

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 100 mg/ml injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna ampule (3 ml injekčního roztoku) obsahuje natrii valproas 300 mg.
Jeden ml injekčního roztoku obsahuje natrii valproas 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

Jedna ampule obsahuje 1,81 mmol (41,6 mg) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok

Čirý bezbarvý roztok

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Orfiril v injekční formě se používá, pokud z nejrůznějších důvodů nelze podávat natrium-valproát perorálně:

- generalizované záchvaty ve formě absencí, myoklonických a tonicko-klonických záchvatů,
- fokální a sekundárně generalizované záchvaty,
- kombinovaná léčba u dalších forem záchvatových onemocnění, jako fokální záchvaty se simplexní a komplexní symptomatologií, a fokální záchvaty se sekundární generalizací, pokud tyto záchvatové formy nereagují na obvyklou antiepileptickou terapii.

Pediatrická populace:

U malých dětí je natrium-valproát jen ve výjimečných případech lékem první volby a lze jej podávat po pečlivém zvážení rizik a prospěchu terapie, pokud možno pouze 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. 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).

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 byla zahájena a sledována specialistou se zkušenostmi s léčbou epilepsie (viz body 4.4 a 4.6).

Dávkování určí lékař vždy individuálně a stanoví nejnižší ještě účinnou dávku. Při terapii natrium-valproátem se doporučuje pozvolné zvyšování dávky až k dosažení dávky optimálně účinné.

Při monoterapii natrium-valproátem se doporučená počáteční dávka pohybuje zpravidla mezi 5 - 10 mg/kg tělesné hmotnosti, každých 4-7 dní je možno dávku zvýšit asi o 5 mg/kg tělesné hmotnosti.

Průměrné hodnoty denních dávek při dlouhodobé terapii jsou následující:

děti:	30 mg/kg tělesné hmotnosti
dospívající:	25 mg/kg tělesné hmotnosti
dospělí:	20 mg/kg tělesné hmotnosti

Denní dávka se obvykle dělí do 2 - 4 dílčích dávek.

Plný účinek valproátu lze pozorovat teprve po 4-6 týdnech podávání. Proto do této doby nelze denní dávku zvýšit nad průměrné hodnoty.

Pro Orfiril je doporučen následující způsob dávkování:

	věk	tělesná hmotnost	průměrná dávka v mg/den
Děti	3 - 6 měsíců	5,5 - 7,5 kg	150 mg
Děti	6 - 12 měsíců	7,5 - 10 kg	150 - 300 mg
Děti	1 - 3 roky	10 - 15 kg	300 - 450 mg
Děti	3 - 6 let	15 - 20 kg	450 - 600 mg
Děti	6 - 14 let	25 - 40 kg	600 - 1200 mg
Dospívající		40 - 60 kg	600 - 1500 mg
Dospělí		nad 60 kg	1200 - 2100 mg

Plazmatická koncentrace v rovnovážném stavu nemá přesáhnout 100 µg/ml (měření před první ranní dávkou).

U pacientů, kterým je nasazována léčba Orfirem at' ve formě dlouhodobé infuze nebo opakovaných krátkodobých infuzí, a kteří před touto terapií byli léčeni natrium-valproátem perorálně, se podává denní dávka ve stejné výši jako předchozí perorální dávka a lze ji následně individuálně upravit.

U dospělých je počáteční dávka natrium-valproátu zpravidla 5-10 mg/kg tělesné hmotnosti.

Doporučuje se nejprve podání 300 - 900 mg natrium-valproátu (1-3 ampule) v pomalé intravenózní injekci (3-5 minut) a poté pokračovat v léčbě dlouhodobou infuzí nebo opakovanými krátkodobými infuzemi s valproátem až do celkové maximální denní dávky 2400 mg valproátu (t.j. 8 ampulí).

Děti dostávají zpravidla 20-30 mg natrium-valproátu na kg tělesné hmotnosti/den. Pokud při této dávce není dosaženo kontroly záchvatů, lze dávku zvýšit až na 40 mg/kg/den za častých kontrol plazmatické hladiny valproové kyseliny.

