproátu (viz bod 4.4). Je třeba zvážit sledování hladin valproátu v séru. Valproát naopak neindukuje enzymy, nesnižuje tudíž účinnost estrogenních a progestagenních látek u žen, které užívají hormonální antikoncepci.

#### Metamizol

Při současném podání může metamizol snižovat sérové hladiny valproátu, což může vést k potenciálnímu snížení klinické účinnosti valproátu. Předepisující lékaři mají sledovat klinickou odpověď (kontrola záchvatů nebo kontrola nálady) a podle potřeby zvážit sledování sérových hladin valproátu.

#### Methotrexát

Některé kazuistiky popisují signifikantní pokles sérových hladin valproátu po podání methotrexátu s výskytem záchvatů. Předepisující lékaři mají sledovat klinickou odpověď (kontrola záchvatů nebo kontrola nálady) a podle potřeby zvážit monitorování hladin valproátu v séru.

#### Kyselina valproová ovlivňuje:

##### Fenobarbital a primidon

Zvláště významné je zvýšení koncentrace fenobarbitalu vlivem natrium-valproátu, které se klinicky projeví výrazně zvýšeným sedativním působením fenobarbitalu, zvláště u dětí. Pokud k tomuto fenoménu dojde, je nutno dávky fenobarbitalu, resp. primidonu (primidon metabolizuje přes fenobarbital) snížit. Zejména v průběhu prvních 14 dní podávání takové kombinace je nutno pacienta pečlivě sledovat.

##### Fenytoin

Při stávající terapii fenytoinem může přidání přípravku Orfiril long zvýšit koncentraci volného fenytoinu (nenavázaného na plazmatické bílkoviny a farmakologicky účinného), aniž by došlo ke zvýšení celkové plazmatické hladiny fenytoinu. V důsledku toho se zvyšuje riziko nežádoucích účinků, zvláště pak poškození mozku.

##### Karbamazepin

Valproát zpomaluje epoxidhydrolázu, která metabolizuje karbamazepin-epoxid, aktivní metabolit karbamazepinu. Hladiny karbamazepin-10,11-epoxidu se tak mohou zvýšit do toxické oblasti navzdory tomu, že je hladina karbamazepinu v terapeutickém rozsahu.

##### Lamotrigin

Valproát utlumuje metabolismus lamotriginu, jehož dávkování je tak nutno přiměřeně upravit. Zdá se, že při kombinované léčbě léky obsahujícími kyselinu valproovou a lamotriginem se zvyšuje riziko kožních reakcí.

##### Felbamát

Kyselina valproová může až o 50 % zvýšit plazmatickou hladinu felbamátu.

##### Diazepam

U zdravých dobrovolníků valproát vytěsňoval diazepam z vazebných míst na plazmatickém albuminu a inhiboval jeho metabolismus. Při kombinované léčbě může být zvýšená koncentrace nevázaného diazepamu, plazmatická clearance a distribuční objem volného diazepamu mohou být sníženy (o 25% a 20%). Poločas zůstává přesto nezměněn.

##### Lorazepam

U zdravých subjektů způsobovala současná léčba valproátem a lorazepamem pokles plazmatické koncentrace lorazepamu na 40%.

##### Kodein

Valproát ovlivňuje metabolismus a vazbu na plazmatické proteiny u kodeinu.

##### Nimodipin

Při současném používání může významně vzrůst hladina nimodipinu kvůli metabolické inhibici.

#### Barbituráty, benzodiazepiny, neuroleptika, inhibitory MAO a antidepresiva

Valproát může zesilovat centrálně tlumivé účinky barbiturátů, benzodiazepinů, neuroleptik a antidepresiv. Při této kombinaci je nutné pacienta pečlivě sledovat a dávkování přiměřeně upravit.

#### Etosuximid

Valproát zvyšuje koncentraci etosuximidu v plazmě s rizikem nežádoucích účinků. Při kombinované léčbě těmito dvěma léky se doporučuje kontrola plazmatických hladin etosuximidu.

#### Antikoagulancia

Valproát může ovlivnit účinky antikoagulancií, jako warfarin a kyselina acetylsalicylová.

#### Zidovudin

Kyselina valproová může zvýšit plazmatickou koncentraci zidovudinu se zvýšeným rizikem toxických reakcí.

#### Olanzapin

Kyselina valproová může snížit plazmatické koncentrace olanzapinu.

#### Rufinamid

Kyselina valproová může způsobit zvýšení plazmatické hladiny rufinamidu. Toto zvýšení je závislé na koncentraci kyseliny valproové. Opatrnosti je třeba, zejména u dětí, protože tento účinek postihuje ve větší míře tuto populaci.

#### Propofol

Kyselina valproová může zvýšit hladiny propofolu v krvi. Při současném podání s valproátem je nutné zvážit snížení dávky propofolu.

