

gk

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orfiril 150, 150 mg tabletki dojelitowe

Orfiril 300, 300 mg tabletki dojelitowe

Orfiril 600, 600 mg tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Orfiril 150: 1 tabletka dojelitowa zawiera 150 mg *Natrii valproas* (sodu walproinianu)

Orfiril 300: 1 tabletka dojelitowa zawiera 300 mg *Natrii valproas* (sodu walproinianu)

Orfiril 600: 1 tabletka dojelitowa zawiera 600 mg *Natrii valproas* (sodu walproinianu)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowe

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- uogólnione napady padaczkowe w postaci napadów nieświadomości, napadów mioklonicznych i toniczno-klonicznych,
- napady częściowe i wtórnie uogólnione
- leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Kontynuację leczenia walproinianem można rozważać u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem w ostrej fazie manii.

4.2 Dawkowanie i sposób stosowania

Dawkowanie jest indywidualne w zależności od odpowiedzi na leczenie. Leczenie należy monitorować przez oznaczanie stężenia walproinianu w osoczu krwi.

U pacjentów z niewydolnością nerek należy brać pod uwagę zwiększenie stężenia wolnego kwasu walproinowego w osoczu krwi i odpowiednio zmniejszyć dawkę.

Należy pamiętać o tym, że u noworodków w wieku poniżej 2 miesięcy okres półtrwania fazy eliminacji kwasu walproinowego może wynosić do 60 godzin. Należy to brać pod uwagę przy zwiększaniu dawki w leczeniu podtrzymującym.

Padaczka:

Należy stosować najmniejszą dawkę, która zapewni optymalne zapobieganie wystąpieniu drgawek. Efekt terapeutyczny uzyskuje się zwykle przy stężeniach od 340 do 700 $\mu\text{mol/l}$ (50 do 100 mg/l).

Początkowa dawka walproinianu sodu u dorosłych i u dzieci wynosi zwykle 5 -10 mg/kg masy ciała i zwiększana jest w miarę potrzeby o 5 mg/kg masy ciała co 4 - 7 dni. Jeżeli są stosowane inne leki przeciwpadaczkowe, należy monitorować pacjenta w kierunku objawów toksycznych i oznaczać stężenie leku w osoczu krwi (patrz punkt 4.5 Interakcje).

Średnie dawki dobowe w leczeniu podtrzymującym wynoszą:

Dzieci	30 mg walproinianu sodu/ kg masy ciała
Młodzież	25 mg walproinianu sodu/ kg masy ciała
Dorośli	20 mg walproinianu sodu/ kg masy ciała

Większe dawki podtrzymujące u dzieci i młodzieży wynikają z większego klirensu walproinianu w tych grupach pacjentów.

Maksymalna dawka zalecana do stosowania u dorosłych wynosi 2400 mg na dobę. Rzadko konieczne jest stosowanie większych dawek, niż wymienione powyżej. W takich przypadkach należy pacjentów ściśle obserwować.

Epizody maniakalne w chorobie afektywnej dwubiegunowej:

Dorośli:

Dawkę dobową powinien ustalić i sprawdzać indywidualnie lekarz prowadzący.

Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 750 mg. Ponadto w badaniach klinicznych uzyskano zadowalający profil bezpieczeństwa po zastosowaniu dawki początkowej wynoszącej 20 mg walproinianu /kg masy ciała. Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu można podawać raz lub dwa razy dziennie. Dawkę należy zwiększać tak szybko, jak to możliwe, do uzyskania najniższego stężenia terapeutycznego zapewniającego pożądaną efekt kliniczny. Aby ustalić najniższą skuteczną dawkę dla konkretnego pacjenta, dawkę dobową należy dostosować do odpowiedzi klinicznej.

Średnia dawka dobową wynosi zazwyczaj od 1000 do 2000 mg walproinianu. Pacjenci otrzymujący dawki dobowe przekraczające 45 mg/kg masy ciała powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją.

Kontynuacja leczenia epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej powinna być dostosowywana indywidualnie tak, aby pacjent przyjmował najniższą skuteczną dawkę.

Dzieci i młodzież:

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu Orfiril, tabletki dojelitowe w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej nie zostały ustalone u pacjentów poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Tabletki dojelitowe Orfiril należy połykać w całości z dużą ilością płynu (około 1 szklanki wody) na 1 godzinę przed posiłkami (rano na pusty żołądek). Dawka dobową może być przyjmowana w 2 – 4 dawkach podzielonych.