Podává-li se natrium-valproát v kombinaci s jinými antiepileptiky, nebo pokud se postupně mění dřívější medikace, je nutno upravit dávkování nahrazovaných antiepileptik. To platí zejména pro fenobarbital. Pokud se má nahradit předchozí medikace, je tak nutno učinit velice pozvolna. Protože enzymatickou indukci podmíněné zrychlené odbourávání natrium-valproátu (viz interakce) se po vysazení některých antiepileptik vrací postupně k nižším hodnotám, je nutno zkontrolovat hladinu natrium-valproátu v séru asi po 4 až 6 týdnech po výměně nebo vysazení předchozí terapie a dávkování příslušně upravit.

Pacienti s renální insuficiencí

U pacientů s renální insuficiencí může být nutné dávku 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

Orfiril je určen výhradně k intravenózní aplikaci.

Orfiril se podává ve formě pomalé intravenózní injekce, nebo v infuzi s fyziologickým roztokem nebo s roztokem 5% glukózy.

Intravenózní podávání se má nahradit perorální terapií, jakmile to stav pacienta dovolí.

Délka léčby a podávaná dávka je individuální a musí ji stanovit ošetřující lékař.

4.3 Kontraindikace

Orfiril je kontraindikován v následujících situacích:

- hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1,
- probíhající nebo doznívající jaterní onemocnění a/nebo manifestní závažná porucha funkce jater a pankreatu,
- pokud se u pokrevních příbuzných pacienta po podání natrium-valproátu již vyskytly jaterní poruchy s letálním zakončením,
- porfyrie,
- u malých dětí, je-li nutná kombinace více antiepileptik,
- porucha cyklu močoviny (viz bod 4.4),
- pacienti s nekorigovanou primární systémovou deficiencí karnitinu (viz bod 4.4 Pacienti s rizikem hypokarnitinemie)
- 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).

Valproát je kontraindikován u pacientů se známými mitochondriálními poruchami způsobenými mutacemi jaderného genu kódujícího mitochondriální enzym polymerázu γ (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 pacienti:

- s poškozením kostní dřeně (pečlivé sledování krevního obrazu),
- děti a dospívající s organickým poškozením mozku a s těžkými formami záchvatů,
- s poruchami krevní srážlivosti,
- s vrozenými enzymatickými defekty,
- s insuficiencí ledvin a s hypoproteinemii,
- se systémovým lupus erythematoses (valproát může indukovat reakce imunitního systému).

Hepatální a pankreatická dysfunkce

Zřídka se mohou vyskytnout těžká poškození jater s fatálním zakončením. Nejčastěji jsou postiženi kojenci a děti do 3 let s těžkými epileptickými záchvaty, zvláště se současným organickým poškozením mozku, s mentální retardací a/nebo s vrozenými metabolickými defekty, včetně mitochondriálních poruch, jako je deficiencie karnitinu, poruchy cyklu močoviny, mutace POLG (viz body 4.3 a 4.4) nebo degenerativní onemocnění. U této skupiny je nutno podávat natrium-valproát se zvláštní opatrností a jako monoterapii. Zkušenost ukázala, že četnost jaterních poškození nad věkovou hranicí 3 let (a zvláště pak od 10 let věku výše) výrazně klesá. Ve většině případů se jaterní poškození začne projevovat v průběhu prvních 6 měsíců léčby, nejčastěji mezi 2. až 12. týdnem po zahájení léčby valproátem a obvykle při kombinované léčbě několika antiepileptiky.

Zvláštní upozornění pro použití a kontrolní vyšetření

Obvykle se hepatální poškození projeví nejprve klinickými příznaky (nechutenství, nauzea, zvracení, bolest břicha, odpor k obvyklé stravě, odpor k valproátu, únava, ochablost, zvýšení frekvence či závažnosti záchvatů, epistaxe, hematomy, edémy, ikterus), dříve než změnami laboratorních hodnot. Klinické sledování pacientů má proto velký význam.