#### Jiné interakce

##### Riziko poškození jater

U dětí mladších 3 let je třeba se vyhnout současnému užívání salicylátů kvůli riziku jaterní toxicity (viz bod 4.4). Současné užívání valproátu a vícenásobné antikonvulzní léčby zvyšuje riziko poškození jater, zejména u malých dětí (viz bod 4.4). Současné užívání s kanabidiolem zvyšuje incidenci zvýšených hodnot aminotranferáz. V klinických studiích u pacientů všech věkových kategorií, kteří dostávali současně kanabidiol v dávkách 10 až 25 mg/kg a valproát, bylo u 19 % pacientů hlášeno zvýšení ALT o více než trojnásobek horní hranice normálu. Při současném užívání valproátu s jinými antikonvulzivy s potenciální hepatotoxicitou, včetně kanabidiolu, je třeba zavést náležité monitorování funkce jater a v případě významných anomálií jaterních parametrů je třeba zvážit snížení dávky nebo přerušení léčby (viz bod 4.4).

##### Přípravky konjugované s pivalátem

Je třeba se vyhnout současnému podávání valproátu a přípravků konjugovaných s pivalátem (jako je cefditoren-pivoxil, adefovir-dipivoxil, pivmecilinam a pivampicilin) kvůli zvýšenému riziku deplece karnitinu (viz bod 4.4 Pacienti s rizikem hypokarnitinemie). Pacienti, u kterých se společnému podávání nelze vyhnout, mají být pečlivě sledováni z hlediska známek a příznaků hypokarnitinemie.

##### Topiramát, acetazolamid

V některých případech bylo souběžné podávání valproátu a topiramátu nebo acetazolmidu spojováno s hyperamonemií s nebo bez encefalopatie. U pacientů léčených těmito dvěma látkami by měly být pozorně sledovány příznaky a projevy hyperamonemické encefalopatie.

##### Kvetiapin

Při současném podávání valproátu a kvetiapinu se může zvýšit riziko neutropenie/leukopenie.

##### Lithium

V kombinaci s léčbou lithiem je zapotřebí pravidelně sledovat koncentrace obou léčivých látek v plazmě.

##### Klozapin

Souběžná léčba valproátem a klopazinem může zvýšit riziko neutropenie a myokarditidy vyvolané klopazinem. Pokud je souběžná léčba valproátem a klopazinem nezbytná, je nutné pečlivé sledování případného výskytu obou těchto stavů.

#### Testy na ketolátky

Natrium-valproát je částečně metabolisován na ketolátky, proto je nutno - zvláště u nemocných s diabetem - počítat s možností falešně pozitivních laboratorních testů na ketolátky v moči.

#### Antikoncepce

U žen používajících hormonální antikoncepci nebyla pozorována tendence k poklesu plazmatických hladin účinných hormonů, protože natrium-valproát neindukuje žádné enzymy.

#### Hepatotoxické látky

Není vyloučeno, že jiné potenciálně hepatotoxické látky (včetně alkoholu) zesilují riziko hepatotoxického působení natrium-valproátu.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství a ženy ve fertilním věku

#### Léčba epilepsie

- Valproát je kontraindikován během těhotenství, pokud je k dispozici jiná vhodná alternativní léčba.
- Valproát je kontraindikován u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (viz body 4.3 a 4.4).

#### Léčba bipolární poruchy

- Valproát je kontraindikován během těhotenství.
- Valproát je kontraindikován u žen ve fertilním věku, pokud nejsou splněny podmínky Programu prevence početí (viz body 4.3 a 4.4).

### Teratogenita a účinky na vývoj při expozici *in utero*

#### Riziko expozice valproátu během těhotenství

Užívání valproátu v monoterapii i v kombinované léčbě s jinými antiepileptiky je u žen často spojeno s abnormálními výsledky těhotenství. Dostupné údaje ukazují zvýšené riziko závažných kongenitálních malformací a neurovývojových poruch při užívání valproátu v monoterapii i v kombinované léčbě ve srovnání s populací, která valproátu nebyla vystavena.

Bylo prokázáno, že valproát prochází placentární bariérou, a to jak u zvířat, tak u člověka (viz bod 5.2).

Studie na zvířatech: u myší, potkanů a králíků byly prokázány teratogenní účinky (viz bod 5.3).

#### Kongenitální malformace při expozici *in utero*

Metaanalýza (včetně registrů a kohortových studií) ukázala, že přibližně 11 % dětí žen s epilepsií, které užívaly valproát v monoterapii během těhotenství, má závažné kongenitální malformace. To je vyšší riziko, než je riziko závažných malformací v běžné populaci (přibližně 2–3 %).

Riziko závažných kongenitálních malformací u dětí je vyšší po *in utero* expozici kombinované léčbě antiepileptiky obsahující valproát než při kombinované léčbě antiepileptiky bez valproátu. Toto riziko je závislé na dávce při užívání valproátu v monoterapii a dostupné údaje naznačují, že je závislé na dávce i při užívání valproátu v kombinované léčbě. Prahovou hodnotu, pod níž žádné riziko neexistuje, ale nelze stanovit. Dostupné údaje ukazují zvýšený výskyt méně a více závažných malformací. Mezi nejčastější typy malformací patří defekty neurální trubice, faciální dysmorfismus, rozštěp rtu a patra, kraniostenóza, srdeční, renální a urogenitální vady, defekty končetin (včetně bilaterální aplazie radia) a anomálie zahrnující různé tělesné systémy.

