ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ОРФІРИЛ® 300 РЕТАРД
(ORFIRIL® 300 RETARD)

Загальна характеристика:
міжнародна та хімічна назви: *valproic acid*, 2-пропілпентанова кислота;
***основні фізико-хімічні властивості*:** круглі опуклі таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою, білого або майже білого кольору;
склад: 1 таблетка ретард містить 300 мг вальпроату натрію;
допоміжні речовини: кремнію діоксид колоїдний безводний, метильований, кальцію сульфат гемігідрат, желатин ферментативно гідролізований (безводний), тальк, метакрилової кислоти – етилакрилату сополімер (1 : 1), кальцію бегенат, титану діоксид (Е 171), триацетин, макро-гол 6000.

Форма випуску. Таблетки, вкриті кишковорозчинною оболонкою, пролонгованої дії.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТС N03A G01.

Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка. Натрієва сіль вальпроєвої кислоти є протиепілептичним засобом, що за своєю структурою не схожий на активні інгредієнти інших протисудомних засобів. Її протисудомну ефективність пояснюють посиленням гальмування, медіатором якого є ГАМК, внаслідок пресинаптичної дії на метаболізм ГАМК та/або прямої постсинаптичної дії на іонні канали нейрональних мембран.
Фармакокінетика. Після перорального застосування натрієва сіль швидко і майже повністю всмоктуються із травного тракту. Максимальна концентрація в плазмі досягається через 7-8 годин. Середня величина терапевтичної концентрації в плазмі становить 50-100 мг/л. 90-95 % вальпроєвої кислоти зв'язується з білками плазми, головним чином, з альбуміном. У разі використання препарату для монотерапії, середній період напіввиведення становить 12-16 годин. Вальпроєва кислота проникає через плаценту, виділяється з грудним молоком.

Показання для застосування.
Первинно генералізовані епілептичні напади, такі як напади типу абсанс (мала епілепсія, абсанс), міоклонічні та тоніко-клонічні напади.

Спосіб застосування та дози.
Призначення препарату та розрахунок дози здійснюється лікарем індивідуально для кожного хворого з метою купірування епілептичних нападів, застосовуючи якнайменшу дозу, особливо у період вагітності.
Для досягнення найефективнішої дози рекомендується її поступове підвищення. У разі використання вальпроату натрію для монотерапії початкова доза звичайно становить 5-10 мг/кг маси тіла зі збільшенням на 5 мг/кг маси тіла кожні 4-7 днів. У деяких випадках повний терапевтичний ефект спостерігається через 4-6 тижнів. Через це добові дози не повинні перевищувати середні значення на ранніх етапах лікування.
Загалом, середні добові дози під час тривалої терапії складають:

діти (від 6 років до 13 років)	30 мг/кг маси тіла на добу,
підлітки (від 14 до 17 років)	25 мг/кг маси тіла на добу,
дорослі	20 мг/кг маси тіла на добу.

Таблетки Орфірил® 300 ретард слід проковтувати цілими, запиваючи великою кількістю рідини (приблизно 1 склянка води). Приймати за 1 годину до їжі. Добову дозу Орфірил® 300 ретард можна

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

розподілити на 1-2 разові дози.
Для дітей віком від 3 місяців до 6 років повинні застосовуватись форми з низьким вмістом вальпроату натрію (Орфірил® сироп, Орфірил® 150).

