

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Orfiril long 150, 150 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu
Orfiril long 300, 300 mg kapsułki o przedłużonym uwalnianiu
Orfiril long 500, 500 mg minitabletki o przedłużonym uwalnianiu
Orfiril long 1000, 1000 mg minitabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Orfiril long 150 : 1 kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 150 mg *Natrii valproas* (sodu walproinian)

Orfiril long 300 : 1 kapsułka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 300 mg *Natrii valproas* (sodu walproinian)

Substancja pomocnicza: żółcień chinolinowa 0,156 mg

Orfiril long 500 : 1 minisaszetka z minitabletkami o przedłużonym uwalnianiu zawiera 500 mg *Natrii valproas* (sodu walproinian)

Orfiril long 1000 : 1 minisaszetka z minitabletkami o przedłużonym uwalnianiu zawiera 1000 mg *Natrii valproas* (sodu walproinian)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Orfiril long 150 mg i Orfiril long 300 mg - kapsułki o przedłużonym uwalnianiu
Orfiril long 500 mg i Orfiril long 1000 mg - minitabletki o przedłużonym uwalnianiu

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

W leczeniu:

- uogólnionych napadów padaczkowych w postaci napadów nieświadomości, napadów mioklonicznych i toniczno-klonicznych;
- napadów częściowych i wtórnie uogólnionych;
- leczenie skojarzone innych typów napadów, np.: częściowych prostych i złożonych, napadów wtórnie uogólnionych opornych na leczenie standardowymi lekami przeciwpadaczkowymi;
- leczenie epizodów maniakałnych 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.

Uwaga:

Stosowaną wcześniej postać farmaceutyczną kwasu walproinowego (inną niż o przedłużonym uwalnianiu) można zamienić na preparat Orfiril long w stosunku 1:1 w okresie 1–2 dni. Należy zachować ostrożność, aby zapewnić odpowiedni poziom kwasu walproinowego w surowicy. U niemowląt produkty zawierające kwas walproinowy są lekami pierwszego rzutu w wyjątkowych przypadkach; preparat Orfiril long można stosować jedynie z zachowaniem dużej ostrożności i po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka, w miarę możliwości w monoterapii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie w leczeniu padaczki.

Dawkowanie powinno być indywidualnie określone i monitorowane przez lekarza (specjalistę), przy czym celem jest wyeliminowanie napadów padaczkowych przy możliwie jak najniższej dawce, szczególnie podczas ciąży.

Dawkę należy stopniowo zwiększać do najbardziej skutecznej dawki.

Dawka początkowa kwasu walproinowego podawanego w monoterapii wynosi zazwyczaj 5–10 mg kwasu walproinowego/kg masy ciała; dawkę tę zwiększa się o około 5 mg kwasu walproinowego/kg masy ciała co 4–7 dni.

Pełne działanie leku jest w niektórych przypadkach obserwowane dopiero po upływie 4–6 tygodni. Z tego względu nie należy zbyt wcześnie zwiększać dawki dobowej ponad dawki średnie.

Średnia dawka dobowa w leczeniu długotrwałym zazwyczaj wynosi:

- **dorośli** i pacjenci w podeszłym wieku: 20 mg walproinianu sodu/kg masy ciała,
- **młodzież**: 25 mg walproinianu sodu/kg masy ciała,
- **dzieci**: 30 mg walproinianu sodu/kg masy ciała.

Zaleca się następujący schemat dawek dobowych:

Tabela dawkowania – padaczka

	Wiek:	m. c.	Średnia dawka w mg/dobę
Dzieci ¹	6–14 lat	20–40 kg	600–1200 mg
Młodzież		40–60 kg	600–1500 mg
Osoby dorosłe		powyżej 60 kg	1000–2500 mg

Uwaga

¹ Nie ma wystarczających doświadczeń ze stosowaniem postaci farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu u dzieci w wieku poniżej roku życia. A zatem w tej grupie wiekowej należy stosować dostępne tradycyjne postaci farmaceutyczne o niskiej zawartości substancji czynnej (np. Orfiril roztwór doustny lub Orfiril 150 tabletki dojelitowe).

W przypadku gdy preparat Orfiril long jest podawany w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi lub zastępuje wcześniej stosowany lek, należy niezwłocznie zredukować dawki stosowanych wcześniej leków przeciwpadaczkowych, szczególnie fenobarbitalu. Jeśli zachodzi konieczność przerwania dotychczasowego leczenia, leki należy odstawiać stopniowo.

Z uwagi na to, że efekt indukowania enzymów przez inne leki przeciwpadaczkowe jest odwracalny, należy kontrolować stężenie kwasu walproinowego w surowicy przez około 4–6 tygodni od przyjęcia ostatniej dawki takiego leku przeciwpadaczkowego, a w razie potrzeby zmniejszyć dawkę dobową.

Stężenie leku w surowicy (oznaczone przed podaniem pierwszej dawki w ciągu dnia) nie powinno przekraczać 100 µg/ml kwasu walproinowego.

Dawkowanie w leczeniu epizodów maniakalnych 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 long w leczeniu epizodów maniакаalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej nie zostały ustalone u pacjentów poniżej 18 lat.

Dotyczy wszystkich wskazań

Dawkę dobową we wszystkich wskazaniach można podzielić na 1–2 osobne dawki. Wymaganą liczbę dawek określa lekarz prowadzący indywidualnie dla każdego pacjenta.

Dostępne są różne moce i postacie terapeutyczne preparatu Orfiril long, umożliwiające stopniowe zwiększanie dawek oraz precyzyjne korygowanie dawki podtrzymującej.