Expozice valproátu *in utero* může také vést k poruchám sluchu nebo hluchotě v důsledku malformací ucha a/nebo nosu (sekundární účinek) a/nebo k přímému poškození sluchové funkce. Jsou popsány případy

jednostranné i oboustranné hluchoty nebo poškození sluchu. Výsledky nebyly ve všech případech hlášeny. Pokud byly výsledky hlášeny, ve většině případů nedošlo k zotavení.

Expozice valproátu *in utero* může mít za následek malformace oka (včetně kolobomů a mikroftalmů), které byly hlášeny ve spojení s dalšími kongenitálními malformacemi. Tyto malformace oka mohou ovlivňovat vidění.

#### *Neurovývojové poruchy při expozici in utero*

Údaje ukazují, že expozice valproátu *in utero* může mít nepříznivé účinky na duševní a fyzický vývoj exponovaných dětí. Zdá se, že riziko poruch vývoje nervového systému (včetně autismu) je závislé na dávce, když je valproát užíván v monoterapii. Na základě dostupných údajů ale prahovou dávkou, pod níž nehrozí riziko, není možné stanovit. Rizika poruch vývoje nervového systému u potomků byla při podání valproátu v kombinované léčbě s dalšími antiepileptiky během těhotenství také významně zvýšená ve srovnání s riziky u dětí běžné populace nebo narozených matkám s neléčenou epilepsií.

Přesné gestační období s rizikem těchto účinků není určité a možnost rizika v průběhu celého těhotenství nelze vyloučit.

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

Intelligenční kvocient (IQ), měřený dětem školního věku (6 let), které mají v anamnéze expozici valproátu *in utero*, byl v průměru o 7-10 bodů nižší, než u dětí vystavených jiným antiepileptikům. I když roli přídatných faktorů nelze vyloučit, existují důkazy, že riziko ovlivnění intelektu u dětí vystavených valproátu může být nezávislé na mateřském IQ.

K dispozici jsou pouze omezené údaje o dlouhodobých výsledcích.

Dostupné údaje z populační studie ukazují, že děti vystavené působení valproátu *in utero* jsou ohroženy zvýšeným rizikem rozvoje poruchy autistického spektra (přibližně 3násobně) a dětského autismu (přibližně 5násobně) ve srovnání s neexponovanou populací ve studii.

Dostupné údaje z jiné populační studie ukazují, že děti vystavené působení valproátu *in utero* jsou ohroženy zvýšeným rizikem rozvoje poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) (přibližně 1,5násobně) ve srovnání s neexponovanou populací ve studii.

#### *Pokud žena plánuje těhotenství*

Pokud žena s epilepsií plánuje otěhotnět, musí specialista se zkušenostmi s léčbou epilepsie přehodnotit léčbu valproátem a zvážit alternativní možnosti léčby. Je třeba vynaložit veškeré úsilí k přechodu na vhodnou alternativní léčbu před početím a před přerušением používání kontracepce (viz bod 4.4). Není-li změna léčby možná, má být žena dále poučena o rizicích valproátu pro nenarozené dítě pro podporu jejího informovaného rozhodování ohledně plánování rodičovství.

Pokud žena s bipolární poruchou plánuje otěhotnět, musí se poradit se specialistou se zkušenostmi s léčbou bipolární poruchy a léčba valproátem má být přerušena a v případě potřeby nahrazena jinou alternativní léčbou v době před početím a před přerušением používání kontracepce.

#### *Těhotné ženy*

Valproát je kontraindikován k léčbě bipolární poruchy během těhotenství. Valproát je kontraindikován k léčbě epilepsie během těhotenství, pokud existuje jiná vhodná alternativní léčba epilepsie (viz body 4.3 a 4.4).

Pokud žena užívající valproát otěhotní, musí být neprodleně odeslána ke specialistovi, aby byly zváženy alternativní možnosti léčby. Během těhotenství mohou mateřské tonicko-klonické záchvaty a status epilepticus s hypoxií představovat velké riziko úmrtí matky a nenarozeného dítěte.

Pokud těhotná žena, navzdory známým rizikům valproátu v těhotenství a po pečlivém zvážení alternativní léčby, musí za výjimečných okolností užívat valproát k léčbě epilepsie, doporučuje se:

- užívat nejnižší účinnou dávku a rozdělit denní dávku valproátu do několika menších dílčích dávek užívaných během dne. Použití lékové formy s prodlouženým uvolňováním může být vhodnější než jiné lékové formy, aby se zabránilo vysokým vrcholovým plazmatickým koncentracím (viz bod 4.2).

Všechny pacientky exponované valproátu během těhotenství a jejich partneři musí být odesláni ke specialistovi se zkušenostmi v teratologii, aby posoudil situaci a poskytl poradenství ohledně expozice v těhotenství. Musí se provádět specializované prenatální sledování, aby se zjistil možný výskyt defektů neurální trubice nebo jiných malformací. Podávání kyseliny listové před otěhotněním může snížit riziko defektů neurální trubice, které se mohou vyskytnout u všech těhotenství. Dostupné údaje však nenaznačují, že je podávání kyseliny listové prevencí výskytu vrozených vad nebo malformací způsobených expozicí valproátu.