Okamžité vysazení terapie přichází v úvahu při nejasných celkových obtížích, klinických příznacích jaterní nebo pankreatické léze, nebo zvýšené krvácivosti, při více než 2-3násobném zvýšení jaterních transamináz — i bez klinických symptomů (nutno však pomyslet na enzymatickou indukci, event. přídatnou medikaci), při mírném (1,5- či 2násobném) zvýšení jaterních transamináz při současně probíhajícím akutním horečnatém infektu anebo při změnách krevní srážlivosti.

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.

Opatření ke včasnému rozpoznání jaterního poškození: Před nasazením léčby je nezbytné důkladné klinické vyšetření (zaměřené zvláště na metabolické poruchy, hepatopatii, pankreatické léze a poruchy srážlivosti) a laboratorní vyšetření: krevního obrazu s trombocyty, bilirubinu, ALT, AST, GGT, lipázy, alfa-amylázy v krvi, glukózy, celkové bílkoviny, Quickova testu, PTT, fibrinogenu, faktoru VIII a dalších koagulačních faktorů. Je nezbytné být s pacienty v častém kontaktu a sledovat jejich stav, zvláště při výskytu horečky. Rodiče, resp. pečující osoby, je nutno poučit o možných příznacích počínajícího jaterního poškození a nutnosti jejich včasného ohlášení. 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.

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).

U dospívajících (od 15 let věku) a dospělých se doporučuje provést kontrolní klinické a laboratorní vyšetření před zahájením terapie a pak v měsíčních intervalech po dobu prvního půl roku léčby. 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.

Sebevražedné myšlenky 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 nevylučují možnost zvýšeného rizika u natrium-valproátu. Proto mají být u pacientů sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby poskytující pacientům péči) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu symptomů sebevražedného myšlení či chování musí vyhledat lékařskou pomoc.

Poruchy cyklu močoviny a riziko hyperamonemie

Pokud je podezření na poruchu cyklu močoviny, má být provedeno před zahájením léčby vyšetření metabolismu močoviny z důvodu rizika vzniku hyperamonemie při užívání valproátu (viz body 4.3 a 4.4 Pacienti s rizikem hypokarnitinemie a Hepatální a pankreatická dysfunkce).

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, Fanconiho 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.

Paradoxní zhoršení záchvatů

Podobně jako u jiných antiepileptik mohou někteří pacienti léčení valproátem paradoxně zaznamenat reverzibilní zhoršení závažnosti (včetně status epilepticus) a/nebo zvýšení četnosti výskytu záchvatů případně nástup jiných typů záchvatů. Dostupné údaje 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).

Při výskytu nežádoucích účinků, které nejsou závislé na dávce, je na místě vysazení přípravku.

U pacientů s renální insuficiencí a s hypoproteinemií je nutno vzít v úvahu vyšší podíl volné kyseliny valproové v plazmě a přiměřeně tomu redukovat dávky. Současné podávání kyseliny valproové/natrium-valproátu a karbamepemu není doporučeno (viz bod 4.5).

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.

Před chirurgickými a stomatologickými výkony, např. před extrakcí zubu, je nutno včas zkontrolovat srážlivost krve.

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 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).

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.
- pacientka porozuměla nutnosti konzultace se svým lékařem, jakmile plánuje těhotenství, aby se zajistila včasná konzultace a převedení na jiné alternativní léčebné možnosti před početím a přerušením používání kontracepce.
- pacientka porozuměla, že v případě těhotenství je třeba se neprodleně poradit se svým lékařem.
- pacientka obdržela příručku pro 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 zvažil, že nemá přesvědčivé důkazy o nemožnosti otěhotnění.

Dívky

- Předepisující lékař musí zajistit, že rodiče/pečovatelé dívky rozumí nutnosti kontaktovat specialistu, jakmile u dívky léčené valproátem 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 tělísko 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 používání 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) 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 převedení 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.