Stosowaną wcześniej postać farmaceutyczną kwasu walproinowego (inną niż o przedłużonym uwalnianiu) można zmienić na preparat Orfiril long w stosunku 1:1 w okresie 1–2 dni. Należy zachować ostrożność, aby zapewnić odpowiedni poziom kwasu walproinowego w surowicy. Zmiany takiej dokonuje lekarz w sposób indywidualny dla każdego pacjenta, przy czym moc dawek i częstość ich przyjmowania są zależne od poziomu leku w surowicy oraz całościowego obrazu klinicznego.

Należy brać pod uwagę wzrost poziomu wolnego kwasu walproinowego w surowicy u pacjentów z niewydolnością nerek lub hipoproteinemią oraz w razie potrzeby odpowiednio zredukować dawki. Dawkowanie jest jednak zależne od obrazu klinicznego, gdyż oznaczanie całkowitego stężenia kwasu walproinowego w surowicy może prowadzić do fałszywych wniosków (patrz też punkt 5.2 Właściwości farmakokinetyczne).

Sposób i czas podawania

Dawka dobową może być podawana w 1-2 dawkach podzielonych.

Czas podawania w leczeniu padaczki i w zaburzeniach dwubiegunowych jest różny u poszczególnych pacjentów i jest określany przez lekarza prowadzącego.

Leczenie przeciwpadaczkowe i w profilaktyce zaburzeń dwubiegunowych jest zazwyczaj terapią stosowaną przewlekłą.

O rozpoczęciu, czasie trwania i odstawieniu leczenia preparatem Orfiril long decyduje specjalista (neurolog, psychiatra, neuropediatra). W leczeniu padaczki zredukowanie dawki i odstawienie leczenia można w zasadzie rozważać dopiero po upływie dwóch do trzech lat bez żadnych napadów padaczkowych. Lek należy odstawiać stopniowo, redukując dawki przez okres jednego roku do dwóch lat. U dzieci można pozostać przy stałej dawce, która będzie stawała się coraz mniejsza w stosunku do masy ciała, o ile wyniki badania EEG nie wskazują na pogorszenie.

Dane na temat długookresowego leczenia preparatem Orfiril long u dzieci w wieku poniżej 6 lat są ograniczone.

Preparat Orfiril long 150 mg lub 300 mg o przedłużonym uwalnianiu w postaci twardych kapsułek należy połykać w całości, popijając dużą ilością płynu (np. szklanką wody). Kapsułki można także przyjmować, otwierając je i wsypując ich zawartość (minitabletki o przedłużonym uwalnianiu) do napoju lub deseru. Postępowanie takie zaleca się w przypadku, gdy pacjenci mają problemy z połykaniem. Nie należy jednak nigdy rozgryzać minitabletek o przedłużonym uwalnianiu, gdyż eliminuje to efekt przedłużonego uwalniania leku. Minitabletki o przedłużonym uwalnianiu w saszetkach preparatu Orfiril long 500 mg i 1000 mg należy przyjmować w taki sam sposób jak zawartość otwartych twardych kapsułek żelatynowych (szczegółowe instrukcje otwierania i stosowania leku przedstawiono w ulotce dla pacjenta).

Niestrawione pozostałości minitabletek o przedłużonym uwalnianiu mogą pojawiać się w stolcu. Nie ma to wpływu na skuteczność preparatu Orfiril long.

4.3 Przeciwwskazania

Preparatu Orfiril long nie należy stosować w następujących przypadkach:

- nadwrażliwość na kwas walproinowy, jego sole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (patrz punkt 6.1 Wykaz substancji pomocniczych),

- choroby wątroby w wywiadzie medycznym pacjenta lub w wywiadzie rodzinnym albo ciężkie zaburzenia czynności wątroby i trzustki,
- śmierć rodzeństwa spowodowana niewydolnością wątroby w przebiegu leczenia kwasem walproinowym,
- porfiria,
- zaburzenia krzepnięcia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania preparatu Orfiril long w następujących przypadkach (przeciwwskazanie względne):

- u niemowląt wymagających równoczesnego stosowania kilku leków przeciwpadaczkowych,
- u dzieci z wieloma zaburzeniami oraz u młodzieży z ciężkimi postaciami padaczki.

Szczególną ostrożność należy także zachować u pacjentów z:

- uszkodzeniem szpiku kostnego,
- zaburzeniami metabolicznymi, szczególnie w dziedzicznych chorobach uwarunkowanych niedoborem enzymów,
- niewydolnością nerek i hipoproteinemią,
- toczniem rumieniowatym trzewnym.

Grupy ryzyka:

Patrz punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.

Ostrzeżenia

W rzadkich przypadkach obserwowano ciężkie, śmiertelne uszkodzenia wątroby.

Do grup zwiększonego ryzyka należą niemowlęta oraz dzieci poniżej 3. roku życia z ciężkimi postaciami padaczki, szczególnie związanymi ze zmianami organicznymi mózgu, z upośledzeniem umysłowym lub wrodzonymi chorobami metabolicznymi. W tych grupach pacjentów walproinian sodu może być stosowany w monoterapii z zachowaniem szczególnej ostrożności. Zaobserwowano, że częstość występowania uszkodzeń wątroby jest znacznie mniejsza u pacjentów w starszej grupie wiekowej (zwłaszcza powyżej 10. roku życia).

W większości przypadków uszkodzenie wątroby wystąpiło w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia, szczególnie od 2. do 12. tygodnia; pacjenci ci przyjmowali zazwyczaj walproinian sodu w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Inne środki ostrożności

Należy brać pod uwagę wzrost poziomu wolnego kwasu walproinowego w surowicy u pacjentów z niewydolnością nerek lub hipoproteinemią oraz w razie potrzeby odpowiednio zredukować dawki.