### Ženy ve fertilním věku

#### *Přípravky obsahující estrogen*

Přípravky obsahující estrogen, včetně hormonální antikoncepce obsahující estrogen, mohou zvyšovat clearance valproátu, což by mělo za následek snížení sérové koncentrace valproátu a potenciálně nižší účinnost valproátu (viz body 4.4 a 4.5).

### Riziko u novorozenců

- Případy hemoragického syndromu byly hlášeny velmi vzácně u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během těhotenství. Tento hemoragický syndrom souvisí s trombocytopenií, hypofibrinogenemií a/nebo se snížením dalších koagulačních faktorů. Afibrinogenemie byla také hlášena a může být fatální. Nicméně tento syndrom je třeba odlišit od poklesu faktorů vitamínu K vyvolaných fenobarbitalem a enzymatickými induktory. Proto se u novorozenců musí provést vyšetření počtu trombocytů, hladiny fibrinogenu v plazmě, koagulačních faktorů a koagulační testy.
- Byly hlášeny případy hypoglykemie u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během třetího trimestru těhotenství.
- Případy hypothyreózy byly hlášeny u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během těhotenství.
- Abstinenční syndrom (jako je zejména agitovanost, podrážděnost, hyperexcitabilita, nervozita, hyperkineze, tonické poruchy, třes, křeče a poruchy příjmu potravy) se může projevit u novorozenců, jejichž matky užívaly valproát během posledního trimestru těhotenství.

### Muži a potenciální riziko neurovývojových poruch u dětí otců léčených valproátem během 3 měsíců před početím

Retrospektivní observační studie ve 3 severských zemích naznačuje zvýšené riziko neurovývojových poruch (NDD) u dětí (od 0 do 11 let) narozených mužům léčeným valproátem v monoterapii během 3 měsíců před početím ve srovnání s dětmi mužů léčených lamotriginem nebo levetiracetamem v monoterapii, se sdruženým upraveným poměrem rizik (HR) 1,50 (95% CI: 1,09 – 2,07). Upravené kumulativní riziko NDD se pohybovalo mezi 4 % - 5,6 % ve skupině s valproátem oproti 2,3 % - 3,2 % ve složené skupině s lamotriginem/levetiracetamem. Studie nebyla dostatečně rozsáhlá, aby prozkoumala souvislosti se specifickými podtypy NDD a omezení studie zahrnovala potenciální nejasnosti indikací a rozdíly v době sledování mezi exponovanými skupinami. Průměrná doba sledování ve skupině s valproátem se pohybovala mezi 5,0 a 9,2 lety ve srovnání s 4,8 a 6,6 lety u dětí ve skupině lamotrigin/levetiracetam. Celkově je zvýšené riziko NDD u dětí otců léčených valproátem během 3 měsíců před početím možné, ale kauzální role valproátu není potvrzena. Kromě toho studie nehodnotila riziko NDD u dětí narozených mužům, kteří přestali užívat valproát déle než 3 měsíce před početím (tj. umožnili novou spermatogenezi bez expozice valproátu).

Jako preventivní opatření mají předepisující lékaři informovat pacienty (muže) o tomto potenciálním riziku a prodiskutovat nutnost zvážit účinnou antikoncepci, a to i pro partnerku, během užívání valproátu a po dobu nejméně 3 měsíců po ukončení léčby (viz bod 4.4). Muži nemají darovat sperma během léčby a po dobu alespoň 3 měsíců po jejím ukončení.

Pacienti (muži) léčení valproátem mají být pravidelně kontrolováni svým předepisujícím lékařem, aby zhodnotil, zda valproát zůstává pro pacienta nejhodnější léčbou. U pacientů (mužů), kteří plánují počít dítě, mají být zváženy a prodiskutovány vhodné alternativy léčby. V každém případě mají být posouzeny individuální okolnosti. Doporučuje se vyhledat radu specialisty se zkušenostmi s léčbou epilepsie nebo bipolární poruchy.

### Kojení

Valproát je vylučován do mateřského mléka v koncentraci v rozmezí od 1 % do 10 % hladiny v séru matky. Hematologické poruchy byly prokázány u kojených novorozenců/kojenců léčených žen (viz bod 4.8). S ohledem na přínos kojení pro dítě a na prospěšnost léčby pro matku je třeba rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit/ukončit podávání přípravku Orfiril long.

### Fertilita

Amenorea, polycystická ovaria a zvýšená hladina testosteronu byly hlášeny u žen užívajících valproát (viz bod 4.8). Podávání valproátu může také narušit fertilitu u mužů (viz bod 4.8). Poruchy fertility jsou v některých případech reverzibilní nejméně 3 měsíce po ukončení léčby. Omezený počet kazuistik naznačuje, že výrazné snížení dávky může zlepšit fertilitu. V některých jiných případech však reverzibilita infertility u mužů nebyla známa.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Na počátku léčby natrium-valproátem, při zvyšování dávky a/nebo při současném užívání jiných látek působících na CNS se může prodlužovat reakční doba do té míry, že nezávisle na omezeních plynoucích ze základního onemocnění omezuje aktivní účast v silničním provozu, obsluze strojů a další činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, koordinaci pohybů a rychlé rozhodování. Ve zvýšené míře to platí při současném požívání alkoholu.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