V případě těhotenství

Pokud žena léčená valproátem otěhotní, musí být nepadleně 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 léčby valproátem u žen ve fertilním věku a detaily programu prevence početí. Příručka pro pacientky a karta pacienta musí být poskytnuty všem ženám ve fertilním věku léčeným valproátem.

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

Použití u mužů

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 nejvhodnější 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.

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

Pacienti se známou nebo suspektní mitochondriální poruchou

Valproát může vyvolat nebo zhoršit klinické projevy základních mitochondriálních onemocnění, které jsou způsobeny mutacemi mitochondriální DNA i nukleárního genu kódujícího POLG. U pacientů s dědičnými neurometabolickými syndromy způsobenými mutacemi genu pro mitochondriální enzym polymerázu γ (POLG), například Alpersův-Huttenlocherův syndrom, se ve zvýšené míře vyskytuje valproátem 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 senzorio-motorickou neuropatii, myopatii, cerebelární ataxii, oftalmoplegii nebo komplikovanou migrénu s okcipitální aурou. Testování na mutace POLG je třeba provádět v souladu se současnou klinickou praxí diagnostického hodnocení těchto poruch (viz bod 4.3).

Informace o pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje 41,6 mg sodíku v jedné ampuli, což odpovídá 2 % 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

Enzym indukující antiepileptika, jako fenobarbital, fenytoin a karbamazepin, mohou zvýšit vylučování kyseliny valproové a tím snížit její účinnost. Hladiny metabolitů kyseliny valproové mohou být zvýšeny při současném podávání s fenytoinem nebo fenobarbitalem. Proto u pacientů léčených těmito dvěma látkami mají být pečlivě sledovány příznaky a projevy hyperamonemie.

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 se má lékař u pacientů stabilizovaných na kyselině valproové této kombinace vyvarovat (viz bod 4.4).

Felbamát

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

Meflochin

Meflochin zvyšuje odbourávání kyseliny valproové a kromě toho se vyznačuje prokonvulzivními účinky. Jeho současné podávání s valproátem může proto vyvolat 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 používání natrium-valproátu s antikoagulancii nebo s 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 krevní srážlivost. Kombinaci 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.

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.

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.

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

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 se 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 Orfirilu 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.

Kodein

Valproát ovlivňuje metabolismus a vazbu na plazmatické proteiny u kodeinu.

Etosuximid

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

Nimodipin

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

Barbituráty, benzodiazepiny, neuroleptika a antidepresiva

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

Antikoagulancia

Valproát může ovlivňovat účinky antikoagulačních přípravků jako warfarin a kyselina acetylsalicylová.

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 %.

Zidovudin

Kyselina valproová může zvýšit sérovou koncentraci zidovudinu, a tím potencovat riziko toxicity zidovudinu.

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 krevní hladinu propofolu. Snížení dávky propofolu má být zváženo, pokud je podáván současně s valproátem.

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).

Testy na ketolátky

Natrium-valproát je částečně metabolizován na ketolátky, proto je nutno u nemocných s diabetem, kde je podezření na ketoacidózu, počítat s možností falešně pozitivních laboratorních testů na ketolátky v moči.

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

Současné podávání valproátu a topiramátu nebo acetazolmidu bylo spojeno s encefalopatií a/nebo hyperamonemií. U pacientů léčených těmito dvěma látkami mají být pečlivě sledovány příznaky a projevy hyperamonemické encefalopatie.

Kvetiapin

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

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).

Teratogenita a účinky na vývoj při expozici *in utero*

Riziko expozice valproátu během těhotenství

Používání 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 prokázaly reprodukční toxicitu (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. Práhovou 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 dávku, 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.

Presné 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 převedení na vhodnou alternativní léčbu před početím a před přerušením používání antikoncepce (viz bod 4.4). Není-li změna léčby možná, musí být žena dále poučena o rizicích valproátu pro nenarozené dítě pro podporu jejího informovaného rozhodování ohledně plánování rodičovství.