Stosowanie leków zawierających kwas walproinowy jedynie w rzadkich przypadkach wywołuje ogólnoustrojowe reakcje immunologiczne. Pomimo tego u pacjentów z objawami tocznia rumieniowatego należy uważnie ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed zastosowaniem tego leku.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania i procedury monitorowania:

W rzadkich przypadkach obserwowano ciężkie, zagrażające życiu uszkodzenia wątroby lub trzustki. Zaburzenie to występuje niemal wyłącznie w okresie pierwszych 6 miesięcy leczenia.

Najbardziej narażone są dzieci w wieku poniżej 15. roku życia, a zwłaszcza niemowlęta z wieloma zaburzeniami otrzymujące leczenie skojarzone.

Objawy kliniczne (utrata łaknienia, nudności, wymioty, bóle brzucha, utrata chęci na zazwyczaj spożywane pokarmy, niechęć do przyjmowania kwasu walproinowego, uczucie zmęczenia, apatia, zwiększenie częstości lub stopnia nasilenia napadów padaczkowych, krwiaki/krwawienie z nosa, obrzęk powiek/kończyn dolnych, żółtaczka) pojawiają się zazwyczaj przed zaobserwowaniem jakichkolwiek zmian w wynikach badań laboratoryjnych. Obserwacja kliniczna pacjentów ma zatem większe znaczenie niż wyniki badań laboratoryjnych.

Postępowanie mające na celu wczesne rozpoznanie uszkodzenia wątroby:

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić szczegółowe badanie kliniczne (szczególnie pod kątem wszelkich zaburzeń metabolicznych, chorób wątroby lub trzustki oraz zaburzeń krzepnięcia). Należy wykonać następujące badania laboratoryjne: morfologia krwi z liczbą płytek, bilirubina, SGOT (AspAT), SGPT (AlAT), gamma-GT, lipaza, alfa-amylaza we krwi, poziom glukozy, białko całkowite, test Quicka (czas protrombinowy), PTT, fibrynogen, czynnik VIII i powiązane czynniki. Pacjentów należy uważnie obserwować (szczególnie w przypadku gorączki). Należy poinformować rodziców/opiekunów o potencjalnych objawach uszkodzenia wątroby (patrz wyżej) i zaangażować ich do obserwacji pacjenta.

Niezależnie od tego schematu rodziców należy poinstruować, aby niezwłocznie informowali lekarza o zaobserwowaniu wszelkich nietypowych objawów klinicznych.

Podczas wizyt lekarskich należy wykonywać następujące badania laboratoryjne:

U dzieci bez nietypowych objawów klinicznych: morfologia krwi z liczbą płytek, SGOT (AspAT) i SGPT (AlAT). Ponadto przy okazji co drugiego badania lekarskiego należy kontrolować parametry krzepnięcia. Jeżeli po 12 miesiącach leczenia nie zaobserwowano nieprawidłowych objawów, wówczas wystarczające są 2–3 kontrole lekarskie rocznie.

Natychmiastowe odstawienie leczenia należy rozważyć w następujących przypadkach:

Niewyjaśnione pogorszenie stanu ogólnego, objawy kliniczne zaburzeń czynności wątroby lub trzustki bądź tendencja do krwawień, wzrost poziomu transaminaz do poziomu przekraczającego 2–3 razy górną granicę normy, nawet gdy nie występują objawy kliniczne (należy rozważyć indukcję enzymów na skutek stosowania leczenia towarzyszącego), niewielki (1½- do 2-krotnego) wzrost poziomu transaminaz wątrobowych z towarzyszącym ostrym zakażeniem z gorączką, ciężkie zaburzenia krzepnięcia.

U młodzieży (w wieku od około 15. roku życia) i osób dorosłych zaleca się comiesięczne badania kliniczne i laboratoryjne przez pierwszych sześć miesięcy leczenia, jak też w każdym przypadku przed rozpoczęciem leczenia.

Dodatkowe środki ostrożności:

Podczas leczenia lekami zawierającymi kwas walproinowy może wystąpić podwyższony poziom amoniaku w surowicy (hiperamoniemia). Dlatego należy oznaczyć poziom amoniaku i kwasu walproinowego w surowicy w przypadku zaobserwowania takich objawów, jak apatia, senność, wymioty, hipotonia lub wzrost częstości napadów padaczkowych; w razie potrzeby należy zredukować dawkę leku. W przypadku podejrzenia występowania zaburzeń enzymatycznych cyklu mocznikowego należy skontrolować poziom amoniaku w surowicy przed rozpoczęciem leczenia lekami zawierającymi kwas walproinowy.

W rzadkich przypadkach w początkowym okresie leczenia kwasem walproinowym mogą wystąpić niewielkie, zazwyczaj przemijające nudności, niekiedy z wymiotami i utratą łaknienia. Objawy te ustępują samoistnie lub po obniżeniu dawki.

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek reakcji niepożądanych niezależnych od dawki, lek należy odstawić.

Przed rozpoczęciem jakiegokolwiek interwencji chirurgicznej należy określić stan układu krzepnięcia. W przypadku równoczesnego podawania antagonistów witaminy K należy uważnie monitorować wartości wskaźnika Quicka.

U pacjentów z występującymi wcześniej zaburzeniami czynności szpiku konieczne jest ściśle monitorowanie kliniczne.

Preparat Orfiril long 300 zawiera jako substancję pomocniczą żółcień chinolinową, co może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w różnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo

badan 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

Należy zauważyć, że w przypadku skojarzenia preparatu Orfiril long z innymi lekami przeciwpadaczkowymi możliwy jest ich wzajemny wpływ na stężenia w surowicy.

a) Stężenie kwasu walproinowego może ulec zmianie podczas podawania następujących leków:

Leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy, takie jak fenobarbital, fenytoina, prymidon i karbamazepina (także stosowane w zaburzeniach dwubiegunowych) nasilają eliminację kwasu walproinowego i w związku z tym osłabiają jego działanie.