Zvláštní pozornost se musí věnovat následujícím příznakům poškození jater:

snížení antiepileptického účinku, které se projevuje zvýšením četnosti epileptických záchvatů nebo jejich opakovaným výskytem, pocit tělesné slabosti, nechutenství, nauzea nebo opakované zvracení, bolest v nadbříšku, bolest neznámé etiologie, tvorba generalizovaného nebo lokalizovaného edému, apatie, poruchy vědomí se zmateností, nepokojem a poruchami pohyblivosti. Ve velmi vzácných případech bylo zjištěno poškození pankreatu s podobnými klinickými příznaky. Jestliže shora uvedené příznaky přetrvávají nebo jsou závažné, je zapotřebí provést příslušné laboratorní vyšetření kromě důkladného klinického vyšetření (viz bod 4.4).

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle frekvence výskytu následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

### Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)

*Vzácné:* myelodysplastický syndrom.

### Poruchy krve a lymfatického systému

*Časté:* anemie, trombocytopenie

*Méně časté:* leukopenie, pancytopenie.

*Vzácné:* selhání kostní dřeně, včetně čisté aplazie červené řady, agranulocytóza, makrocytová anemie, makrocytóza.

*Velmi vzácné:* porucha agregace krevních destiček, prodloužení doby krvácení, lymfopenie, neutropenie.

### Endokrinní poruchy

*Méně časté:* syndrom nepřiměřené sekrece ADH (SIADH), hyperandrogenismus (hirsutismus, virilismus, akné, alopecie mužského typu a/nebo zvýšení androgenů).

*Vzácné:* hypotyreóza (viz bod 4.6).

### Poruchy metabolismu a výživy

*Časté:* hyponatremie, zvýšení nebo ztráta chuti k jídlu, snížení tělesné hmotnosti nebo zvýšení tělesné hmotnosti. Zvýšení tělesné hmotnosti je rizikovým faktorem pro syndrom polycystických ovarí, proto má být pečlivě monitorováno (viz bod 4.4).

*Vzácné:* hyperamonemie\* (viz bod 4.4), hyperinzulinemie, nízké hladiny vazebného proteinu pro inzulinu-podobný růstový faktor I, obezita.

\*Mohou se objevit případy izolované a středně těžké hyperamonemie beze změn jaterních funkčních testů, které nejsou důvodem k ukončení léčby. Byla hlášena i hyperamonemie provázená neurologickými symptomy. V těchto případech je třeba zvážit další vyšetření (viz bod 4.3 a 4.4 Poruchy cyklu močoviny a riziko hyperamonemie a Pacienti s rizikem hypokarnitinemie).

Není známo: hypokarnitinemie (viz body 4.3 a 4.4)

### Psychiatrické poruchy

*Časté:* zmatenost, halucinace, agrese\*, agitovanost\*, porucha pozornosti\*.

*Vzácné:* abnormální chování\*, psychomotorická hyperaktivita\*, poruchy učení\*.

\*Pozorováno zejména v pediatrické populaci

### Poruchy nervového systému

*Velmi časté:* tremor.

*Časté:* extrapyramidové poruchy, stupor\*, somnolence, křeče\*, poruchy paměti, bolest hlavy, nystagmus, závratě.

*Méně časté:* kóma\*, encefalopatie\*, letargie\* (viz níže), reverzibilní parkinsonismus, ataxie, parestezie, zhoršení záchvatů (viz bod 4.4).

*Vzácné:* reverzibilní demence spojená s reverzibilní mozkovou atrofií, kognitivní poruchy, sedace, diplopie.

\* Byl hlášen výskyt stuporu a letargie, někdy vedoucí k přechodnému kómatu (encefalopatie). Tyto účinky byly izolované nebo spojené se zvýšeným výskytem křečí a vymizely po vysazení přípravku nebo snížení dávky. Tyto případy byly většinou popsány při kombinované léčbě (zvláště s fenobarbitalem nebo topiramátem) nebo po náhlém zvýšení dávek valproátu.

### Poruchy ucha a labyrintu

*Časté:* ztráta sluchu.

*Velmi vzácné:* tinitus.

### Cévní poruchy

*Časté:* krvácení (viz bod 4.4 a 4.6).

*Méně časté:* vaskulitida.

### Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

*Méně časté:* pleurální výpotek (eozinofilní).

### Gastrointestinální poruchy

*Velmi časté:* nauzea.

*Časté:* zvracení, poruchy dásní (zejména hyperplazie dásně), stomatitida, bolest v horní části břicha, průjem. Vyskytují se často u některých pacientů na začátku léčby, ale i bez přerušování léčby během několika dní obvykle vymizí.

*Méně časté:* pankreatitida, někdy s letálním zakončením (viz bod 4.4).

*Vzácné:* hypersalivace.

### Poruchy jater a žlučových cest

*Časté:* poškození jater, někdy s letálním zakončením (viz bod 4.4), změny v jaterních testech.

### Poruchy kůže a podkožní tkáně

*Časté:* hypersenzitivita, přechodná a/nebo na dávce závislá alopecie, porucha nehtu a nehtového lůžka.