4.3 Przeciwwskazania

Nie należy podawać walproinianu sodu pacjentom:

- z nadwrażliwością na substancję czynną (sodu walproinian) lub którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1 Wykaz substancji pomocniczych);
- z chorobą wątroby obecnie lub w przeszłości i (lub) ciężkim zaburzeniem czynności wątroby lub trzustki;
- z chorobą wątroby w wywiadzie rodzinnym;
- w przypadku śmierci rodzeństwa z powodu niewydolności wątroby w przebiegu leczenia walproinianem sodu;
- z porfirią.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W następujących sytuacjach walproinian sodu może być stosowany jedynie z zachowaniem szczególnej ostrożności (przeciwwskazania względne):

- u niemowląt i dzieci wymagających równoczesnego leczenia kilkoma lekami przeciwpadaczkowymi,
- w przypadkach uszkodzenia szpiku kostnego,
- u dzieci z wieloma upośledzeniami i młodocianych z ciężką postacią padaczki,
- u pacjentów z zaburzeniami układu krzepnięcia lub małopłytkowością,
- u pacjentów z dziedzicznymi chorobami niedoboru enzymów,
- u pacjentów z niewydolnością nerek i hipoproteinemią.

U dzieci i młodzieży obserwowano w rzadkich przypadkach ciężkie, zagrażające życiu uszkodzenie wątroby lub trzustki, szczególnie przy stosowaniu leczenia skojarzonego z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Najbardziej podatne są niemowlęta i dzieci w wieku poniżej 3. roku życia z napadami padaczkowymi, a zwłaszcza pacjenci u których jednocześnie występuje uszkodzenie mózgu, opóźnienie rozwoju i (lub) dziedziczne choroby metaboliczne. W tej grupie pacjentów walproinian sodu powinien być podawany bardzo ostrożnie jako monoterapia. Doświadczenie wykazało, że częstość występowania uszkodzeń wątroby zmniejsza się znacznie w starszych grupach wiekowych (zwłaszcza po ukończeniu 10 lat). W większości przypadków, uszkodzenie wątroby obserwowano w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, zwłaszcza pomiędzy 2. a 12. tygodniem i najczęściej było to związane ze stosowaniem dodatkowych leków przeciwpadaczkowych.

Ciężkie lub prowadzące do zgonu uszkodzenia wątroby mogą być poprzedzane przez nieswoiste objawy kliniczne (utrata apetytu, wymioty, ból w nadbrzuszu, złe samopoczucie, zwiększenie częstości napadów, krwawienia z nosa, obrzęk umiejscowiony lub uogólniony różnego rodzaju, letarg). W razie wystąpienia takich objawów pacjenta należy ściśle obserwować.

Leczenie walproinianem sodu należy przerwać natychmiast w razie podejrzenia ciężkich zaburzeń czynności wątroby lub trzustki. Za kryteria przerwania leczenia można uważać następujące zmiany: trzykrotne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub alaninowej (AlAT), nieprawidłowo długi czas protrombinowy, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny, zmiany stężenia białka w osoczu krwi.

U noworodków walproinian sodu można stosować jako lek pierwszego rzutu jedynie w wyjątkowych przypadkach. Należy go stosować z dużą ostrożnością i po starannym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści, w miarę możliwości w monoterapii.

Poniższy harmonogram badań kontrolnych (klinicznych i laboratoryjnych) dotyczy dzieci:

Badanie przed rozpoczęciem leczenia, następnie co miesiąc przez sześć miesięcy, a później co trzy miesiące. Ponadto, zaleca się, aby rodzice/opiekunowie byli w regularnym kontakcie telefonicznym z lekarzem prowadzącym w okresie pomiędzy badaniami laboratoryjnymi, aby zapewnić wczesne rozpoznanie działania toksycznego leku albo innych objawów klinicznych.

Testy laboratoryjne, które należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia:

Pełna morfologia krwi, w tym liczba płytek krwi, parametry układu krzepnięcia (czas trombotoplastynowy, stężenie fibrynogenu), aktywność amylazy w surowicy krwi, AspAT, AlAT, fosfataza zasadowa, bilirubina całkowita, białko, glukoza we krwi.

Testy laboratoryjne, które należy przeprowadzać podczas leczenia:

W razie braku zaburzeń klinicznych wystarczy pełna morfologia krwi (w tym liczba płytek krwi) i aktywności aminotransferaz wątrobowych. Niemniej jednak, co drugie badanie powinno obejmować testy układu krzepnięcia (patrz powyżej).

Po 12 miesiącach leczenia, jeżeli nie było odchyień, na ogół wystarcza przeprowadzenie dwóch do trzech badań kontrolnych (klinicznych i laboratoryjnych) na rok.

Podczas leczenia młodzieży i osób dorosłych ryzyko powikłań ciężkich lub prowadzących do zgonu jest bardzo małe. *Przed rozpoczęciem leczenia* należy przeprowadzić staranne badanie kliniczne i laboratoryjne (podobnie jak u dzieci, patrz powyżej). W okresie późniejszym, szczególnie podczas pierwszych sześciu miesięcy, zaleca się wykonywanie badań kontrolnych w regularnych odstępach.