Побічна дія.
Найбільш частими побічними ефектами натрію вальпроату, про які повідомляється, є порушення з боку ШКТ, що виникають приблизно у 20 % пацієнтів. Часто виникаючими побічними ефектами є ожиріння та полікістоз яєчників (≥1 % - <10 %). Випадки тяжкого ураження печінки спостерігались особливо у дітей, які проходили курс лікування натрію вальпроатом у високих дозах або в комбінації з іншими протиепілептичними засобами).
Небажані побічні ефекти класифіковані згідно з частотою їх виникнення: дуже часто (>1/10); часто (>1/100, <1/10); іноді (>1/1000, <1/100); рідко (>1/10 000, <1/1000); дуже рідко (<1/10 000), включаючи окремі повідомлення.
Порушення з боку крові та лімфатичної системи
Часто: тромбоцитопенія, лейкопенія.
Іноді: кровотеча.
Дуже рідко: порушення з боку кісткового мозку, знижена концентрація фібриногену та/або фактора коагуляції VIII, порушення агрегації тромбоцитів, подовження часу кровотечі, лімфоцитопенія, нейтропенія, панцитопенія, анемія.
Порушення з боку імунної системи
Рідко: червоний вовчак і васкуліт
Повідомлялось про алергічні реакції
Ендокринні порушення
Рідко: гіперандрогенія.
Розлади травлення та порушення обміну речовин
Часто: гіперамоніємія, збільшення або зменшення маси тіла, підвищений або знижений апетит.
Рідко: гіперінсулінемія, низькі рівні інсуліноподібного фактора росту зв'язуючого протеїну I, набряки, гіпотермія.
Дуже рідко: повідомлялось про аномальні результати тестів функції щитовидної залози. Їх клінічна значимість не визначена.
Психічні розлади
Рідко: дратівливість, галюцинації, сплутаність свідомості.
Порушення з боку нервової системи
Часто: сонливість, тремор, парестезії.
Іноді: транзиторна кома, у деяких випадках асоційована з підвищенням частоти епілептичних нападів.
Рідко: головний біль, гіперактивність, спастичність, атаксія, ступор, гіперсалівація.
Дуже рідко: енцефалопатія, деменція, асоційована з церебральною атрофією, синдром Паркінсона (оборотний), погіршення слуху, шум у вухах.
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту
Дуже часто: болі, нудота, блювання.
Рідко: діарея, панкреатит.
Порушення з боку печінки та жовчних шляхів
Часто: зміни функціональних показників печінки.
Рідко: тяжке ураження печінки.
Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин
Часто: тимчасове випадіння волосся, знебарвлення волосся.
Рідко: екзантема, мультиформна еритема.
Дуже рідко: синдром Стівенса-Джонсона, синдром Лайелла.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів

Дуже рідко: синдром Фаншоні, енурез у дітей.

Порушення з боку репродуктивної системи та молочної залози

Часто: аменорея.

Рідко: полікістоз яєчників.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до вальпроату натрію або інших складників препарату.
- Попереднє або наявне захворювання печінки та/чи тяжких порушень функції печінки або підшлункової залози.
- Захворювання печінки у сімейному анамнезі.
- Наявність в анамнезі випадків смерті близьких родичів від ураження печінки під час лікування вальпроатом натрію.
- Порфірія.
- Діти віком до 6 років.

Передозування.

Симптоми інтоксикації характеризуються сплутаністю свідомості, седацією, міастенією та гіпорефлексією або арефлексією. При надмірному передозуванні може виникнути серйозна депресія ЦНС і можуть бути порушені дихальні функції. У разі передозування рекомендуються стаціонарна терапія, що включає блювання, промивання шлунка, штучне дихання та інші підтримуючі заходи. У випадку необхідності можуть бути використані гемодіаліз, гемоперфузія, внутрішньовенне введення налоксону у поєднанні з пероральним застосуванням активованого вугілля.

Особливості застосування

Натрію вальпроат можна використовувати як самостійно, так і в комбінації з іншими протиепілептичними засобами при інших типах нападів, наприклад, при простих або мультиформних парціальних нападах чи вторинно генералізованих парціальних нападах.

Для дітей віком від 3 місяців до 6 років повинні застосовуватись форми з низьким вмістом вальпроату натрію (Орфірил® сироп, Орфірил® 150).