*Méně časté:* angioedém, vyrážka, porucha ochlupení (jako je abnormální struktura vlasu, změny barvy vlasů/chlupů, abnormální růst vlasů/chlupů).

*Vzácné:* exantém, multifonní erytém, toxická epidermální nekrolýza, Stevensův-Johnsonův syndrom, léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (syndrom DRESS).

*Není známo:* hyperpigmentace.

#### Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

*Méně časté:* u pacientů dlouhodobě léčených valproátem byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus, kterým valproát ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

*Vzácné:* systémový lupus erythematoses, rhabdomyolýza (viz bod 4.4).

#### Poruchy ledvin a močových cest

*Časté:* močová inkontinence

*Méně časté:* enuréza

*Vzácné:* Fanconiho syndrom

*Není známo:* Intersticiální nefritida, zhoršení funkce ledvin, selhání ledvin.

#### Poruchy reprodukčního systému a prsů

*Časté:* dysmenorea.

*Méně časté:* amenorea.

*Vzácné:* neplodnost u mužů (viz bod 4.6), polycystická ovaria.

*Není známo:* abnormální spermatogeneze (se sníženým počtem a/nebo sníženou pohyblivostí spermií).

#### Vrozené, familiární a genetické vady

Kongenitální malformace a vývojové poruchy (viz bod 4.4 a bod 4.6).

#### Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

*Méně časté:* hypotermie, nezávažné periferní otoky.

#### Vyšetření

*Vzácné:* snížení hladiny koagulačních faktorů (nejméně jednoho) v krvi, abnormální výsledky koagulačních testů (jako je prodloužení protrombinového času, prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času, prodloužení trombinového času, prodloužení INR) (viz body 4.4 a 4.6), deficit biotinu/deficit biotinidázy.

#### Pediatrická populace

Bezpečnostní profil valproátu u pediatrické populace je srovnatelný s bezpečnostním profilem u dospělých, ale některé nežádoucí účinky jsou závažnější nebo jsou pozorovány zejména u pediatrické populace. Existuje zvláštní riziko závažného poškození jater u kojenců a malých dětí, zejména ve věku do 3 let. Malé děti jsou také obzvláště ohroženy rizikem vzniku pankreatitidy. Tato rizika se s rostoucím věkem snižují (viz bod 4.4). Psychiatrické poruchy, jako agresivita, agitovanost, poruchy pozornosti, abnormální chování, psychomotorická hyperaktivita a porucha učení jsou pozorovány zejména u pediatrické populace.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

## **4.9 Předávkování**

Při každém zjištěném předávkování je nutno předpokládat možnost kombinované intoxikace užitím více druhů léků, např. při suicidiálním pokusu. Kyselina valproová má při terapeutické hladině 50–100 µg/ml relativně nízkou toxicitu. Případy akutní intoxikace i při plazmatické hladině nad 100 µg/ml jsou velice vzácné jak u dospělých, tak i u dětí. V literatuře je známo jen několik případů akutního a chronického předávkování s fatálním zakončením.

### Symptomy předávkování

Mezi příznaky intoxikace patří různý stupeň psychického útlumu – sedace až kóma, svalová slabost, hyporeflexie až areflexie, ojediněle se může objevit hypotenze, mióza, oběhové a dechové poruchy, mozkový edém, metabolická acidóza a hypokalcemie.

Vysoké plazmatické hladiny způsobují u dětí, stejně jako u dospělých abnormní neurologické reakce a/nebo změny chování.

Protože přípravky s valproátem obsahují sodík, může při předávkování dojít k hyponatremie.

### Léčba předávkování

Specifické antidotum není známo. Proto léčba intoxikace spočívá v udržení vitálních funkcí a v podpoře vylučování kyseliny valproové z organismu. Pokud je to možné, je na místě do 30 minut po požití toxické dávky vyvolat zvracení, resp. provést výplach žaludku s následným podáním aktivního uhlí. Nezbytná je intenzivní lékařská péče (umístění na JIP).

Hemodialýza, forsírovaná diuréza mohou být účinné, peritoneální dialýza má jen malou účinnost. S efektivitou dalších postupů - peruze krve přes aktivní uhlí, kompletní náhrada plasmy a výměnná transfuze - nejsou dostatečné zkušenosti. Z toho důvodu se doporučuje, zvláště u dětí, pouze intenzivní interní léčba bez speciálních detoxikačních postupů, ale se sledováním plazmatických koncentrací natrium-valproátu. V jediném případě byl popsán pozitivní vliv intravenózního podání naloxonu na projasnění stavu bezvědomí při intoxikaci.

V případě předávkování valproátem, které má za následek hyperamonemii, lze karnitin podávat intravenózně za účelem normalizace hladin amoniaku.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antiepileptika, deriváty mastných kyselin, kyselina valproová

ATC kód: N03AG01

Natrium-valproát je antiepileptikum, které nemá chemickou podobnost s ostatními skupinami antiepileptik. V pokusech na zvířatech i v klinických studiích má kyselina valproová antikonvulzivní účinky u různých typů epilepsie. Předpokládaným mechanismem účinku kyseliny valproové je jednak zvýšení presynaptické inhibice mediátorů gama-aminomáslené kyseliny (GABA) ovlivněním jejího metabolismu a jednak přímé postsynaptické působení na iontové kanály neuronální membrány.