Powinny one obejmować pełną morfologię krwi (w tym płytki krwi), testy czynnościowe wątroby i trzustki.

Lekarz prowadzący nie może polegać całkowicie na wynikach testów biochemicznych, ponieważ nie zawsze działania niepożądane są związane z ich odchyleniami. Wywiad i badanie przedmiotowe mają bardzo duże znaczenie. Należy pamiętać o tym, że u niektórych osób bez objawów zaburzeń czynności wątroby może występować przejściowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, szczególnie w początkowym okresie leczenia.

Leczenie walproinianem sodu może prowadzić do zwiększenia stężeń amoniaku w osoczu krwi (hiperamoniemia). W przypadku wystąpienia apatii, senności, wymiotów, obniżenia ciśnienia krwi oraz zwiększenia częstości napadów drgawek należy zbadać stężenia amoniaku i kwasu walproinowego w osoczu krwi. W razie potrzeby należy zmniejszyć dawkę leku.

W razie podejrzenia o obecność zaburzeń enzymatycznych cyklu mocznikowego, należy przed rozpoczęciem leczenia walproinianem określić stężenie amoniaku.

Stosowanie walproinianu sodu jedynie w rzadkich przypadkach prowadzi do reakcji układu odpornościowego. Niemniej jednak, lek należy podawać pacjentom z objawami tocznia rumieniowatego jedynie po starannym rozważeniu ryzyka i korzyści.

Sporadycznie, szczególnie przy przyjmowaniu dużych dawek, może wystąpić wydłużenie krwawienia i (lub) małopłytkowość. Dlatego należy przeprowadzić dalsze badania u pacjentów z niespodziewanym krwawieniem z błon śluzowych lub zwiększoną skłonnością do powstawania krwiaków.

Należy szczególnie starannie obserwować pacjentów ze znacznym wydłużeniem czasu trombotoplastynowego i obecnością innych zmian parametrów laboratoryjnych, takich jak zmniejszenie stężenia fibrynogenu lub stężeń czynników krzepnięcia (głównie czynnika VIII) albo zwiększeniem stężenia bilirubiny lub aktywności enzymów wątrobowych. Zaleca się badanie liczby płytek, czasu trombotoplastynowego, czasu krwawienia i stężenia fibrynogenu przed zabiegami chirurgicznymi lub dentystycznymi.

Należy ściśle obserwować pacjentów z wcześniejszym uszkodzeniem szpiku kostnego.

U pacjentów z niewydolnością nerek należy brać pod uwagę zwiększenie stężenia wolnego kwasu walproinowego w osoczu krwi i odpowiednio zmniejszyć dawkę.

Stosowanie walproinianu sodu lub zmianę na inny lek przeciwpadaczkowy należy przeprowadzać ostrożnie i stopniowo. Nagłe zmiany mogą prowadzić do gwałtownego zwiększenia częstości ataków padaczki.

Uwaga:

W pewnych badaniach *in vitro* wykazano, że walproinian sodu pobudza replikację HIV. Nie wiadomo, czy ma to znaczenie kliniczne.

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w różnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości, że zwiększone ryzyko występuje także podczas stosowania walproinianu sodu.

W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Jeśli walproinian sodu jest podawany łącznie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, należy brać pod uwagę możliwość wzajemnego oddziaływania leków na stężenia w osoczu.

Leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy, takie jak fenobarbital, fenytoina i karbamazepina, mogą zwiększać eliminację walproinianu sodu i w ten sposób zmniejszać jego działanie. Jednoczesne przyjmowanie leków o działaniu indukującym enzymy może zwiększać ryzyko działania toksycznego na wątrobę i ryzyko hiperamonemii.

Felbamat zwiększa stężenie wolnego kwasu walproinowego w surowicy o około 18% w sposób liniowy, zależny od dawki.

Meflochina przyspiesza metabolizm kwasu walproinowego i może pobudzać występowanie drgawek. Dlatego równoczesne stosowanie obu tych leków może prowadzić do wystąpienia ataków padaczkowych.

Stężenie kwasu walproinowego w surowicy może ulec podwyższeniu wskutek równoczesnego podawania cymetydyny, fluoksetyny i erytromycyny.

Leki przeciwwzakaźne z grupy karbapenemów mogą zmniejszać stężenie walproinianu sodu w osoczu krwi.

Łączne podawanie walproinianu sodu z lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryną) lub kwasem acetylosalicylowym, może zwiększać skłonność do krwawień. Kwas acetylosalicylowy zmniejsza również wiązanie kwasu walproinowego z białkami osocza. Z tego powodu w przypadku równoczesnego podawania zaleca się regularne sprawdzanie parametrów krzepnięcia. Należy unikać jednoczesnego podawania walproinianu sodu i kwasu acetylosalicylowego w przypadku gorączki lub stanów bólowych, zwłaszcza u niemowląt lub małych dzieci.