Těhotné ženy

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

Pokud žena léčená valproátem 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 používat valproát k léčbě epilepsie, doporučuje se:

- používat nejnižší účinnou dávku a rozdělit denní dávku valproátu do několika menších dílčích dávek používaných 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 nejvhodnější 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.

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.

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 začátku léčby natrium-valproátem, při zvýšení dávkování a/nebo při současném užívání jiných látek působících v centrálním nervovém systému, může být prodloužena reakční doba do té míry, že nezávisle na omezeních plynoucích ze základního onemocnění omezuje aktivní účast na silničním provozu, řízení strojů a další činnosti vyžadující zvýšenou pozornost, koordinaci pohybů a rychlé rozhodování.

4.8 Nežádoucí účinky

K možným nežádoucím účinkům používání přípravku Orfiril patří veškeré nežádoucí účinky spojené s perorálními formami valproátu. Při parenterálním podání natrium-valproátu může vzniknout metabolická acidóza.

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky natrium-valproátu jsou gastrointestinální poruchy, které se vyskytují přibližně u 20 % pacientů. Případy těžkého (a dokonce fatálního) poškození jater byly pozorovány zejména u dětí léčených vysokými dávkami nebo v kombinaci s jinými antiepileptiky.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže podle tříd orgánových systémů MedDRA a frekvence výskytu:

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

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

Vzácné: Myelodysplastický syndrom.

Poruchy krve a lymfatického systému

Časté: Trombocytopenie, leukopenie.

Méně časté: Krvácení.

Vzácné: Makrocytární anémie, makrocytóza.

Velmi vzácné: Poruchy kostní dřeně, snížení koncentrace fibrinogenu a/nebo koagulačního faktoru VIII, porucha agregace krevních destiček, prodloužení doby krvácení, lymfopenie, neutropenie, pancytopenie, anémie, aplázie červené krevní řady.

Není známo: Agranulocytóza.

Poruchy imunitního systému

Vzácné: Lupus erythematoses.

Není známo: Léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS syndrom). Alergické reakce (viz také „*Poruchy kůže a podkožní tkáně*“). Angioedém.

Endokrinní poruchy

Méně časté: Hyperandrogenismus (hirsutismus, virilismus, akné, alopecie mužského typu a/nebo zvýšené androgeny).

Vzácné: Hypothyreóza.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté: zvýšení tělesné hmotnosti (viz bod 4.4) nebo snížení tělesné hmotnosti, zvýšení nebo ztráta chuti k jídlu.

Vzácné: Hyperinsulinemie, nízké hladiny proteinu I vázícího insulinu podobný růstový faktor, obezita, hyperamonemie (viz bod 4.4)

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 body 4.3 a 4.4 Poruchy cyklu močoviny a riziko hyperamonemie a Pacienti s rizikem hypokarnitinemie).

Velmi vzácné: Hyponatremie, abnormální nálezy v testech funkce štítné žlázy (klinický význam není znám).

Není známo: Syndrom nepřiměřené sekrece antidiuretického hormonu (SIADH), metabolická acidóza*¹, hypokarnitinemie (viz body 4.3 a 4.4).

Psychiatrické poruchy

Časté: Agrese*², agitovanost*², porucha pozornosti*².

Vzácné: Podrážděnost, halucinace, konfuze, abnormální chování*², psychomotorická hyperaktivita*², poruchy učení*².

Poruchy nervového systému

Časté: Ospalost, třes, parestesie, somnolence, poruchy paměti, nystagmus, závratě.

Méně časté: Letargie, přechodné kóma, v některých případech spojené se zvýšenou frekvencí záchvatů.

Vzácné: Bolest hlavy, hyperaktivita, spasticita, ataxie, stupor (někdy doprovázený zvýšenou incidencí záchvatů), kognitivní porucha, diplopie.

Velmi vzácné: Encefalopatie*³, demence spojená s cerebrální atrofií, reversibilní extrapyramidové poruchy (např. parkinsonismus).