Вагітність. Призначення препарату у період вагітності можливе тільки в тому разі, якщо передбачувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода. Жінки репродуктивного віку повинні бути проінформовані про необхідність планування вагітності і спостереження за нею вже до початку терапії. Рекомендуються методи пренатальної діагностики для раннього виявлення дефектів розвитку (ультразвук та визначення альфа-фетопротеїну). Комбінація з іншими протиепілептичними засобами підвищує ризик пороків розвитку, тому вальпроєву кислоту при можливості слід застосовувати у вигляді монотерапії. Застосування фолієвої кислоти до вагітності може знизити кількість випадків дефектів нервової трубки у немовлят, народжених жінками з групи високого ризику. Якщо жінка планує вагітність, їй слід обдумати прийом 5 мг фолієвої кислоти на добу. Лікування не можна припиняти у період вагітності без згоди лікаря, тому що раптова відміна препарату або неконтрольоване зниження дози можуть призвести до збільшення частоти епілептичних нападів. Кількість випадків дефектів нервової трубки підвищується при збільшенні дози, особливо вище 1000 мг/добу. Вальпроєва кислота проникає крізь плаценту й досягає в плазмі плода більш високої концентрації, ніж у материнській плазмі. Якщо Орфірил® необхідний, його потрібно застосовувати у період вагітності, особливо у перші три місяці, у найнижчих дозах, здатних купірувати напади. Оскільки пороки у розвитку викликаються піковими концентраціями у плазмі, добову дозу слід розподіляти на декілька малих доз протягом доби, особливо між 20-м та 40-м днями вагітності.

Лактація. Вальпроєва кислота проникає у грудне молоко. Однак її кількість незначна і зазвичай не становить небезпеки для новонародженого. Тому припинення годування груддю, як правило, не обов’язкове.

Вплив на здатність керувати автомобілем і працювати з іншими механізмами.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Під час лікування вальпроатом натрію здатність швидко реагувати може бути порушеною. Це слід враховувати, якщо необхідна підвищена концентрація уваги, наприклад, при керуванні автомобілем та обслуговуванні машин.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.
Вальпроат натрію може потенціювати дію інших протиепілептичних засобів та центральний депресивний ефект снодійних і психотропних препаратів, що містять барбітурати (нейролептики та антидепресанти). Вальпроат натрію може також впливати на метаболізм і зв'язування з білками плазми інших препаратів, наприклад, протикашльових засобів, що містять кодеїн. Інші протиепілептичні засоби, такі як фенобарбітал, фенітоїн та карбамазепін, прискорюють екскрецію вальпроату натрію. Фелбамат лінійно підвищує концентрацію вільної вальпроєвої кислоти у плазмі в залежності від дози. Мефлоквін підсилює розщеплення вальпроєвої кислоти, що може призвести до підвищення частоти нападів. Конценрація вальпроєвої кислоти може підвищуватись внаслідок одночасного використання циметидину, флуоксетину, еритроміцину та протимікробних засобів з групи карбапенемів. Одночасне застосування вальпроату натрію та антикоагулянтів або кислоти ацетилсаліцилової може викликати підвищену кровоточивість. Кислота ацетилсаліцилова знижує також зв'язування вальпроєвої кислоти з білками плазми крові. Вальпроєва кислота інгібірує метаболізм ламотриджину, може підвищувати концентрацію у плазмі етосуксиміду та зидовудину. Оскільки вальпроат натрію частково розщеплюється до кетонових тіл, може виникнути псевдопозитивна реакція сечі на кетонові тіла, про що слід пам'ятати під час лікування хворих на діабет з підозрою на кетоацидоз. Інші ліки можуть також впливати на метаболізм вальпроату натрію та його зв'язування з білками плазми.

Умови та термін зберігання. Зберігати в сухому, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 ºС.
Термін придатності – 5 років.
Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. Орфірил® 300 ретард: 50 вкритих кишковорозчинною оболонкою таблеток пролонгованої дії в упаковці.

Виробник. "ДЕСИТИН Арцнеймітель ГмбХ", Німеччина.

Адреса. ДЕСИТИН Арцнеймітель ГмбХ
Вег байм Ягер 214
22335 Гамбург
Німеччина.

Заявник. "ДЕСИТИН Арцнеймітель ГмбХ", Німеччина.

Адреса. ДЕСИТИН Арцнеймітель ГмбХ
Вег байм Ягер 214
22335 Гамбург
Німеччина.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com