Istnieje możliwość, że produkty lecznicze o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym, a także alkohol, będą nasilać działanie hepatotoksyczne.

Podczas jednoczesnego stosowania z litem należy regularnie kontrolować stężenia obu substancji czynnych w surowicy krwi.

Szczególne znaczenie kliniczne ma zdolność walproinianu sodu do podwyższania stężenia fenobarbitalu, co może objawiać się ciężkim działaniem sedatywnym. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę fenobarbitalu lub prymidonu (prymidon jest częściowo metabolizowany do fenobarbitalu). W trakcie leczenia fenytoiną, dodatkowe podanie walproinianu sodu lub zwiększenie jego dawki może zwiększyć ilość wolnej fenytoiny (stężenie frakcji, która nie jest związana z białkami osocza), ze zmniejszeniem stężenia całkowitego fenytoiny w osoczu. Zwykle nie ma to znaczenia klinicznego, ponieważ ilość wolnej fenytoiny pozostaje wystarczająca.

Kwas walproinowy może zwiększać stężenie 10,11-epoksydu karbamazepiny do poziomu toksycznego, pomimo stężenia karbamazepiny w zakresie dawek terapeutycznych. Podczas jednoczesnego podawania z nimodypiną, stężenie nimodypiny może znacznie wzrosnąć z powodu zahamowania metabolizmu.

Walproinian sodu hamuje metabolizm lamotryginy i w związku z tym należy odpowiednio dostosować dawkę lamotryginy.

Wydaje się, że w przypadku jednoczesnego podawania lamotryginy i walproinianu sodu zwiększa się ryzyko reakcji skórnych.

Walproinian sodu powoduje wzrost stężenia etosuksymidu w osoczu, co prowadzi do ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku leczenia skojarzonego zaleca się kontrolę stężenia etosuksymidu w osoczu krwi.

Kwas walproinowy może zwiększać stężenia zydowudyny w osoczu krwi, ze zwiększeniem ryzyka reakcji toksycznych.

Walproinian sodu może zwiększać stężenie felbamatu o około 50%. Walproinian sodu zaburza również metabolizm i wiązanie przez białka osocza innych substancji czynnych, np. kodeiny.

W skojarzeniu z barbituranami, benzodiazepinami (np. diazepam, lorazepam, klonazepam), lekami neuroleptycznymi lub przeciwdepresyjnymi, walproinian sodu może zwiększać działanie depresyjne tych leków na ośrodkowy układ nerwowy.

Ponieważ walproinian sodu jest częściowo metabolizowany do związków ketonowych, u chorych na cukrzycę z podejrzeniem kwasicy ketonowej należy uwzględnić możliwość wystąpienia fałszywie dodatnich wyników testów na obecność ciał ketonowych.

Walproinian sodu nie zmniejsza działania hormonalnych doustnych środków antykoncepcyjnych, ponieważ kwas walproinowy nie wykazuje działania indukującego enzymy.

4.6 Ciąża i laktacja

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia.

Ciąża

Ryzyko związane z padaczką i stosowaniem leków przeciwpadaczkowych:

Ryzyko wad wrodzonych u potomstwa matek, które przyjmowały lek przeciwpadaczkowy, jest zwiększone dwu- trzykrotnie. Najczęściej zgłaszano rozszczep wargi, wady układu krążenia i wady cewy nerwowej. Ryzyko wystąpienia wad wrodzonych jest wyższe w przypadku leczenia skojarzonego z innymi lekami przeciwdrgawkowymi, w porównaniu do monoterapii. Dlatego zaleca się stosowanie monoterapii zawsze, gdy jest to możliwe. Kobiecie, która może zajść w ciążę lub jest w wieku rozrodczym i wymaga terapii lekiem przeciwpadaczkowym, należy udzielić specjalistycznej porady. Jeżeli kobieta zamierza zajść w ciążę, należy sprawdzić konieczność terapii lekiem przeciwpadaczkowym. Nie należy nagle przerywać terapii lekiem przeciwpadaczkowym, ponieważ mogłoby to powodować wystąpienie drgawek o poważnych następstwach dla matki i dziecka.

Rzadko obserwowano opóźnienie rozwoju dzieci matek z padaczką. Nie można odróżnić, czy opóźnienie rozwoju jest spowodowane przez czynniki genetyczne, społeczne, padaczkę u matki czy terapię lekiem przeciwpadaczkowym.