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

Meflokina i karbapenemy (np. panipenem, meropenem i imipenem) nasilają metabolizm kwasu walproinowego i mogą obniżać próg drgawkowy. Ich równoczesne podawanie może zatem spowodować napady padaczkowe.

Stężenie kwasu walproinowego w surowicy może ulec podwyższeniu w przypadku równoczesnego podawania cymetydyny, erytromycyny i fluoksetyny. Opisywano jednak także przypadki obniżenia stężenia kwasu walproinowego w surowicy podczas równoczesnego podawania fluoksetyny.

Równoczesne stosowanie leków zawierających kwas walproinowy oraz leków przeciwzakrzepowych lub aspiryny może nasilać tendencję do występowania krwawień. Aspiryna redukuje także wiązanie się kwasu walproinowego z białkami osocza. Należy unikać równoczesnego podawania leków zawierających kwas walproinowy i aspiryny w przypadku gorączki lub dolegliwości bólowych, szczególnie u niemowląt lub małych dzieci. Z tego względu zaleca się regularne monitorowanie parametrów krzepnięcia podczas równoczesnego stosowania tych leków.

b) Kwas walproinowy może wpływać na poziom następujących leków:

Szczególne znaczenie kliniczne ma zdolność kwasu walproinowego do podwyższania stężenia fenobarbitalu, co może przejawiać się jako zauważalna sedacja (szczególnie u dzieci). W takim przypadku dawkę fenobarbitalu lub prymidonu należy zredukować (prymidon jest częściowo metabolizowany do fenobarbitalu). W związku z tym zaleca się uważne monitorowanie, szczególnie w ciągu pierwszych 15 dni leczenia skojarzonego.

W przypadku równoczesnego leczenia fenytoiną, dodatkowe podawanie preparatu Orfiril long lub zwiększenie dawki tego leku może spowodować zwiększenie ilości wolnej fenytoiny (stężenie frakcji skutecznej, która nie jest związana z białkami surowicy), bez podwyższenia łącznego poziomu fenytoiny w surowicy. Może to zwiększać ryzyko działań niepożądanych – szczególnie uszkodzenia mózgu (patrz też punkt 4.8 Działania niepożądane).

Podczas leczenia skojarzonego kwasem walproinowym i karbamazepiną opisywano objawy, które potencjalnie można przypisać nasileniu działań toksycznych karbamazepiny przez kwas walproinowy. Wskazane jest monitorowanie kliniczne, zwłaszcza po rozpoczęciu leczenia skojarzonego, a w razie potrzeby należy skorygować dawki leków.

U pacjentów zdrowych walproinian powoduje wyparcie diazepamu związanego z albuminami osocza oraz zahamowanie jego metabolizmu. Podczas leczenia skojarzonego stężenie niezwiązanego diazepamu może wzrosnąć, a klirens osoczowy oraz objętość dystrybucji frakcji wolnego diazepamu mogą zmniejszyć się (o odpowiednio 25% i 20%). Jednak okres półtrwania leku nie ulega zmianie.

Równoczesne podawanie walproinianu i lorazepamu u zdrowych osób redukuje klirens osoczowy lorazepamu nawet o 40%.

Poziom fenytoiny w surowicy u dzieci może zwiększyć się po równoczesnym zastosowaniu klonazepamu i kwasu walproinowego.

Kwas walproinowy hamuje metabolizm lamotryginy, co może wymagać skorygowania dawek tego leku. Istnieje podejrzenie, że podczas leczenia skojarzonego lamotryginą i kwasem walproinowym może ulec zwiększeniu ryzyko reakcji skórnych, gdyż opisano izolowane przypadki ciężkich reakcji skórnych, które rozwinęły się w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia skojarzonego i częściowo ustąpiły po odstawieniu leku albo dopiero po zastosowaniu odpowiedniego leczenia.

Kwas walproinowy może zwiększać poziom felbamatu w surowicy o około 50%.

Ma on także wpływ na metabolizm i wiązanie się z białkami innych substancji czynnych, takich jak kodeina.

Kwas walproinowy może nasilać hamujące ośrodkowe działanie leków (np. barbituranów, neuroleptyków, benzodiazepin, leków przeciwdepresyjnych, inhibitorów MAO). W przypadku stosowania takiego leczenia skojarzonego pacjentów należy uważnie obserwować, a w razie potrzeby skorygować dawki leków.

Ze względu na to, że kwas walproinowy jest częściowo metabolizowany do ciał ketonowych, u pacjentów z cukrzycą i podejrzeniem kwasicy ketonowej należy brać pod uwagę możliwość reakcji fałszywie dodatniej w teście eliminacji ciał ketonowych.

Kwas walproinowy może zwiększać stężenie zidowudyny w surowicy, co prowadzi do nasilenia działań niepożądanych tego leku.

c) Inne:

Działanie doustnych środków antykoncepcyjnych („pigulek”) nie ulega osłabieniu po zastosowaniu kwasu walproinowego, gdyż lek ten nie wykazuje działania indukującego enzymy.

Należy podkreślić, że leki o działaniu potencjalnie hepatotoksycznym, w tym alkohol, mogą nasilać hepatotoksyczność kwasu walproinowego.

Skojarzone leczenie lekami zawierającymi kwas walproinowy i klonazepamem prowadzi do zaburzeń świadomości u pacjentów z napadami nieświadomości w wywiadzie.

Zaobserwowano katatonię u pacjenta z zaburzeniem schizoafektywnym, który otrzymywał leczenie skojarzone z zastosowaniem kwasu walproinowego, sertraliny (lek przeciwdepresyjny) i risperidonu (neuroleptyk).