Není známo: Sedace, paradoxní zhoršení záchvatů, závratě při intravenózní aplikaci*¹.

Poruchy ucha a labyrintu

Velmi vzácné: Zhoršení sluchu, tinitus.

Cévní poruchy

Vzácné: Vaskulitida.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Není známo: Eosinofilní pleurální výpotek.

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté: Gastrointestinální obtíže (bolest, nausea, zvracení).

Časté: Průjem, poruchy dásní (zejména hyperplazie dásně), stomatitida.

Vzácné: Pankreatitida, někdy s fatálním zakončením, hypersalivace.

Poruchy jater a žlučových cest

Časté: Změny v jaterních testech.

Vzácné: Závažné poruchy jaterních funkcí^{*4}, včetně jaterního selhání, někdy s fatálním zakončením.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Časté: Přechodné vypadávání vlasů, blednutí vlasů a kučeravění vlasů, poruchy nehtu a nehtového lůžka.

Vzácné: Exantém, erythema multiforme.

Velmi vzácné: Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza.

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň

Vzácné: Rhabdomyolýza (viz bod 4.4).

Není známo: U pacientů dlouhodobě léčených přípravkem Orfiril byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus, kterým Orfiril ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

Poruchy ledvin a močových cest

Časté: Močová inkontinence.

Velmi vzácné: Fanconiho syndrom, enuréza.

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

Poruchy reprodukčního systému a prsu

Časté: Amenorea, polycystická ovaria.

Vzácné: Dysmenorea, neplodnost u mužů (viz bod 4.6).

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

Vrozené, familiální a genetické vady

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

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Vzácné: Hypotermie, periferní edém, zánět v místě aplikace^{*1}.

Není známo: Poškození tkáň po neúmyslné intraarteriální, perivenózní nebo intramuskulární/subkutánní injekci^{*1}.

Vyšetření

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

^{*1} Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny pouze pro injekční Orfiril.

^{*2} Tyto nežádoucí účinky jsou pozorovány převážně u pediatrické populace.

^{*3} Ve vzácných případech po užití léku obsahujícího kyselinu valproovou byly pozorovány případy encefalopatie, jejíž patogeneze je nejasná, a po vysazení léku je reversibilní. V několika takových případech byla přitom popisována zvýšená hladina amoniaku a v případech kombinované léčby fenobarbitalem i zvýšená hladina fenobarbitalu. V ojedinělých případech, především při vyšších dávkách nebo při kombinaci s jinými antiepileptiky, se vyskytly chronické encefalopatie. Byly spojovány s neurologickými symptomy a poruchami vyšších kortikálních funkcí, jejichž vznik také nebyl dosud uspokojivě vysvětlen.

^{*4} Zvláštní pozornost se musí věnovat následujícím příznakům poškození jater: snížení antiepileptického účinku, které se projeví zmnožením epileptických záchvatů nebo jejich opakovaným

výskytem, pocit tělesné slabosti, nechutenství, nausea nebo opakované zvracení, bolest v nadbřišku, 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. Podobné příznaky se musí velmi pozorně sledovat u dětí a kojenců. Jestliže výše uvedené příznaky přetrvávají nebo jsou silné, je zapotřebí provést příslušné laboratorní vyšetření kromě důkladného klinického vyšetření (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

Bezpečnostní profil valproátu u pediatrické populace je srovnatelný s dospělými, některé nežádoucí účinky jsou však závažnější nebo pozorované hlavně u pediatrické populace. Existuje specifické riziko závažného poškození jater u kojenců a malých dětí, zejména mladších 3 let. Malé děti jsou také zvláště ohroženy pankreatitidou. Tato rizika s rostoucím věkem klesají (viz bod 4.4). Zejména u pediatrické populace jsou pozorovány psychiatrické poruchy jako agresivita, agitovanost, poruchy pozornosti, abnormální chování, psychomotorická hyperaktivita a porucha učení.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Valproát 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.