Ryzyko związane ze stosowaniem walproinianu sodu:

U potomstwa matek z padaczką, które przyjmowały walproinian sodu, opisywano wady wrodzone, w tym wady cewy nerwowej (rozszczep kręgosłupa, przepuklina rdzeniowo-oponowa) oraz inne wady linii pośrodkowej, takie jak spodziectwo u dzieci płci męskiej, deformacje kośćca (wady rozwojowe twarzy – także w połączeniu z opóźnieniem umysłowym, wady rozwojowe kończyn) oraz wady serca. Wydaje się, że obustronna aplazja kości promieniowej jest rzadkim, ale swoistym następstwem stosowania leków zawierających walproinian sodu. Niektóre dane wskazują na istnienie związku

między ekspozycją na walproinian sodu *in utero* a ryzykiem upośledzenia rozwoju (często związanym z wadami rozwojowym twarzoczaszki), szczególnie w odniesieniu do słownego IQ.

Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić konieczność planowania ciąży i szczególnej kontroli przebiegu ewentualnej ciąży, nawet przed rozpoczęciem leczenia.

W celu wczesnego wykrycia uszkodzenia płodu zaleca się prenatalne badania diagnostyczne (badanie ultrasonograficzne i badanie stężenia alfa-fetoproteiny).

Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwpadaczkowymi zwiększa ryzyko wad wrodzonych. Dlatego zawsze, gdy jest to możliwe, należy stosować kwas walproinowy w monoterapii.

Suplementacja kwasu foliowego przed zajściem w ciążę może zmniejszyć zapadalność na wady cewy nerwowej u noworodków urodzonych przez kobiety z grupy dużego ryzyka. Kobieta powinna rozważyć przyjmowanie kwasu foliowego w dawce 5 mg na dobę, jeżeli planuje zajść w ciążę.

Bez zgody lekarza nie należy przerywać leczenia preparatem Orfiril podczas ciąży, gdyż nagłe przerwanie leczenia lub niekontrolowane zmniejszenie dawki może spowodować nawrót ataków padaczkowych, które mogą zaszkodzić matce i (lub) jej nienarodzonemu dziecku.

Wykazano częstsze występowanie nieprawidłowego przebiegu ciąży przy stosowaniu walproinianu sodu w większej dawce dobowej i większej dawce pojedynczej. Istnieją dowody na to, że duże stężenia leku w osoczu krwi oraz większa dawka pojedyncza są związane z wadami cewy nerwowej. Częstość występowania wad cewy nerwowej zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki, szczególnie powyżej 1000 mg na dobę.

Walproinian przenika przez barierę łożyska i jego stężenie w osoczu krwi płodu jest większe niż u matki. Jeśli nie można uniknąć stosowania preparatu Orfiril u kobiety w ciąży, dawkę należy ustalić na najniższym poziomie umożliwiającym zapobieganie napadom, zwłaszcza w pierwszym trymestrze. Przyczyną wad rozwojowych są prawdopodobnie maksymalne stężenia leku w osoczu, dlatego kobiety pragnące zajść w ciążę powinny przyjmować przepisaną dawkę dobową w kilku małych dawkach pojedynczych rozłożonych w ciągu doby, co ma szczególne znaczenie zwłaszcza od 20. do 40. dnia ciąży.

Ponadto, stężenie leku w osoczu powinno być regularnie kontrolowane, ponieważ pomimo stałej dawki może się ono zmieniać znacznie w przebiegu ciąży.

U noworodków matek leczonych kwasem walproinowym opisywano objawy zespołu abstynencyjnego.

Istnieją doniesienia o przypadkach zaburzeń krzepnięcia krwi (skaza krwotoczna) u noworodków, których matki leczono walproinianem sodu podczas ciąży. Zespół ten jest spowodowany niedoborem

fibrynogenu. Były również doniesienia o zgonach spowodowanych przez całkowity brak fibryny. Niedobór fibrynogenu prawdopodobnie pojawia się w połączeniu ze spadkiem poziomu czynników krzepnięcia. Niemniej jednak zespół ten należy odróżniać od spadku poziomu czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, spowodowanego przez substancje powodujące indukcję enzymów, takie jak fenobarbital. Należy więc kontrolować u noworodków liczbę płytek krwi, stężenie fibrynogenu i czynników krzepnięcia krwi, a także przeprowadzać badania układu krzepnięcia.

Epizody maniakalne w chorobie afektywnej dwubiegunowej:

Produktu nie należy stosować w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne (tj. w przypadku, gdy inne sposoby leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane).

Laktacja:

Orfiril przenika do mleka kobiecego. Z reguły nie zachodzi konieczność unikania lub przerwania karmienia piersią, gdyż są to małe ilości i na ogół nie stanowią niebezpieczeństwa dla dziecka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

Podczas leczenia walproinianem sodu może dojść do zaburzenia czasu reakcji. Należy o tym pamiętać, kiedy potrzebna jest zwiększona koncentracja, na przykład podczas prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi walproinianu sodu są zaburzenia przewodu pokarmowego, które występują u około 20% pacjentów. Przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby (nawet prowadzącego do zgonu) obserwowano głównie u dzieci leczonych walproinianem sodu w dużych dawkach albo w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Działania niepożądane sklasyfikowano według częstości występowania, w następujący sposób:

bardzo często ($\geq 1/10$)); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$); bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często: małopłytkowość, leukopenia.