4.6 Ciąża i laktacja

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia z zastosowaniem kwasu walproinowego u kobiet w wieku rozrodczym, u których występuje padaczka, należy zasięgnąć porady specjalisty. Kobiety powinny zostać poinformowane o konieczności planowania i monitorowania ciąży. Ze względu na potencjalne ryzyko dla płodu korzyści ze stosowania leku należy ocenić w odniesieniu do zagrożeń związanych z takim leczeniem. Jeżeli leczenie z zastosowaniem walproinianu zostanie uznane za konieczne, wówczas należy podjąć odpowiednie środki ostrożności w celu zminimalizowania potencjalnego ryzyka działań teratogennych.

Ciąża

Zagrożenia związane z padaczką i stosowaniem leków przeciwpadaczkowych są oparte na doświadczeniach zgromadzonych u pacjentek ciężarnych z padaczką.

Wykazano, że częstość wad wrodzonych wśród dzieci matek z padaczką, które otrzymywały leki przeciwpadaczkowe, jest 2 do 3 razy wyższe niż częstość obserwowana w populacji ogólnej (około 3%).

Wzrost liczby dzieci z wadami wrodzonymi opisywano w przypadku leczenia skojarzonego. Wady te najczęściej dotyczą rozszczepu wargi/podniebienia oraz wad w układzie krążenia.

W rzadkich przypadkach obserwowano opóźnienie rozwoju u dzieci matek z padaczką. Nie jest możliwe określenie, jakie czynniki są odpowiedzialne za takie wady wrodzone – czynniki genetyczne lub społeczno-środowiskowe, padaczka u matki lub leczenie przeciwpadaczkowe.

Pomimo potencjalnych zagrożeń, podczas ciąży nie należy odstawiać leczenia lekami przeciwpadaczkowymi bez zgody lekarza, gdyż nagłe odstawienie lub niekontrolowane zredukowanie dawek może prowadzić do wystąpienia napadów padaczkowych, które mogą mieć poważne następstwa zarówno dla matki, jak i dla płodu.

Zagrożenia związane z kwasem walproinowym:

Kwas walproinowy przechodzi przez łożysko i osiąga wyższe stężenie w surowicy płodu niż w surowicy matki. W przypadku ekspozycji we wczesnej fazie ciąży (1. trymestr) podwyższone jest ryzyko rozwoju przepukliny rdzeniowo-oponowej. Istnieją także doniesienia na temat większej częstości innych, łagodniejszych lub cięższych zaburzeń, wad wrodzonych kończyn i układu krążenia, jak również wielu wad w różnych układach narządów u dzieci matek z padaczką leczonych kwasem walproinowym. Opisywano płodowy zespół przeciwpadaczkowy. Niektóre dane sugerują możliwość związku między działaniem walproinianu w macicy a ryzykiem opóźnionego rozwoju (często w połączeniu z wadami czaszkowo-twarzowymi), w szczególności dotyczącego werbalnego IQ.

W celu zredukowania zagrożeń dotyczących wad cewy nerwowej podczas ciąży należy stosować wczesną suplementację kwasem foliowym (5 mg/dobę), a w miarę możliwości także podczas planowania ciąży i (lub) przed zapłodnieniem. Jeżeli nie można uniknąć stosowania leków zawierających kwas walproinowy, wówczas należy przyjmować je w najniższej dawce zapewniającej kontrolę nad napadami padaczkowymi, zwłaszcza w pierwszym trymestrze; należy także unikać leczenia skojarzonego z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Ze względu na to, że wady wrodzone są spowodowane najczęściej maksymalnym stężeniem w surowicy, u kobiet zamierzających zająć w ciążę, a także od 20. do 40. dnia po zapłodnieniu dawkę dobową należy podawać w kilku mniejszych dawkach podzielonych. Ponadto należy regularnie monitorować stężenie kwasu walproinowego w surowicy, gdyż podczas ciąży poziom tego związku może wykazywać znaczne wahania, nawet w przypadku podawania stałej dawki. Po okresie stosunkowo stabilnego poziomu w pierwszym i drugim trymestrze, w trzecim trymestrze, do chwili porodu, może nastąpić trzykrotny wzrost stężenia wolnego kwasu walproinowego.

Zaleca się odpowiednią diagnostykę prenatalną w celu wczesnego wykrycia wad płodu (badania ultrasonograficzne i oznaczenie alfa-fetoproteiny).

Zagrożenia dla noworodków

Opisywano przypadki zaburzeń krzepnięcia (zespół krwotoczny) u noworodków, których matki były leczone kwasem walproinowym podczas ciąży. Zespół ten można przypisać hipofibrynogenemii. Opisywano także zgony na skutek całkowitego braku fibryny. Hipofibrynogenemia może występować równocześnie z obniżeniem poziomu czynników krzepnięcia. Zaburzenia te należy jednak odróżnić od spadku poziomu czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K, który jest spowodowany lekami indukującymi enzymy, takimi jak fenobarbital. Dlatego u noworodków należy oznaczyć liczbę płytek krwi, poziom fibrynogenu i czynników krzepnięcia, a także wykonać testy układu krzepnięcia. Opisywano objawy odstawienia u noworodków, których matki podczas ciąży przyjmowały leki zawierające kwas walproinowy.

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).

Karmienie piersią

Niewielkie ilości kwasu walproinowego przechodzą do mleka matki (1–10% stężenia w surowicy matki). Do tej pory nie zaobserwowano żadnych objawów klinicznych u dzieci karmionych piersią, które były monitorowane w okresie noworodkowym.