Kyselina valproová je velice málo rozpustná ve vodě (1:800), zatímco natrium-valproát se rozpouští ve vodě snadno (1:0,4).

Vícelékové transportní proteiny odstraňují léky z mozku a mohou snížit koncentraci antiepileptik v místě působení. Zvýšená exprese vícelékových transportérů může mít za následek rezistenci vůči léku, a tak vést ke vzniku status epilepticus nebo epilepsie rezistentní na léčbu. Předklinické a *in vitro* studie prokázaly, že se valproát neodstraňuje z mozku vícelékovými transportéry (tj. není substrátem pro vícelékové transportéry). Proto vytvoření rezistence vůči léčbě vícelékovými transportéry je u valproátu nepravděpodobné.

### **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

#### Absorpce

Po perorálním podání se kyselina valproová a její sodná sůl rychle a téměř úplně absorbuje.

Mezi dávkou a plazmatickou koncentrací není lineární závislost. Terapeutické rozmezí plazmatické koncentrace je mezi 50 - 100 µg/ml (180 - 360 µmol/l).

Při koncentracích nad 100 µg/ml je vyšší riziko výskytu nežádoucích účinků, popř. až intoxikace.

### Distribuce

V likvoru je koncentrace kyseliny valproové asi o 10 % nižší než v plazmě. Distribuční objem je závislý na věku pacientů a dosahuje 0,13–0,23 l/kg u dospělých a 0,13 až 0,19 l/kg u mladších osob. Kyselina valproová se váže z 90–95% na plazmatické bílkoviny, zejména na albumin. U vyšších dávek se vazba na bílkoviny snižuje. Vazba na plazmatické proteiny je nižší také u poruchy funkce jater nebo ledvin. V jedné studii byly zjišťovány zvýšené hladiny volné kyseliny valproové (8,5–20 %) u pacientů s renální insuficiencí. Rovnovážného stavu po perorálním podání se dosahuje zpravidla po 3–4 dnech užívání.

### Placentární přenos (viz bod 4.6)

Valproát prochází placentární bariérou u zvířat i u člověka.

- U zvířat prochází valproát placentou v podobném rozsahu jako u člověka.
- V několika publikacích byla u člověka hodnocena koncentrace valproátu v pupeční šňůře novorozenců při porodu.

Sérová koncentrace valproátu v pupeční šňůře, odpovídající plodové koncentraci, byla podobná nebo mírně vyšší než u matek.

Valproát je vylučován do mateřského mléka v koncentracích, které činí asi 1 - 10 % celkové sérové koncentrace v rovnovážném stavu.

### Biotransformace

Biotransformace probíhá glukuronizací a  $\beta$ -,  $\omega$ - a  $\omega_1$ - oxidací. Přibližně 20 % podané látky se vylučuje renální exkrecí jako ester-glukuronid. Existuje více než 20 metabolitů, z nichž ty, které vznikají  $\omega$ -oxidací se považují za hepatotoxické. Méně než 5 % podané látky se vylučuje močí v nezměněné formě.

Hlavním metabolitem je 3-keto-valproová kyselina, která přestupuje ze 3–60 % do moči. U toho metabolitu je u myši prokázána antikonvulzivní účinnost, u člověka však nebyl dosud tento efekt prokázán.

### Eliminace

Plazmatická clearance je 12,7 ml/min u epileptiků, u zdravých dobrovolníků se pohybuje mezi 5–10 ml/min, při užívání enzymy-indukujících léčiv se clearance zvyšuje.

Plazmatický poločas je při monoterapii cca 12–16 hodin a i při dlouhodobé léčbě se nemění. Při kombinované léčbě s jinými antiepileptiky (např. primidonem, fenytoinem, fenobarbitalem nebo karbamazepinem) se poločas snižuje na 4–9 hodin, v závislosti na enzymatické indukci.

Děti starší 10 let a dospívající mají hodnoty clearance valproátu podobné těm, které jsou hlášeny u dospělých. U pediatrických pacientů mladších 10 let se systémová clearance valproátu mění s věkem. U novorozenců a kojenců do 2 měsíců věku je clearance valproátu ve srovnání s dospělými snižena; nejnižší je bezprostředně po narození. V přehledu vědecké literatury vykazoval poločas valproátu u kojenců do dvou měsíců věku značnou variabilitu v rozmezí od 1 do 67 hodin. U dětí ve věku 2–10 let je clearance valproátu o 50 % vyšší než u dospělých.

U poruchy funkce jater se poločas prodlužuje. V případech předávkování se poločas blížil až ke 30 hodinám.

V těhotenství vzrůstá s distribučním objemem ve třetím trimestru i hepatální a renální clearance s možností poklesu plazmatických hladin i při zvýšené dávce.