Niezbyt często: krwotok.

Bardzo rzadko: zaburzenia szpiku kostnego, zmniejszenie stężenia fibrynogenu i (lub) czynnika VIII, upośledzenie agregacji płytek, wydłużenie czasu krwawienia, limfopenia, neutropenia, pancytopenia, niedokrwistość.

Zaburzenia układu odpornościowego

Rzadko: toczeń rumieniowaty i zapalenie naczyń.

Zgłaszano reakcje alergiczne (patrz także *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*).

Zaburzenia endokrynologiczne

Rzadko: hiperandrogenizm.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Często: hiperamonemia, zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, zwiększenie lub zmniejszenie łaknienia.

Rzadko: hiperinsulinemia, małe stężenia białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostowy typu I, obrzęk, hipotermia.

Bardzo rzadko: nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy. Nie wiadomo, czy ma to znaczenie kliniczne.

Zaburzenia psychiczne

Rzadko: drażliwość, urojenia, splątanie.

Zaburzenia układu nerwowego

Często: senność, drżenie, parestezje.

Niezbyt często: przejściowa śpiączka, w niektórych przypadkach ze zwiększeniem częstości występowania drgawek.

Rzadko: ból głowy, nadmierna aktywność, spastyczność, ataksja, stupor, nadmierne wydzielanie śliny.

Bardzo rzadko: encefalopatia*¹, otępienie związane z zanikiem mózgu, zaburzenia pozapiramidowe np. (odwracalny) zespół parkinsonowski, upośledzenie słuchu, szum w uszach.

Nie znana: uspokojenie.

Zaburzenia przewodu pokarmowego

Bardzo często: ból, nudności, wymioty.

Rzadko: biegunka, zapalenie trzustki.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Często: zmiany wyników testów czynnościowych wątroby.

Rzadko: ciężkie uszkodzenie wątroby*².

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: przejściowa utrata włosów, zmniejszenie ich pigmentacji i zwijanie się.

Rzadko: wysypka, rumień wielopostaciowy.

Bardzo rzadko: zespół Stevensa i Johnsona, zespół Lyella.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: zespół Fanconiego, moczenie się u dzieci.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: brak miesiączki.

Rzadko: zespół policystycznych jajników.

*¹W rzadkich przypadkach w krótkim czasie po stosowaniu produktu leczniczego zawierającego kwas walproinowy pojawiała się encefalopatia o nieznanej patogenezie. Była ona odwracalna po przerwaniu stosowania preparatu. W kilku przypadkach opisano zwiększenie stężenia amoniaku we krwi, a w przypadkach z jednoczesnym leczeniem fenobarbitem także zwiększenie stężeń fenobarbitalu we krwi. W pojedynczych przypadkach, szczególnie u pacjentów, którzy przyjmowali lek w dużych dawkach albo w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, stwierdzano przewlekłą encefalopatię. Było to związane z objawami neurologicznymi oraz zaburzeniami wyższych czynności kory mózgowej. Dotychczas nie wyjaśniono dokładnie etiologii takich zaburzeń.

*² *Należy zwracać szczególną uwagę na następujące objawy uszkodzenia wątroby:* zmniejszenie działania przeciwpadaczkowego, charakteryzujące się nawrotem lub zwiększeniem częstości ataków padaczkowych, uczucie osłabienia fizycznego, utrata apetytu, nudności lub powtarzające się wymioty, niejasnego pochodzenia bóle w nadbrzuszu, uogólnione lub zlokalizowane obrzęki, apatia, zaburzenia świadomości ze splątaniem, pobudzenie i zaburzenia ruchowe. W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano uszkodzenie trzustki z podobnymi objawami klinicznymi. Dzieci i niemowlęta wymagają ścisłej kontroli i obserwacji tych objawów klinicznych. Jeśli wymienione wyżej objawy są uporczywe lub ciężkie, oprócz dokładnego badania klinicznego należy przeprowadzić odpowiednie badania laboratoryjne (patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

4.9. Przedawkowanie

Ilekoć stwierdza się przedawkowanie, należy rozważyć możliwość zażycia kilku leków, np. jako próba samobójstwa.

Przy terapeutycznych poziomach (stężenie w surowicy w zakresie 340 – 700 $\mu\text{mol/l}$), kwas walproinowy charakteryzuje się względnie niską toksycznością. W literaturze donoszono o indywidualnych przypadkach ostrego i przewlekłego przedawkowania z zejściem śmiertelnym.