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

W początkowym okresie leczenia preparatem Orfiril long stosowanym w wyższych dawkach lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami o działaniu ośrodkowym mogą wystąpić objawy dotyczące ośrodkowego układu nerwowego, takie jak senność lub splątanie. Objawy te mogą upośledzać reakcje w stopniu uniemożliwiającym prowadzenie pojazdu, obsługę maszyn lub wykonywanie czynności związanych z ryzykiem upadku lub innego wypadku – niezależnie od wpływu podstawowego leczonego zaburzenia. Działanie to jest bardziej nasilone w przypadku równoczesnego spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Bardzo częste ($\geq 1/10$);

Częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

Niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$);

Rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$);

Bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$),

Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Izolowana i umiarkowanie nasilona hiperamonemia bez żadnych zmian parametrów czynnościowych wątroby występuje bardzo często i nie wymaga przerywania leczenia.

Niezbyt często obserwowano encefalopatię krótko po leczeniu lekami zawierającymi kwas walproinowy. Patogeneza tego zaburzenia nie jest wyjaśniona; ustępuje ono po przerwaniu leczenia. W kilku przypadkach podwyższony był poziom amoniaku w surowicy oraz zaobserwowano podwyższenie stężenia fenobarbitalu w osoczu podczas leczenia skojarzonego fenobarbitalem. Rzadko obserwowano przewlekłą encefalopatię z objawami neurologicznymi i zaburzeniami wyższych funkcji korowych, także o niewyjaśnionej patogenezie, szczególnie w przypadku stosowania wyższych dawek lub leczenia skojarzonego z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Opisywano także pojedyncze przypadki otępienia związanego z atrofią mózgu, które były odwracalne po odstawieniu leczenia.

Przyrost lub utrata masy ciała, nasilenie lub osłabienie łaknienia, senność, tymczasowa utrata owłosienia, drżenia lub parestezje występują często i są zależne od dawki.

Niezbyt często obserwowano nasilone wydzielanie śliny, biegunkę, obrzęki obwodowe, krwotoki, bóle głowy, spastyczność, ataksję, drażliwość, hiperaktywność i splątanie, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia.

Także niezbyt często obserwowano przypadki stuporu, któremu czasem towarzyszył wzrost częstości napadów padaczkowych; zaburzenia te ustępowały po zredukowaniu dawki lub odstawieniu leku. Większość tych przypadków wystąpiła podczas leczenia skojarzonego (zwłaszcza fenobarbitalem) lub po szybkim zwiększeniu dawki.

Niezbyt często obserwowano zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, bóle brzucha), szczególnie w początkowym okresie leczenia. Objawy te ustępują zazwyczaj po kilku dniach pomimo kontynuacji leczenia.

Obserwowano szum w uszach oraz omamy, jak również mimowolne moczenie u dzieci.

Małopłytkowość lub leukopenia występują często, lecz zazwyczaj ustępują całkowicie w trakcie dalszego leczenia i zawsze całkowicie ustępują po zakończeniu leczenia. Bardzo rzadko mogą wystąpić zaburzenia czynności szpiku kostnego, które mogą prowadzić do limfopenii, neutropenii, pancytopenii lub niedokrwistości.

Kwas walproinowy może redukować stężenie fibrynogenu i (lub) czynnika VIII, jak też hamować fazę wtórną agregacji płytek, co prowadzi do wydłużenia czasu krwawienia.

Rzadko preparat Orfiril long powoduje reakcje skórne (rumień wielopostaciowy) oraz zmiany w mechanizmach obrony immunologicznej (zapalenie naczyń, toczeń rumieniowaty). Ponadto opisano pojedyncze przypadki ciężkich reakcji skórnych (zespół Stevensa-Johnsona i nekroliza naskórka lub zespół Lyella).

Rzadko może wystąpić brak miesiączkowania. Istnieją rzadkie doniesienia na temat podwyższonego poziomu testosteronu w surowicy oraz zespołu policystycznych jajników.

W literaturze rzadko opisywano zespół Fanconiego (kwasica metaboliczna, fosfaturia, aminoaciduria, glikozuria), który jest odwracalny po odstawieniu leków zawierających kwas walproinowy.

W bardzo rzadkich przypadkach może wystąpić hiponatremia oraz zaburzenia pozapiramidowe np. (odwracalny) zespół parkinsonowski.

Częstość nieznana: uspokojenie

Przewlekłe leczenie preparatem Orfiril long w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, zwłaszcza fenytoiną, może powodować objawy uszkodzenia mózgu (encefalopatii): nasilenie napadów padaczkowych, utratę energii, stupor, osłabienie mięśni (hipotonia mięśni), zaburzenia ruchowe (dyskinezje typu płasawiczego) oraz nasilone uogólnione zmiany w EEG.

Niezbyt często występują niezależne od dawki, ciężkie (czasem prowadzące do zgonu) zaburzenia czynności wątroby. U dzieci ryzyko uszkodzenia wątroby jest znacznie większe, szczególnie podczas leczenia skojarzonego z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (patrz też punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Opisywano rzadkie przypadki uszkodzenia trzustki, czasem ze skutkiem śmiertelnym.

Opisywano także przejściową lub nawet trwałą utratę słuchu, choć nie potwierdzono związku przyczynowego tych zaburzeń z przyjmowaniem leków zawierających kwas walproinowy.

Podczas leczenia należy zwrócić szczególną uwagę na następujące objawy uszkodzenia wątroby: Redukcja działania przeciwpadaczkowego, charakteryzująca się nasileniem napadów padaczkowych, utrzymujące się przez dłuższy czas objawy takie jak: osłabienie fizyczne, apatia, utrata apetytu, nudności lub powtarzające się wymioty, ból w nadbrzuszu o niewyjaśnionym pochodzeniu, uogólnione lub ograniczone obrzęki, zaburzenia świadomości ze splątaniem, pobudzeniem lub zaburzeniami ruchowymi.

Opisywano rzadkie przypadki uszkodzenia trzustki z podobnymi objawami. Niemowlęta i małe dzieci należy uważnie monitorować pod kątem tych objawów klinicznych.