Symptomy předávkování

Symptomy předávkování jsou: stavy zmatenosti, sedace až kóma, svalová slabost a hypo- nebo areflexie, hypotenze, mióza, kardiovaskulární a respirační poruchy, mozkový edém, metabolická acidóza a hypokalcemie.

Vysoké sérové koncentrace vyvolávají u dospělých a u dětí abnormální neurologické reakce a poruchy chování.

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

Léčba předávkování

Specifické antidotum není známo. Proto léčba spočívá v udržení životních funkcí a podpoře vylučování natrium-valproátu z organismu. V tom případě je nutná intenzivní lékařská péče (umístění na JIP).

Hemodialýza a forsírovaná diuréza mohou být účinné, peritoneální dialýza má jen malou účinnost. S efektivitou dalších postupů – perfuzí krve přes aktivní uhlí, kompletní náhradou plazmy a výměnnou transfuzí - nejsou dostatečné zkušenosti. Z těchto důvodů se doporučuje zvláště u dětí pouze intenzivní interní léčba bez speciálních detoxikačních postupů, ale s kontrolou plazmatických koncentrací natrium-valproátu. V jediném případě byl popsán pozitivní vliv intravenózního podání naloxonu na projasnění poruchy vědomí.

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 masných kyselin.
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 antiepileptický účinek. Předpokládaným principem působení kyseliny valproové je jednak zvýšení presynaptické inhibice zprostředkované kyselinou gama-aminomáselnou (GABA) ovlivněním jejího metabolismu, jednak přímý postsynaptický účinek na iontové kanály neuronální membrány. Rozpustnost kyseliny valproové ve vodě je velice nízká (1 : 800), natrium-valproátu naopak velice dobrá (1 : 0,4).

Vícelékové transportní proteiny odstraňují léky z mozku a mohou snížit koncentraci antiepileptik v místě působení. Expres příliš velkého počtu těchto vícelékových transportérů může mít za následek rezistenci vůči léku, a tak vést ke vzniku status epilepticus nebo epilepsie rezistentních na léčbu. Předklinické a *in vitro* studie prokázaly, že se valproát neodstraňuje z mozku vícelékovými transportéry. Proto vytvoření rezistence vůči léčbě vícelékovými transportéry je u valproátu nepravděpodobné.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Z trávicího traktu se kyselina valproová a její sodná sůl (po podání p.o.) rychle a plně resorbuje.

Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo podle galenické formy u roztoků v průběhu 0,5 - 2 hodin, u tablet v průběhu 1 - 4 hodin. U enterosolventních přípravků se udává dosažení maximální plazmatické koncentrace po 2 - 8 hodinách se zpožděním o 1 - 4 hodiny. Maximální dosažené koncentrace po dávce 600 mg jsou obvykle v rozmezí 46 - 88 µg/ml. Lékové formy s prodlouženým uvolňováním mají stejnou biologickou dostupnost jako ostatní galenické formy. Neexistuje lineární závislost dávky a plazmatické koncentrace. Terapeutické rozmezí plazmatické koncentrace je mezi 50 - 100 µg/ml.

Při koncentracích nad 100 µg/ml je vyšší riziko výskytu nežádoucích účinků, popřípadě intoxikace. Rovnovážného stavu je dosaženo asi po 2 týdnech podávání.

Distribuce

V likvoru je koncentrace asi o 10 % nižší než v plazmě. Distribuční objem závisí na věku pacientů a dosahuje 0,13 - 0,23 l/kg, u mladších jedinců 0,13 - 0,19 l/kg. Valproová kyselina se váže na plazmatické bílkoviny asi z 90 - 95 %, hlavně na albumin. Při vyšších dávkách se vazba na bílkoviny snižuje. Vazba na proteiny plazmy je nižší také u poruchy funkce ledvin a jater. V jedné studii byly pozorovány zvýšené hladiny volné kyseliny valproové (8,5 - 20 %) u pacientů s renální insuficiencí.

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.