Objawy przedawkowania

Typowymi objawami zatrucia są stan splątania, senność do śpiączki, miastenia i osłabienie lub zanik odruchów. Obserwowano również indywidualne przypadki niedociśnienia, zwężenie źrenic, zaburzenia krążenia i oddechowe, obrzęk mózgu, kwasicę metaboliczną, hipokalcemię i hipernatremię.

Wysokie stężenie leku w surowicy jest przyczyną reakcji neurologicznych, takich jak zwiększona skłonność do napadów i zmiany zachowania, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci.

Leczenie przedawkowania

Nie jest znane swoiste antidotum. Leczenie musi się zatem ograniczać do leczenia objawowego, mającego na celu usunięcie substancji aktywnej z organizmu, i do podtrzymania funkcji życiowych. W przypadku zatrucia drogą doustną, należy wywołać wymioty lub przeprowadzić płukanie żołądka oraz w miarę możliwości podać węgiel aktywny, w okresie 30 minut po spożyciu leku. Konieczna jest intensywna opieka medyczna.

Użyteczna może być hemodializa lub wymuszona diureza. Dializa otrzewnowa jest mało skuteczna. Brak dostatecznych danych dotyczących skuteczności perfuzji z węglem aktywowanym lub całkowitego zastąpienia osocza (plazmaferezy) oraz przetoczeń krwi (transfuzji). Dlatego zaleca się, szczególnie u dzieci, hospitalizację bez specjalnych technik detoksykacyjnych, ale z monitorowaniem stężenia leku w osoczu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe; kod ATC: N03AG01

Walproinian sodu jest lekiem przeciwpadaczkowym nie wykazującym podobieństwa strukturalnego do innych leków przeciwpadaczkowych. Działanie przeciwdrgawkowe kwasu walproinowego potwierdzono w badaniach na zwierzętach laboratoryjnych i u ludzi. Przyjmuje się, że kwasu walproinowy działa poprzez zwiększenie hamowania przekąźnictwa w błonach komórek nerwowych za pośrednictwem GABA-zależnego efektu presynaptycznego i (lub) przez bezpośredni efekt postsynaptyczny na neuronalne kanały jonowe.

Białka przenoszące wiele leków usuwają leki z mózgowia i mogą zmniejszać stężenie leków przeciwpadaczkowych w miejscu ich działania. Ekspresja wielu spośród takich białek może powodować oporność na lek i wystąpienie stanu padaczkowego lub padaczki odpornej na leczenie. W badaniach przedklinicznych oraz *in vitro* wykazano, że białka przenoszące wiele leków nie usuwają walproinianu z mózgowia. Dlatego w przypadku walproinianu nie występuje możliwość rozwoju oporności na lek z udziałem tego rodzaju białek.

Kwas walproinowy bardzo słabo rozpuszcza się w wodzie (1: 800), natomiast jego sól sodowa jest bardzo łatwo rozpuszczalna w wodzie (1: 0,4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dostępność biologiczna

Po podaniu doustnym kwas walproinowy i jego sól sodowa są wchłaniane z przewodu pokarmowego bardzo szybko i niemal całkowicie. Ich dostępność biologiczna wynosi prawie 100%.

Stężenia w osoczu, wiązanie z białkiem osocza, dystrybucja

Maksymalne stężenie w osoczu zostaje osiągnięte w zależności od postaci leku w czasie 0,5 do 2 godzin w przypadku roztworu, zaś w czasie 1 do 4 godzin w przypadku tabletek. W przypadku tabletek dojelitowych maksymalne stężenie w osoczu pojawia się po 2 do 8 godzin z możliwym opóźnieniem 1 – 4 godzin. Nie stwierdzono znamiennych różnic dostępności biologicznej walproinianu pomiędzy preparatami o przedłużonym uwalnianiu (depot) a tabletkami dojelitowymi.

Zależność pomiędzy dawką a stężeniem w osoczu ma przebieg liniowy. Nie ma bezpośredniej korelacji pomiędzy stężeniami kwasu walproinowego w osoczu krwi a skutecznością leku. Średni zakres terapeutyczny dla stężeń w osoczu wynosi 340 – 700 $\mu\text{mol/ml}$. Powyżej 700 $\mu\text{mol/ml}$, można się spodziewać zwiększenia działań niepożądanych lub zatrucia. Stan stacjonarny osiągnięty zostaje w ciągu 3 – 4 dni, o ile leczenie rozpoczyna się z zastosowaniem dawki podtrzymującej.

Objętość dystrybucji jest zależna od wieku pacjenta i na ogół wynosi 0,13 – 0,23 l/kg lub 0,13 – 0,19 l/kg u młodzieży.

Kwas walproinowy jest wiązany przez białka osocza w 90 – 95%, głównie przez albuminę. Wiązanie z białkami zmniejsza się przy większych dawkach. Wiązanie z białkami osocza jest mniejsze u starszych pacjentów i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, obserwowano w jednym badaniu podwyższone stężenie wolnego leku o 8,5 do ponad 20%.