### Biologická dostupnost

Biologická dostupnost se po perorálním podání blíží ke 100 %.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Valproát nebyl mutagenní ani u bakterií, ani v testu na myších lymfomech *in vitro* a nevyvolával opravu DNA v primárních kulturách hepatocytů potkanů. *In vivo* však bylo dosaženo protichůdných výsledků při teratogenních dávkách v závislosti na cestě podání. Po perorálním podání, převládající cestě podání u člověka, nevyvolával valproát chromozomální aberace v kostní dřeni potkanů ani dominantní letální účinky

u myši. Intraperitoneální injekce valproátu zvýšila počet zlomů vláken DNA a poškození chromozomů u hlodavců. V publikovaných studiích byly navíc hlášeny zvýšené výměny sesterských chromatid u pacientů s epilepsií vystavených valproátu ve srovnání s neléčenými zdravými subjekty. Protichůdné výsledky však byly získány při porovnání údajů u pacientů s epilepsií léčených valproátem s údaji u neléčených pacientů s epilepsií. Klinický význam těchto nálezů týkajících se DNA/chromozomů není znám.

Preklinické údaje získané na základě konvenčních studií kancerogenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Dlouhodobé pokusy a sledování hodnotící kancerogenitu byly prováděny u myši a potkanů a při podávání velmi vysokých dávek byl zaznamenán zvýšený výskyt podkožních fibrosarkomů u samců laboratorního potkana.

#### Reprodukční toxicita

Valproát vyvolal teratogenní účinky (malformace několika orgánových systémů) u myši, potkanů a králíků. U první generace potomků myši a potkanů po expozici *in utero* byly hlášeny abnormality chování. Některé změny chování byly také pozorovány ve druhé generaci a tyto změny byly méně výrazné ve 3. generaci myši po akutní expozici první generace teratogenním dávkám valproátu *in utero*. Základní mechanismy a klinický význam těchto nálezů nejsou známy.

Studie na zvířatech ukazují, že při působení valproátu *in utero* dochází k morfologickým a funkčním změnám sluchového systému u potkanů a myši.

Ve studiích toxicity při opakovaném podávání byly u dospělých potkanů a psů po perorálním podávání v dávkách 400 mg/kg/den, resp. 150 mg/kg/den hlášeny degenerace/atrofie varlat nebo abnormality spermatogeneze a snížení hmotnosti varlat, s příslušnými dávkami NOAEL pro nálezy na varlatech 270 mg/kg/den u dospělých potkanů a 90 mg/kg/den u dospělých psů.

Srovnání bezpečnostního rozpětí založeného na extrapolované AUC u potkanů a psů ukazuje, že nemusí existovat žádné bezpečnostní rozpětí.

U mláďat potkanů byl pokles hmotnosti varlat pozorován pouze při dávkách překračujících maximální tolerovanou dávku (od 240 mg/kg/den intraperitoneálně nebo intravenózně) a bez souvisejících histopatologických změn. Při tolerovaných dávkách (do 90 mg/kg/den) nebyly zaznamenány žádné účinky na samčí reprodukční orgány. Na základě těchto dat nebyla mláďata považována za náchylnější k nálezům na varlatech než dospělí jedinci. Relevance nálezů na varlatech pro pediatrickou populaci není známa.

Ve studii fertility na potkanech nezměnil valproát v dávkách až 350 mg/kg/den reprodukční výkonnost samců. Mužská neplodnost však byla identifikována jako nežádoucí účinek u člověka (viz body 4.6 a 4.8).

#### Akutní toxicita

Výsledky pokusů testující akutní toxicitu na různých živočišných druzích neprokázaly výrazněji zvýšenou citlivost na natrium-valproát. LD 50 podle živočišného druhu se pohybuje mezi 0,5 - 1,5 g/kg tělesné hmotnosti.

#### Chronická toxicita

Při pokusech sledujících chronickou toxicitu na různých živočišných druzích při dávkování od 250 mg/kg tělesné hmotnosti u laboratorního potkana a od 90 mg/kg tělesné hmotnosti u psů byly prokázány atrofie varlat, degenerace ductus deferens a insuficientní spermatogeneze společně se změnami plicní tkáně a prostaty.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Kalcium-stearát, methylovaný oxid křemičitý, amonio-methakrylátový kopolymer typ B, ethylcelulosa, dibutyl-sebakát, kyselina olejová, kyselina sorbová, hydroxid sodný.

Orfiril long 150 mg a 300 mg dále: natrium-lauryl-sulfát, želatina, indigokarmín a Orfiril long 300 mg: chinolinová žluť.

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

Orfiril long 150 a 300 mg: 18 měsíců

Orfiril long 500 a 1000 mg: 3 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Orfiril long 150 a 300 mg: Uchovávejte při teplotě do 25 °C v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Orfiril long 500 a 1000 mg: Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

## **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Orfiril long 150 a 300 mg: Plastová lahvička se šroubovacím uzávěrem plněným sušidlem obsahující silikagel (HDPE/PP/silikagel).

Velikost balení: 50, 100 nebo 200 tobolek

Orfiril long 500 a 1000 mg: sáček z papíru/Al/PE, krabička

Velikost balení: 50, 100 nebo 200 dávek (sáčků) v 1 balení

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214, 22335 Hamburg, Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Orfiril long 150 mg: 21/083/00-C

Orfiril long 300 mg: 21/084/00-C

Orfiril long 500 mg: 21/085/00-C

Orfiril long 1000 mg: 21/086/00-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 2. února 2000

Datum posledního prodloužení registrace: 19. září 2012

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

28. 2. 2025