Jeżeli wspomniane powyżej objawy utrzymują się lub mają znaczne nasilenie, wówczas oprócz szczegółowego badania klinicznego należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne (patrz podpunkt Inne środki ostrożności w punkcie 4.4).

4.9 Przedawkowanie

Podczas oceny zatrucia – na przykład związanego z próbą samobójczą – należy brać pod uwagę możliwość zatrucia na skutek przyjmowania różnych leków.

Przy poziomie terapeutycznym w surowicy (zakres w leczeniu padaczki: 50–100 µg/ml, w zaburzeniach dwubiegunowych: 50–125 µg/ml) kwas walproinowy wykazuje stosunkowo niewielką toksyczność. Ostre zatrucie kwasem walproinowym z poziomem w surowicy przekraczającym 100 µg/ml występuje bardzo rzadko zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci.

W literaturze opisano pojedyncze przypadki ostrego i przewlekłego przedawkowania ze skutkiem śmiertelnym.

Objawy zatrucia:

Typowe objawy zatrucia są następujące: splątanie, sedacja do śpiączki włącznie, osłabienie mięśni i osłabienie lub brak odruchów.

Obserwowano także indywidualne przypadki hipotonii, zwężenia źrenicy, zaburzeń ze strony układu krążenia i układu oddechowego, obrzęku mózgu, kwasicy metabolicznej i hipernatremii.

Podwyższony poziom leku w surowicy powodował zaburzenia neurologiczne, takie jak nasiloną tendencją do występowania napadów padaczkowych oraz zmiany zachowania, zarówno u osób dorosłych, jak i u dzieci.

Leczenie zatrucia:

Nie jest dostępna swoista odtrutka.

Leczenie należy zatem ograniczyć do postępowania ogólnego mającego na celu usunięcie substancji czynnej z organizmu oraz podtrzymanie czynności życiowych.

W miarę możliwości w ciągu 30 minut od spożycia należy wywołać wymioty lub wykonać płukanie żołądka, a następnie podać węgiel aktywowany. W takim przypadku konieczny jest intensywny nadzór medyczny.

Skuteczne mogą okazać się hemodializa i wymuszona diureza. Dializa otrzewnowa wykazuje niewielką skuteczność.

Ponieważ nie ma dostępnych wystarczających danych na temat skuteczności perfuzji węgla krwią lub całkowitej wymiany i przetoczenia osocza, zaleca się intensywne leczenie szpitalne bez szczególnych technik detoksyfikacji, zwłaszcza u dzieci, lecz z monitorowaniem stężenia leku w surowicy.

W jednym przypadku zaobserwowano skuteczność dożylnego podania naloksonu w celu przeciwdziałania obniżeniu świadomości.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe; kod ATC: N03AG01

Kwas walproinowy jest lekiem przeciwpadaczkowym, którego struktura różni się od innych leków przeciwdrgawkowych. Jednym z możliwych mechanizmów działania jest nasilenie hamowania zachodzącego przy udziale GABA poprzez presynaptyczny wpływ na metabolizm GABA i (lub) bezpośredni wpływ postsynaptyczny na kanały jonowe błon neuronów.

Główny mechanizm działania w zaburzeniach dwubiegunowych jest wciąż niewyjaśniony. Korzyści terapeutyczne związane ze stosowaniem walproinianu sodu w zaburzeniach dwubiegunowych mogą wynikać z działania na szereg neuroprzebiegów obwodowych (w tym na dopaminę i serotoninę). W szeregu badań prowadzonych w warunkach *in vitro* wykazano, że walproinian sodu wykazuje działanie neuroprotektcyjne na wiele procesów wewnątrzkomórkowych.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

- Wchłanianie

Kwas walproinowy i jego sól sodowa są szybko i niemal całkowicie wchłaniane z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym.

- Poziom w surowicy, wiązanie się z białkami osocza, dystrybucja

Maksymalne stężenie w surowicy po przyjęciu doustnym jednej kapsułki twardej o przedłużonym uwalnianiu preparatu Orfiril long 300 mg występuje po $8,2 \pm 2,5$ godziny. Minitabletki o przedłużonym uwalnianiu wykazują taką samą biodostępność jak tabletki dojelitowe lub roztwór doustny.

Istnieje liniowa zależność między dawką a stężeniem w surowicy.

Przyjmuje się, że średni zakres terapeutyczny stężeń w surowicy w leczeniu padaczki wynosi 50–100 µg/ml, a w leczeniu zaburzeń dwubiegunowych 50–125 µg/ml. Powyżej 100–125 µg/ml można oczekiwać nasilonych działań niepożądanych lub zatrucia. Poziom stanu stacjonarnego osiąga się zazwyczaj w czasie 3–4 dni.

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

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

90–95% kwasu walproinowego jest związane z białkami osocza, głównie z albuminami. Stopień wiązania się z białkami jest mniejszy po zastosowaniu wyższych dawek. Stopień wiązania się z białkami osocza jest mniejszy u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. W jednym z badań zaobserwowano podwyższony poziom wolnego leku (od 8,5% do ponad 20%) u pacjentów ze znacznym upośledzeniem czynności nerek.

Jednak w przypadku hiponatremii całkowite stężenie kwasu walproinowego (substancji wolnej i związanej z białkami) może być w zasadzie niezmienione, choć może ono także być zredukowane na skutek nasilenia metabolizmu części wolnej.

- Metabolizm, wydalanie

Biotransformacja zachodzi w mechanizmie glukuronidacji oraz poprzez beta-, omega- i omega-1-utlenianie. Około 20% podanej dawki jest wydalane w moczu w postaci estru glukuronidowego. Istnieje ponad 20 metabolitów, przy czym związki powstałe w wyniku utleniania omega uważa się za hepatotoksyczne. Mniej niż 5% podanej dawki kwasu walproinowego jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem.