Kyselina valproová přestupuje do mateřského mléka. V rovnovážném stavu dosahuje koncentrace v mateřském mléku asi 10 % hodnot v plazmě.

Biotransformace

Biotransformace probíhá buď glukuronizací nebo β -, ω - a ω_1 -oxidací. Přibližně 20% podané dávky se vylučuje renální exkrecí v esterové formě jako glukuronid. Existuje více než 20 metabolitů, z nichž ty,

kteře vznikají ω -oxidačními pochody jsou pokládány za hepatotoxické. Méně než 5 % se vylučuje močí v nezměněné formě.

Hlavním metabolitem je 3-ketovalproová kyselina, která přestupuje z 3 – 60 % do moči. U tohoto metabolitu byl u myši prokázán antikonvulzivní účinek. U člověka však nebyl dosud tento efekt prokázán.

Eliminace

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

Plazmatický poločas se při monoterapii pohybuje mezi 12 - 16 hodinami a i při dlouhotrvající léčbě se nemění. Při kombinované léčbě s jinými antiepileptiky (např. primidonem, fenytoinem, fenobarbitalem nebo karbamazepinem), se poločas snižuje asi na 4 - 9 hodin, v důsledku enzymatické indukce.

Děti starší 10 let a dospívající mají hodnoty clearance valproátu podobné těm, které jsou hlášeny u dospělých. U pediatrických pacientů mladších 10 let kolísá systémová clearance valproátu podle věku. 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 a dětí mladších dvou měsíců 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 jaterních poruch se poločas prodlužuje, v případech předávkování se poločas blížil 30 hodinám.

V těhotenství vzrůstá distribuční objem a jaterní i renální clearance od třetího měsíce s možným poklesem plazmatických hladin i při zvýšeném dávkování.

Biologická dostupnost

Biologická dostupnost se po perorálním podání blíží 100 %. Při intravenózním podání této hranice dosahuje. Studie biologické dostupnosti provedená v roce 1990 na 14 probandech poskytla následující hodnoty:

Orfiril	
Maximální plazmatická koncentrace ($C_{\max}$)	$25,6 \pm 3,9 \mu\text{g/ml}$
Latence dosažení max. plazmat. konc. ($t_{\max}$)	$2,9 \pm 0,5 \text{ hod}$
Plocha pod křivkou C.-t. závislosti (AUC)	$455,2 \pm 128,9 \mu\text{g/ml.hod}$

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Dlouhodobé pokusy na tumorogenní potenciál byly prováděny na myších a na laboratorních potkanech. U velice vysokých dávek byl zaznamenán zvýšený výskyt podkožních sarkomů u samic 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.

Ve studiích toxicity při opakovaném podávání byly u dospělých potkanů a psů po perorálním podávání v dávkách 1 250 mg/kg/den, resp. 150 mg/kg/den hlášeny degenerace/atrofie varlat nebo abnormality spermatogeneze a snížení hmotnosti varlat.

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

Testy akutní toxicity natrium-valproátu na různých živočišných druzích vykazaly hodnoty LD₅₀ podle živočišného druhu mezi 1200 až 1600 mg/kg tělesné hmotnosti při perorálním podání a 750 - 950 mg/kg tělesné hmotnosti při i.v. podání.

Chronická toxicita

Při pokusech testujících chronickou toxicitu u různých druhů zvířat při dávkování od 250 mg/kg tělesné hmotnosti výše u laboratorních potkanů a od 90 mg/kg tělesné hmotnosti výše 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

Dihydrát dinatrium-edetátu, voda pro injekci, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková.

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Odlamovací ampule z bezbarvého skla hydrolytické třídy I se silikonovým povlakem na vnitřní straně, plastický přířez, krabička. 5 ampulí v 1 balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Orfiril se podává ve formě pomalé intravenózní injekce, nebo v infuzi s fyziologickým roztokem nebo s roztokem 5% glukózy.

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335, Hamburg, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

21/323/99-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 19. května 1999

Datum posledního prodloužení registrace: 8. prosince 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

7. 5. 2024