Podczas ciąży obserwuje się zwiększenie klirensu wątrobowego i nerkowego, zwiększenie objętości dystrybucji w trzecim trymestrze oraz ewentualne zmniejszenie stężenia leku w osoczu krwi, pomimo takiego samego dawkowania. Ponadto, podczas ciąży obserwowano zmianę stopnia wiązania leku z białkami osocza krwi, ze zwiększeniem frakcji wolnej (czynnej terapeutycznie) kwasu walproinowego.

Kwas walproinowy przenika przez łożysko i przenika do mleka kobiecego. W stanie stacjonarnym stężenie kwasu walproinowego w mleku kobiecym stanowi około 10% stężenia w osoczu krwi.

Stężenie kwasu walproinowego w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosi 10% stężenia w surowicy krwi.

Metabolizm, wydalanie

Biotransformacja odbywa się przez glukuronidację i oksydację beta-, omega-, oraz omega-1. W przybliżeniu 20% podanej dawki wydalone jest z moczem jako ester kwasu glukuronowego. W sumie walproinian sodu jest metabolizowany do ponad 20 metabolitów, przy czym substancje powstające w wyniku oksydacji omega są uważane za toksyczne dla wątroby. Mniej niż 5% podanej dawki kwasu walproinowego pojawia się w moczu w postaci niezmienionej. Głównym metabolitem jest kwas 3-ketowalproinowy, którego 3 – 60% pojawia się w moczu.

Klirens osoczowy, okres półtrwania fazy eliminacji

W jednym z badań klirens osoczowy wynosił 12,7 ml/min u pacjentów z padaczką; u osób zdrowych wynosi on 5 – 10 ml/min; klirens zwiększa się w przypadku podania leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy. W monoterapii, przeciętny okres półtrwania w osoczu wynosi 12 – 16 godzin i nie zmienia się podczas długotrwałego leczenia.

Okres półtrwania w osoczu w noworodków i niemowląt do 18. miesiąca życia wynosi od 10 do 67 godzin. Najdłuższe okresy półtrwania obserwowano natychmiast po urodzeniu; u dzieci powyżej 2. miesiąca życia, wartości zbliżają się do obserwowanych u dorosłych.

Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z chorobą wątroby. W przypadkach przedawkowania obserwowano okres półtrwania do 30 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność przewlekła

W badaniach toksyczności przewlekłej u szczurów i u psów obserwowano zanik jąder, zwyrodnienie nasieniowodu i niedostateczną spermatogenezę, jak również zmiany w płucach i w gruczole krokowym.

W badaniach na myszach, szczurach i królikach stwierdzono, że kwas walproinowy ma działanie teratogenne. Testy mutagenności dały wyniki negatywne. Badania długoterminowe prowadzono na szczurach i myszach. W bardzo wysokich dawkach, zwiększała się częstość występowania podskórnego włókniakomięsaka u samców szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Skład substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna

Krzemionka koloidalna metylowana

Wapnia behenian,

Talk,

Żelatyna enzymatycznie hydrolizowana

Skład otoczki:

Kopolimer kwasu metakrylowego i etylu akrylanu (1:1), dyspersja 30%
zawierający w składzie sodu laurylosiarczan i polisorbát 80

Talk

Triacetyna

Tytanu dwutlenek

Makrogol 6000

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres trwałości

5 lat

Nie używać leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.

6.4 Szczególne środki ostrożności dotyczące przechowywania

Przechowywać w oryginalnym i szczelnie zamkniętym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Orfiril 150: pojemnik szklany zamknięty polietylenowym korkiem w tekturowym pudełku

Orfiril 300: pojemnik szklany zamknięty polietylenowym korkiem w tekturowym pudełku, pojemnik polipropylenowy zamknięty polietylenowym korkiem w tekturowym pudełku, pojemnik polietylenowy zamknięty polipropylenową zakrętką w tekturowym pudełku

Orfiril 600: pojemnik polipropylenowy zamknięty polietylenowym korkiem w tekturowym pudełku, pojemnik polietylenowy zamknięty polipropylenową zakrętką w tekturowym pudełku

50 lub 100 tabletek dojelitowych

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Desitin Arzneimittel GmbH, Weg beim Jäger 214, D-22335 Hamburg, Niemcy

8. POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orfiril 150: Pozwolenie nr 4141

Orfiril 300: Pozwolenie nr 4143

Orfiril 600: Pozwolenie nr 4145

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Orfiril 150: 05.05.1999/15.06.2005/12.12.2008

Orfiril 300: 05.05.1999/ 14.06.2005/12.12.2008

Orfiril 600: 05.05.1999/ 14.06.2005/16.12.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2010 -12- 21

MINISTERSTWO ZDROWIA
Departament Polityki Lekowej i Farmacji
00-952 Warszawa
ul. Miodowa 15