Głównym metabolitem jest kwas 3-ketowalproinowy, którego 3–60% wykrywa się w moczu. Metabolit ten wykazuje działanie przeciwpadaczkowe u myszy, choć jego działania u ludzi nie zostały wyjaśnione.

- Klirens osoczowy, okres półtrwania w osoczu

W jednym z badań klirens osoczowy wynosił 12,7 ml/min u pacjentów z padaczką; u zdrowych osób wynosił on 5–10 ml/min; klirens ten wzrasta w przypadku przyjmowania leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy.

Gdy lek ten jest stosowany w monoterapii, jego średni okres półtrwania w osoczu wynosi 12–16 godzin i pozostaje on stały podczas leczenia przewlekłego.

Gdy lek jest stosowany w **skojarzeniu** z innymi lekami (np. karbamazepiną, która także jest stosowana w zaburzeniach dwubiegunowych, prymidonem, fenytoiną lub fenobarbitalem), jego okres półtrwania zmniejsza się do 4–9 godzin, w zależności od stopnia indukcji enzymów. Okres półtrwania w osoczu u noworodków i niemowląt do wieku 18 miesięcy życia wynosi od 10 do 67 godzin.

Najdłuższy okres półtrwania zaobserwowano bezpośrednio po urodzeniu; w wieku powyżej 2 miesięcy wartości są już podobne jak u osób dorosłych.

Okres półtrwania jest wydłużony u pacjentów z chorobami wątroby. W przypadkach przedawkowania odnotowano okres półtrwania wynoszący do 30 godzin.

Podczas ciąży klirens wątrobowy i nerkowy wzrastają wraz ze wzrostem objętości dystrybucji w trzecim trymestrze z możliwym spadkiem stężenia w surowicy pomimo stosowania stałych dawek.

Należy ponadto pamiętać o tym, że stopień wiązania się z białkami osocza ulega zmianie podczas ciąży, a odsetek wolnego (aktywnego terapeutycznie) kwasu walproinowego może ulec zwiększeniu.

- Przechodzenie do mleka matki

Kwas walproinowy przechodzi przez łożysko oraz przechodzi do mleka matki. W stanie stacjonarnym stężenie w mleku matki odpowiada około 10% stężenia w surowicy.

- Biodostępność/biorównoważność

Badanie biodostępności preparatu Orfiril long 300 mg przeprowadzone w 1995 r. z udziałem 18 ochotników płci męskiej w wieku od 22 do 44 lat (średnio 32,7 roku) po podawaniu wielokrotnych dawek leku (300 mg dwa razy na dobę) w warunkach stanu stacjonarnego wykazało następujące parametry w porównaniu z preparatem referencyjnym:

	Orfiril long	Preparat referencyjny
Maksymalne stężenie w surowicy ($c_{\max\tau_9}$): $\mu\text{g/ml}$	$38,0 \pm 7,9$	$38,3 \pm 6,8$
Czas do wystąpienia maksymalnego stężenia w surowicy ($t_{\max\tau_9}$): godz.	$6,5 \pm 3,3$	$4,0 \pm 2,5$
Pole pod krzywą stężenie-czas (AUC_{τ_8, τ_9}): $\mu\text{g/ml}$	842 ± 166	820 ± 151
Wahania pomiędzy poziomem maksymalnym i minimalnym (PTF_{τ_8, τ_9}):	$0,33 \pm 0,09$	$0,34 \pm 0,10$

Dane są przedstawione jako wartości średnie \pm odchylenie standardowe.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności przewlekłej z zastosowaniem wysokich dawek doustnych (250 mg/kg u szczurów i 90 mg/kg u psów) zaobserwowano zanik jąder, zmiany zwyrodnieniowe w nasieniowodach oraz zaburzenia spermatogenezy, jak również zmiany w płucach i prostaty. Testy mutagenności przeprowadzone na bakteriach, szczurach i myszach nie wykazały działań mutagennych.

Przeprowadzono długookresowe badania na szczurach i myszach. Po zastosowaniu bardzo wysokich dawek zaobserwowano zwiększoną częstość występowania włókniakomięsaków podskórnych u samców szczurów. Badania na zwierzętach wykazały, że kwas walproinowy ma działanie teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia stearynian

Krzemionka koloidalna metylowana

Amonioowego metakrylanu kopolimer (typ B) zawierający w składzie kwas sorbinowy i sodu wodorotlenek

Etyloceluloza

Dibutyli sebacynian

Kwas olejowy

Ponadto:

Orfiril long 150:

Żelatyna

Indygotyna

Sodu laurylosiarczan

Orfiril long 300:

Żelatyna

Indygotyna

Sodu laurylosiarczan

Żółcień chinolinowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Nie stosować po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu po napisie EXP.

6.4 Specjalne środki ostrożności dotyczące przechowywania

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

Przechowywać w oryginalnym i szczelnie zamkniętym opakowaniu.

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Orfiril long 150 i Orfiril long 300:

50 lub 100 kapsulek w pojemniku z polipropylenu i polietylenu w tekturowym pudełku.

Orfiril long 500 i Orfiril long 1000:

50, 100 i 200 minisaszetek z folii (papier/Al/PE) w tekturowym pudełku.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i 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. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orfiril long 150: pozwolenie nr 9874

Orfiril long 300: pozwolenie nr 9875

Orfiril long 500: pozwolenie nr 9876

Orfiril long 1000: pozwolenie nr 9877

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

Orfiril long 150: 19.05.2003 r. /18.06.2007 r./ 30.10.2008r.

Orfiril long 300: 19.05.2003 r. /18.06.2007 r. / 30.10.2008r.

Orfiril long 500: 22.05.2003 r. / 31.05.2007 r. / 30.10.2008r.

Orfiril long 1000: 22.05.2003 r. /31.05.2007 r. / 30.10.2008r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO