

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DEPAKINE CHRONOSPHERE 100, 66,66 mg + 29,03 mg, granulat o przedłużonym uwalnianiu
DEPAKINE CHRONOSPHERE 250, 166,76 mg + 72,61 mg, granulat o przedłużonym uwalnianiu
DEPAKINE CHRONOSPHERE 500, 333,30 mg + 145,14 mg, granulat o przedłużonym uwalnianiu
DEPAKINE CHRONOSPHERE 750, 500,06 mg + 217,75 mg, granulat o przedłużonym uwalnianiu
DEPAKINE CHRONOSPHERE 1000, 666,60 mg + 290,27 mg, granulat o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Natrii valproas + Acidum valproicum

Depakine Chronosphere 100

Każda saszetka z granulem o przedłużonym uwalnianiu zawiera:

<i>Natrii valproas</i> (sodu walproinian)	66,66 mg
<i>Acidum valproicum</i> (kwas walproinowy)	29,03 mg

co odpowiada łącznie 100 mg sodu walproinianu.

Substancje pomocnicze patrz punkt 6.1.

Depakine Chronosphere 250

Każda saszetka z granulem o przedłużonym uwalnianiu zawiera:

<i>Natrii valproas</i> (sodu walproinian)	166,76 mg
<i>Acidum valproicum</i> (kwas walproinowy)	72,61 mg

co odpowiada łącznie 250 mg sodu walproinianu.

Substancje pomocnicze patrz punkt 6.1.

Depakine Chronosphere 500

Każda saszetka z granulem o przedłużonym uwalnianiu zawiera:

<i>Natrii valproas</i> (sodu walproinian)	333,30 mg
<i>Acidum valproicum</i> (kwas walproinowy)	145,14 mg

co odpowiada łącznie 500 mg sodu walproinianu.

Substancje pomocnicze patrz punkt 6.1.

Depakine Chronosphere 750

Każda saszetka z granulem o przedłużonym uwalnianiu zawiera:

<i>Natrii valproas</i> (sodu walproinian)	500,06 mg
<i>Acidum valproicum</i> (kwas walproinowy)	217,75 mg

co odpowiada łącznie 750 mg sodu walproinianu.

Substancje pomocnicze patrz punkt 6.1.

Depakine Chronosphere 1000

Każda saszetka z granulem o przedłużonym uwalnianiu zawiera:

<i>Natrii valproas</i> (sodu walproinian)	666,60 mg
<i>Acidum valproicum</i> (kwas walproinowy)	290,27 mg

co odpowiada łącznie 1000 mg sodu walproinianu.

Substancje pomocnicze patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat o przedłużonym uwalnianiu

(granulat zawiera mikrogranulki o średnicy od 350 µm do 450 µm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka, napady uogólnione:

- napady miokloniczne
- napady toniczno-kloniczne
- napady atoniczne
- napady mieszane

napady częściowe:

- napady proste lub złożone
- napady wtórnie uogólnione

zespoły specyficzne (Westa, Lennox – Gastauta)

Leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Kontynuację leczenia walproinianem można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem ostrej fazy manii.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Postać farmaceutyczna produktu Depakine Chronosphere, granulat o przedłużonym uwalnianiu, może być stosowana u wszystkich pacjentów, a zwłaszcza u dzieci (w przypadku możliwości połknięcia przez dziecko płynnego pożywienia), u dorosłych z trudnościami połykania oraz u pacjentów w podeszłym wieku.

Depakine Chronosphere jest postacią o przedłużonym uwalnianiu, maksymalne stężenie substancji czynnej we krwi jest mniejsze w porównaniu z postacią o zwykłym uwalnianiu, natomiast postać ta zapewnia bardziej stałe stężenie walproinianu we krwi podczas całej doby.

Produkt Depakine Chronosphere może być stosowany raz lub dwa razy na dobę.

U pacjentów z dobrze kontrolowanym leczeniem, produkt Depakine Chronosphere może być wymiennie stosowany z produktem Depakine Chrono 300 tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu i Depakine Chrono 500 tabletki o przedłużonym uwalnianiu, przy zachowaniu jednakowej dawki dobowej.

Dawkę dobową leku należy ustalić na podstawie wieku i masy ciała; należy również wziąć pod uwagę indywidualną wrażliwość na walproinian sodu u poszczególnych pacjentów.

Nie ustalono odpowiedniej korelacji między dawką dobową, stężeniem leku w surowicy i skutecznością terapeutyczną; podstawą ustalenia optymalnego dawkowania leku powinna być skuteczność kliniczna. Oznaczenie stężenia kwasu walproinowego w osoczu ma znaczenie pomocnicze dla obrazu klinicznego, w przypadku nieuzyskania kontroli napadów padaczkowych lub w razie podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych. Skuteczne stężenie terapeutyczne wynosi od 40 do 100 mg/l (300-700 µmola/l).

Rozpoczęcie leczenia produktem Depakine Chronosphere w padaczce:

- U pacjentów nie przyjmujących innych leków przeciwpadaczkowych, dawkę leku należy zwiększać co 2 lub 3 dni w celu uzyskania optymalnej dawki w ciągu tygodnia.
- U pacjentów otrzymujących inne leki przeciwpadaczkowe, leczenie produktem Depakine Chronosphere należy wprowadzać stopniowo, osiągając optymalną dawkę leku w ciągu 2 tygodni, a następnie należy zmniejszać dawki innych leków przeciwpadaczkowych aż do zakończenia ich stosowania.
- Jeżeli zachodzi konieczność jednoczesnego stosowania innych leków przeciwpadaczkowych, to należy wprowadzać je stopniowo (patrz: punkt 4.5).

Dawkowanie

Początkowa dawka dobową wynosi zwykle 5 do 15 mg/kg mc.; następnie należy ją stopniowo zwiększać aż do osiągnięcia dawki optymalnej (patrz: Rozpoczęcie leczenia produktem Depakine Chronosphere).

Dawka ta wynosi zwykle od 20 do 30 mg/kg mc. na dobę. W przypadku nieuzyskania odpowiedniej kontroli napadów padaczkowych, dawkę leku można zwiększyć; pacjentów należy dokładnie obserwować, jeżeli otrzymują dawkę powyżej 50 mg/kg mc. (patrz punkt 4.4.).

Dzieci o masie ciała powyżej 17 kg

zwykle podtrzymująca dawka wynosi 30 mg/kg mc. na dobę.

Dorośli

zwykle podtrzymująca dawka wynosi od 20 do 30 mg/kg mc. na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku

Aczkolwiek farmakokinetyka leku może ulegać zmianie u pacjentów w podeszłym wieku, to nie ma to istotnego znaczenia klinicznego. Dawkowanie powinno być uzależnione od stopnia kontroli napadów drgawkowych.

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 Depakine Chronosphere w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej nie zostały ustalone u pacjentów poniżej 18 lat.

Dzieci i młodzież płci żeńskiej, kobiety w wieku rozrodczym

Leczenie walproinianem musi być wprowadzane i nadzorowane przez lekarza specjalizującego się w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej. Walproinianu nie należy stosować u dzieci płci żeńskiej i kobiet w wieku rozrodczym, chyba że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane.

Walproinian jest przepisywany i wydawany zgodnie z warunkami programu zapobiegania ciąży podczas stosowania walproinianu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Podczas regularnych kontroli lekarskich należy każdorazowo starannie rozważyć korzyści i ryzyko prowadzonej terapii.

Walproinian najlepiej przepisywać w monoterapii, w najniższej skutecznej dawce i, jeśli to możliwe, w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Dawkę dobową należy podzielić na co najmniej dwie dawki pojedyncze (patrz punkt 4.6).

Sposób podawania:

Produkt podaje się doustnie.

Produkt Depakine Chronosphere nie ma smaku i należy go podawać wsypując do pokarmów papkowatych (jogurt, mus owocowy, twarożek itp.) lub napojów (soki owocowe) chłodnych lub przechowywanych w temperaturze pokojowej.

Produktu Depakine Chronosphere nie należy podawać z ciepłymi ani gorącymi pokarmami czy napojami (zupa, kawa, herbata itd.).

W razie potrzeby, zawartość saszetki można także podać bezpośrednio do jamy ustnej, a następnie należy przepłukać usta niewielką ilością chłodnego napoju.

Produkt Depakine Chronosphere nie może być podawany w butelce do karmienia smoczkiem, ponieważ mikrogranulki mogą zatykać otwór smoczka.

W przypadku podawania produktu Depakine Chronosphere z płynami, zaleca się przepłukać szklankę niewielką ilością wody i wypić, ponieważ mikrogranulki mogą pozostawać przyklejone do ścianek szklanki.

Przygotowany do podania lek musi być zażyty natychmiast, nie należy go żuć.

Nie należy zostawiać leku do późniejszego zażycia.

W związku z długotrwałym procesem uwalniania oraz charakterem substancji pomocniczych zawartych w postaci farmaceutycznej, obojętna matryca nie jest wchłaniana przez układ pokarmowy, ale jest wydalana z kałem po uwolnieniu substancji czynnych.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Depakine Chronosphere jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na walproinian sodu lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostre i przewlekłe zapalenie wątroby.
- U pacjentów z przebyłym ciężkim zapaleniem wątroby, zwłaszcza polekowym lub u pacjentów z wywiadem rodzinnym świadczącym o ciężkim zapaleniu wątroby.
- Porfiria.
- U pacjentów z zaburzeniami mitochondrialnymi wywołanymi mutacjami genu jądrowego kodującego enzym mitochondrialny - polimerazę γ (POLG), np. u osób z zespołem Alpersa-Huttenlochera, oraz u dzieci w wieku poniżej dwóch lat z podejrzeniem zaburzeń związanych z POLG (patrz punkt 4.4).
- U pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (patrz punkt 4.4).
- Leczenie padaczki:
 - w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia (patrz punkty 4.4 oraz 4.6);
 - u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 oraz 4.6).
- Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej:
 - w ciąży (patrz punkty 4.4 oraz 4.6);

- u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 oraz 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W rzadkich przypadkach rozpoczęcie leczenia lekiem przeciwpadaczkowym może powodować u pacjenta zwiększenie częstości napadów padaczkowych lub wystąpienie nowego typu napadów. W przypadku walproinianu, dotyczy to głównie zmiany jednocześnie stosowanego innego leku przeciwpadaczkowego lub interakcji farmakokinetycznej (patrz punkt 4.5.), toksyczności (choroby wątroby lub encefalopatia - patrz punkt 4.8) lub przedawkowania.

Specjalne ostrzeżenia

Zaburzenia czynności wątroby

Pacjenci wymagający szczególnego monitorowania:

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, kończącego się niekiedy zgonem. Z doświadczeń ze stosowania leku w padaczce wynika, że najbardziej narażone na ryzyko wystąpienia tych zaburzeń są dzieci poniżej 3 lat, u których jest stosowane leczenie skojarzone padaczki, z padaczką o ciężkim przebiegu, zwłaszcza z organicznym uszkodzeniem mózgu, upośledzeniem umysłowym i (lub) wrodzonymi chorobami metabolicznymi lub degeneracyjnymi. Liczba przypadków niewydolności wątroby u dzieci powyżej 3 lat ulega wyraźnie zredukowaniu i wraz z wiekiem zmniejsza się. Najczęściej uszkodzenie wątroby rozwija się w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia.

Objawy sugerujące rozwój uszkodzenia wątroby.

Wczesne rozpoznanie opiera się głównie na obserwacji objawów klinicznych.

U pacjentów leczonych walproinianem, a zwłaszcza u pacjentów wymagających szczególnego monitorowania (patrz powyżej), należy zwrócić uwagę na dwie grupy objawów, które mogą poprzedzić wystąpienie żółtaczki:

- niespecyficzne objawy ogólne, z reguły pojawiające się nagle, jak: uczucie zmęczenia, jadłowstręt, senność, czasami skojarzone z nawracającymi wymiotami i bólami brzucha.
- nawroty napadów padaczkowych u pacjentów z padaczką.

Należy zawsze na początku leczenia poinformować pacjenta lub jego rodzinę, jeśli chory jest niepełnoletni, że w razie wystąpienia opisanych objawów należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza prowadzącego w celu przeprowadzenia badania klinicznego i laboratoryjnych prób czynnościowych wątroby.

Postępowanie diagnostyczne:

Przed rozpoczęciem leczenia i w ciągu pierwszych 6 miesięcy stosowania produktu należy okresowo wykonywać badania laboratoryjne określające czynność wątroby.

Spośród testów podstawowych najbardziej specyficzne są badania dotyczące syntezy białek, a szczególnie ocena czasu protrombinowego. Stwierdzenie nieprawidłowo skróconego czasu protrombinowego, zwłaszcza gdy występują zmiany innych wyników badań laboratoryjnych krwi (np.: zmniejszenie stężenia fibrynogenu i innych czynników krzepnięcia, zwiększenie stężenia bilirubiny i aktywności aminotransferaz), jest wskazaniem do przerwania stosowania produktu Depakine Chronosphere, a także kwasu acetylosalicylowego, jeśli jest jednocześnie stosowany, gdyż jego biotransformacja odbywa się tym samym szlakiem metabolicznym.

Zapalenie trzustki

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki ciężkiego zapalenia trzustki kończącego się niekiedy zgonem. Najbardziej narażone na wystąpienie tego schorzenia są małe dzieci. Ryzyko zmniejsza się wraz z wiekiem dziecka. Czynniki ryzyka to: ciężka padaczka, uszkodzenie mózgu lub skojarzona terapia padaczki.

Jednoczesne występowanie u pacjenta niewydolności wątroby i zapalenia trzustki zwiększa ryzyko zgonu.

Myśli i zachowania samobójcze

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.

Karbapenemy

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania walproinianu i karbapenemów.

Pacjenci z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby mitochondrialnej

Walproinian może wywoływać lub nasilać objawy kliniczne chorób mitochondrialnych wywołanych mutacjami mitochondrialnego DNA, a także genu jądrowego kodującego POLG. W szczególności częściej zgłaszano wywołane stosowaniem walproinianu - ostrą niewydolność wątroby i zgony związane z zaburzeniami czynności wątroby - u pacjentów z dziedzicznym zespołem neurometabolicznym wywołanym mutacjami genu kodującego mitochondrialną polimerazę γ (POLG), np. z zespołem Alpersa-Huttenlochera.

Występowanie zaburzeń związanych z POLG należy podejrzewać u pacjentów, u których w wywiadzie rodzinnym lub obecnie stwierdzono objawy tych zaburzeń, w tym m.in. niewyjaśnioną encefalopatię, lekooporną padaczkę (ogniskową, miokloniczną), stan padaczkowy, opóźnienia w rozwoju, regresję czynności psychoruchowych, neuropatię aksonalną czuciowo-ruchową, miopatię, ataksję mózdkową, oftalmoplegię lub powikłaną migrenę z aurą w okolicy potylicznej. Badania mutacji POLG należy prowadzić zgodnie z obowiązującą obecnie praktyką kliniczną dotyczącą oceny diagnostycznej tego typu zaburzeń (patrz punkt 4.3).

Nasilone napady drgawkowe

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, niektórzy pacjenci podczas stosowania walproinianów mogą odczuwać, zamiast poprawy, przemijające nasilenie częstości i ciężkości napadów drgawkowych (w tym stan padaczkowy), lub pojawienie się nowych rodzajów napadów drgawkowych. Należy poinformować pacjentów, że w razie nasilenia się napadów drgawkowych powinni niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.3.) i okresowo podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia należy wykonywać laboratoryjne testy czynności wątroby, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka (patrz punkt 4.4.1 Specjalne ostrzeżenia).

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych może wystąpić niewielkie, izolowane i przemijające zwiększenie aktywności transaminaz we krwi, zwłaszcza na początku leczenia, bez wystąpienia innych objawów klinicznych. W takim przypadku zaleca się wykonanie bardziej dokładnych testów laboratoryjnych (zwłaszcza wskaźnika protrombinowego) w celu ewentualnego dostosowania dawkowania leku i powtórzenie badań laboratoryjnych.

W przypadku podejrzenia ciężkiego zaburzenia czynności wątroby lub uszkodzenia trzustki, należy natychmiast zaprzestać stosowanie walproinianu. Ze względu na środki ostrożności zaleca się odstąpienie innych leków, które mogą powodować podobne działania niepożądane będące rezultatem tego samego szlaku metabolicznego. W pojedynczych przypadkach obraz kliniczny utrzymuje się pomimo tych działań.

U dzieci poniżej 3 lat zaleca się stosowanie produktu Depakine Chronosphere w monoterapii poprzedzonej oceną jego terapeutycznej korzyści w porównaniu do ryzyka uszkodzenia wątroby lub

zapalenia trzustki (patrz: Specjalne ostrzeżenia). Zaleca się unikać jednoczesnego podawania kwasu acetylosalicylowego, ze względu na ryzyko toksycznego działania na wątrobę.

Badania laboratoryjne (całkowita liczba krwinek i płytek krwi, czas krwawienia i ocena testów krzepnięcia) są zalecane przed rozpoczęciem leczenia, również przed zabiegiem operacyjnym i w przypadku siniaków lub samoistnych krwawień (patrz punkt 4.8). Zaleca się szczególną ostrożność w przypadku, gdy przedłużonemu czasowi częściowej tromboplastyny (zmniejszony wskaźnik Quicka) towarzyszą inne zmiany parametrów laboratoryjnych takich jak: redukcja stężenia fibrynogenu i czynników krzepnięcia czy też zwiększone stężenie bilirubiny lub aktywności enzymów wątrobowych.

U pacjentów z niewydolnością nerek może okazać się konieczne zmniejszenie dawki leku. Monitorowanie stężenia leku we krwi może być mylące, dlatego podstawą dostosowania dawki leku powinna być ocena kliniczna pacjenta (patrz punkt 5.2).

Chociaż podczas stosowania produktu Depakine Chronosphere bardzo rzadko zgłaszano występowanie zaburzeń immunologicznych, szczególnie u pacjentów z układowym toczeniem rumieniowatym należy rozważyć korzyści z zastosowania leku w stosunku do ryzyka jego szkodliwego działania.

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki; dlatego u pacjentów, u których wystąpiły ostre bóle brzucha, należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę kliniczną. W razie rozpoznania zapalenia trzustki leczenie walproinianem sodu należy przerwać.

Z powodu ryzyka wystąpienia dużego stężenia amoniaku we krwi podczas leczenia walproinianem sodu, u pacjentów z podejrzeniem niedoboru enzymów w cyklu przemian mocznika przed rozpoczęciem terapii należy wykonać badania metaboliczne.

Należy dokładnie monitorować pacjentów z wcześniejszym uszkodzeniem szpiku kostnego.

Na początku terapii u pacjentów leczonych walproinianem sodu może dojść do zwiększenia masy ciała. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia takiego ryzyka i przedsięwziąć odpowiednie środki w celu jego minimalizowania (patrz punkt 4.8).

Pacjentów z niedoborem palmitoilotransferazy karnitynowej II należy poinformować o zwiększonym ryzyku wystąpienia rhabdomyolizy podczas stosowania walproinianu.

Nie zaleca się picia alkoholu podczas leczenia walproinianem.

Walproinian sodu jest wydalany głównie przez nerki, częściowo w formie ciał ketonowych, dlatego u pacjentów chorych na cukrzycę badanie na obecność ciał ketonowych może dawać wynik fałszywie dodatni.

Program zapobiegania ciąży

Walproinian wykazuje wysoki potencjał teratogeny. U dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym istnieje duże ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych i zaburzeń neurorozwojowych (patrz punkt 4.6).

Depakine Chronosphere jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:

Leczenie padaczki

- w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia (patrz punkty 4.3 oraz 4.6).
- u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.6).

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej

- w ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.6).
- u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży

(patrz punkty 4.3 oraz 4.6).

Warunki programu zapobiegania ciąży:

Lekarz przepisujący musi zapewnić, że

- w każdym przypadku oceniono indywidualne okoliczności, przedyskutowano je z pacjentką, aby zagwarantować jej zaangażowanie, omówiono możliwości terapeutyczne i upewniono się, że pacjentka zrozumiała ryzyko oraz poznała środki potrzebne do minimalizacji tego ryzyka;
- u każdej pacjentki oceniono możliwość zajścia w ciążę;
- pacjentka zrozumiała i potwierdziła znajomość ryzyka wrodzonych wad rozwojowych oraz zaburzeń neurorozwojowych, w tym skalę tych zagrożeń u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym;
- pacjentka rozumie potrzebę przeprowadzenia testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia oraz, jeśli istnieje taka potrzeba, również podczas leczenia;
- pacjentka została poinstruowana odnośnie antykoncepcji, a także jest w stanie przestrzegać stosowania skutecznej antykoncepcji (dalsze szczegóły - patrz podpunkt o zapobieganiu ciąży w tej ramce ostrzegawczej) bez jej przerywania przez cały czas trwania leczenia walproinianem;
- pacjentka rozumie potrzebę regularnej (przynajmniej raz w roku) kontroli leczenia u specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej.
- pacjentka rozumie potrzebę konsultacji z lekarzem prowadzącym, gdy tylko powźmie zamiar zajścia w ciążę, aby w odpowiednim czasie przedyskutować zmianę na alternatywne leczenie przed poczęciem oraz przed przerwaniem antykoncepcji;
- pacjentka rozumie potrzebę niezwłocznej konsultacji z lekarzem prowadzącym w przypadku ciąży;
- pacjentka otrzymała poradnik dla pacjentki;
- pacjentka potwierdziła, że zrozumiała zagrożenia oraz poznała niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem walproinianu (formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem).

Warunki te dotyczą również kobiet, które obecnie nie są aktywne seksualnie, chyba że lekarz przepisujący uzna, że istnieją istotne powody wskazujące, że nie ma ryzyka ciąży.

Dzieci i młodzież płci żeńskiej

- Lekarze przepisujący muszą zapewnić, aby rodzice/opiekunowie dziewczynek zrozumieli potrzebę kontaktu ze specjalistą, gdy u dziewczynki stosującej walproinian wystąpi menstruacja.
- Lekarz przepisujący musi zapewnić, aby rodzice/opiekunowie dziewczynek, u których wystąpiła menstruacja, uzyskali wyczerpujące informacje o ryzyku wrodzonych wad rozwojowych oraz zaburzeń neurorozwojowych, w tym o skali tych zagrożeń u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym.
- U pacjentek, u których wystąpiła menstruacja, lekarz przepisujący musi corocznie oceniać potrzebę dalszej terapii walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Jeśli walproinian jest jedyną odpowiednią terapią, należy omówić potrzebę stosowania skutecznej antykoncepcji oraz wszystkie inne warunki programu zapobiegania ciąży. Specjalista powinien dołożyć wszelkich starań, aby u dziewczynek przed osiągnięciem dojrzałości zamienić leczenie na alternatywne.

Test ciążowy

Przed rozpoczęciem leczenia walproinianem należy wykluczyć u pacjentki ciążę. Leczenia walproinianem nie wolno rozpoczynać u kobiet w wieku rozrodczym bez uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego (osoczowy test ciążowy), potwierdzonego przez pracownika służby zdrowia, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie w czasie ciąży.

Zapobieganie ciąży

Kobiety w wieku rozrodczym, którym przepisano walproinian, muszą stosować skuteczną metodę

antykoncepcji, bez przerwy przez cały okres leczenia walproinianem. Pacjentki te muszą otrzymać wyczerpujące informacje na temat zapobiegania ciąży. Jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji, powinny otrzymać poradę antykoncepcyjną. Należy zastosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (najlepiej w formie niezależnej od użytkownika, takiej jak wkładka wewnątrzmaciczna lub implant) lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę barierową. Wybierając metodę antykoncepcji, w każdym przypadku należy przedyskutować z pacjentką indywidualne okoliczności, aby zagwarantować jej zaangażowanie i stosowanie się do wybranych metod. Nawet jeśli pacjentka nie miesiączkuje, musi przestrzegać wszystkich porad dotyczących skutecznej antykoncepcji.

Produkty lecznicze zawierające estrogen

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających estrogen, w tym hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogen, może zmniejszać skuteczność walproinianu (patrz punkt 4.5). Specjalista przepisujący produkt powinien obserwować odpowiedź kliniczną (kontrola napadów drgawkowych lub monitorowanie nastrojów) podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia produktami zawierającymi estrogen.

Natomiast walproinian nie zmniejsza skuteczności antykoncepcji hormonalnej.

Coroczne kontrole leczenia wykonywane przez specjalistę

Specjalista powinien przynajmniej raz w roku ocenić, czy walproinian jest najbardziej odpowiednim lekiem dla pacjentki. Specjalista powinien omówić formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem, podczas rozpoczynania leczenia i podczas corocznej kontroli oraz zapewnić, by pacjentka zrozumiała jego treść.

Planowanie ciąży

W przypadku wskazania: padaczka, jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, specjalista doświadczony w leczeniu padaczki, musi ponownie ocenić leczenie walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Należy dołożyć wszelkich starań, aby przed poczęciem i przed przerwaniem antykoncepcji zamienić leczenie na inne odpowiednie (patrz punkt 4.6). Jeśli zmiana leczenia nie jest możliwa, kobieta powinna otrzymać dalsze porady dotyczące ryzyka stosowania walproinianu dla nienarodzonego dziecka, aby wspierać ją w świadomym podejmowaniu decyzji dotyczących planowania rodziny.

W przypadku wskazania: choroba afektywna dwubiegunowa, jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, musi skonsultować się ze specjalistą doświadczonym w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Leczenie walproinianem powinno zostać przerwane, a jeśli istnieje taka potrzeba - zmienione na alternatywne przed poczęciem oraz przed przerwaniem stosowania antykoncepcji.

W razie ciąży

Jeśli kobieta stosująca walproinian zajdzie w ciążę, musi natychmiast udać się do specjalisty, aby ponownie ocenić leczenie walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości. Pacjentki w ciąży narażone na walproinian, oraz ich partnerzy powinni zostać skierowani do specjalisty, doświadczonego w postępowaniu w przypadku wad wrodzonych, po ocenę i poradę dotyczącą narażonej ciąży (patrz punkt 4.6).

Farmaceuta musi upewnić się, że:

- przy każdym wydaniu walproinianu pacjentka otrzymuje kartę pacjentki, której treść rozumie;
- pacjentki zostały pouczone o nieprzerywaniu leczenia walproinianem oraz o niezwłocznym kontakcie z lekarzem w razie planowania ciąży lub jej podejrzenia.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc pracownikom służby zdrowia i pacjentkom uniknąć narażenia na walproinian podczas ciąży, Podmiot Odpowiedzialny dostarczył materiały edukacyjne podkreślające ostrzeżenia i dostarczające wskazówki dotyczące stosowania walproinianu u kobiet w wieku rozrodczym oraz szczegóły programu zapobiegania ciąży. Wszystkim kobietom w wieku rozrodczym stosującym walproinian należy zapewnić poradnik dla pacjentki oraz kartę pacjentki.

Formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem należy wypełnić w momencie rozpoczęcia leczenia oraz podczas każdej corocznej kontroli leczenia walproinianem u specjalisty.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ walproinianu na inne leki

Neuroleptyki, inhibitory MAO, leki przeciwdepresyjne i benzodiazepiny

Walproinian może nasilać działanie neuroleptyków, inhibitorów MAO, leków przeciwdepresyjnych i benzodiazepin. W przypadku jednoczesnego stosowania walproinianu i tych leków zaleca się kliniczną obserwację pacjentów i jeżeli konieczne, dostosowanie dawki leków.

Lit

Walproinian nie ma wpływu na stężenie litu w surowicy.

Fenobarbital

Walproinian może powodować zwiększenie stężenia fenobarbitalu w osoczu (z powodu hamowania jego metabolizmu w wątrobie) i wystąpienie nadmiernego uspokojenia, zwłaszcza u dzieci. Dlatego zaleca się monitorowanie kliniczne pacjentów przez pierwsze 15 dni skojarzonego leczenia i niezwłoczne zmniejszenie dawek fenobarbitalu, jeżeli wystąpią objawy nadmiernego uspokojenia polekowego oraz w razie konieczności oznaczyć stężenie fenobarbitalu w osoczu.

Prymidon

Walproinian może powodować zwiększenie stężenia prymidonu w osoczu i nasilenie jego działań niepożądanych (takich jak nadmierne uspokojenie polekowe). Podczas długotrwałego leczenia objawy te ustępują. Zaleca się obserwację kliniczną pacjenta, zwłaszcza na początku skojarzonego leczenia i jeżeli konieczne, dostosowanie dawek leków.

Fenytoina

Walproinian może powodować zwiększenie stężenia całkowitego fenytoiny w osoczu. Ponadto walproinian może powodować zwiększenie stężenia wolnej fenytoiny i wystąpienie objawów przedawkowania (kwas walproinowy wypiera fenytoinę z jej połączeń z białkami osocza i zmniejsza jej metabolizm w wątrobie). Zaleca się obserwację kliniczną pacjenta. W przypadku oznaczenia stężenia fenytoiny we krwi, należy ocenić stężenie wolnej fenytoiny, niezwiązanej z białkami.

Karbamazepina

Walproinian sodu może nasilać działanie toksyczne karbamazepiny. Zaleca się kliniczną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku skojarzonego leczenia i jeżeli konieczne, dostosowanie dawek leku.

Lamotrygina

Walproinian sodu zmniejsza metabolizm lamotryginy i wydłuża jej okres półtrwania niemal dwukrotnie. To działanie walproinianu sodu prowadzi do zwiększenia toksyczności lamotryginy. W związku z tym istnieje ryzyko wystąpienia ciężkiej wysypki. Podczas jednoczesnego stosowania lamotryginy i kwasu walproinowego zaleca się obserwację kliniczną pacjenta oraz dostosowanie dawki leków (zmniejszenie dawki lamotryginy).

Zydowudyna

Walproinian sodu może powodować zwiększenie stężenia zydowudyny w osoczu, co może prowadzić do nasilenia jej działania toksycznego.

Felbamat

Kwas walproinowy może zmniejszać średni czas eliminacji felbamatu do 16%.

Olanzapina

Kwas walproinowy może zmniejszać stężenie olanzapiny w osoczu.

Rufinamid

Kwas walproinowy może prowadzić do zwiększenia stężenia rufinamidu w osoczu. Ten wzrost jest zależny od stężenia kwasu walproinowego. Należy zachować ostrożność, w szczególności u dzieci, gdyż efekt ten jest większy w tej populacji.

Propofol

Kwas walproinowy może prowadzić do zwiększenia stężenia propofolu we krwi. Podczas jednoczesnego stosowania propofolu i kwasu walproinowego należy rozważyć zmniejszenie dawki propofolu.

Nimodypina

Jednoczesne przyjmowanie nimodypiny z kwasem walproinowym może zwiększyć biodostępność nimodypiny o około 50%. Należy rozważyć zmniejszenie dawki nimodypiny w razie znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Wpływ innych leków na walproinian sodu

Leki przeciwpadaczkowe

Leki przeciwpadaczkowe, które indukują enzymy wątrobowe (w tym fenytoina, fenobarbital, karbamazepina), mogą powodować zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego we krwi. W przypadku skojarzonego leczenia należy dostosować dawki leków stosownie do ich stężenia w osoczu.

Felbamat

Natomiast jednoczesne stosowanie felbamatu i walproinianu sodu zmniejsza średni czas eliminacji kwasu walproinowego od 22% do 50% i w konsekwencji zwiększa stężenie kwasu walproinowego we krwi. Zaleca się monitorowanie dawki walproinianu.

Fenytoina, fenobarbital

Stężenie metabolitów kwasu walproinowego może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z fenytoiną lub fenobarbitalem. Dlatego pacjenci leczeni tymi dwoma lekami powinni być uważnie obserwowani pod kątem wystąpienia hiperamonemii.

Meflochina

Meflochina może powodować przyspieszenie metabolizmu kwasu walproinowego i wystąpienie drgawek. Podczas skojarzonego leczenia mogą wystąpić napady padaczkowe.

Leki silnie wiążące się z białkami krwi

W przypadku jednoczesnego stosowania walproinianu i leków silnie wiążących się z białkami krwi (kwas acetylosalicylowy), stężenie wolnego kwasu walproinowego w surowicy może być zwiększone.

Środki przeciwzakrzepowe zależne od witaminy K

W przypadku jednoczesnego stosowania walproinianu i leków przeciwzakrzepowych, które są antagonistami witaminy K, zaleca się monitorowanie wskaźnika protrombinowego.

Cymetydyna, erytromycyna

Jednoczesne stosowanie cymetydyny lub erytromycyny i walproinianu może prowadzić do zwiększenia stężenia kwasu walproinowego we krwi (na skutek hamowania metabolizmu w wątrobie).

Antybiotyki typu karbapenemu (panipenem, meropenem, imipenem)

Karbapenem (panipenem, meropenem, imipenem): zwiększone ryzyko wystąpienia napadów padaczkowych z powodu zmniejszenia stężenia we krwi kwasu walproinowego (od 60% do 100% w ciągu dwóch dni) podczas skojarzonego leczenia. W wypadku jednoczesnego stosowania tych antybiotyków z walproinianem zaleca się dokładne monitorowanie stężenia kwasu walproinowego we krwi.

Ryfampicyna

Ryfampicyna może zmniejszać stężenie kwasu walproinowego we krwi i prowadzić do braku skuteczności klinicznej walproinianu. W razie jednoczesnego stosowania walproinianu z ryfampicyną może być konieczne dostosowanie dawki walproinianu.

Inhibitory proteazy

Inhibitory proteazy takie jak lopinawir, rytonawir stosowane jednocześnie z walproinianem, zmniejszają stężenie walproinianu w osoczu.

Cholestyramina

Cholestyramina stosowana jednocześnie, może prowadzić do zmniejszenia stężenia walproinianu w osoczu.

Inne interakcje

Występowanie encefalopatii i (lub) hyperamonemii było związane z jednoczesnym stosowaniem walproinianu i topiramatu lub acetazolamidu. Pacjenci leczeni jednocześnie tymi dwoma lekami powinni być uważnie obserwowani pod kątem wystąpienia objawów encefalopatii spowodowanej hyperamonemią.

Kwetiapina

Jednoczesne stosowanie walproinianu i kwetiapiny może zwiększyć ryzyko wystąpienia neutropenii / leukopenii.

Produkty lecznicze zawierające estrogen, w tym hormonalne środki antykoncepcyjne

Estrogeny są induktorami izoform enzymu UDP-glukuronylotransferazy (UGT) uczestniczącego w procesie glukuronidacji walproinianu. Mogą zwiększać klirens walproinianu, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia walproinianu w osoczu i potencjalnie zmniejszyć skuteczność walproinianu (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć kontrolowanie stężenia walproinianu w osoczu.

Natomiast walproinian nie pobudza układu enzymów wątrobowych, a w związku z tym nie wpływa na skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny i progesteron.

Istnieje możliwość, że leki mogące powodować uszkodzenie wątroby, jak również alkohol mogą zwiększać toksyczne działanie kwasu walproinowego na wątrobę.

Kwas walproinowy jest częściowo metabolizowany do związków ketonowych, zatem u pacjentów z cukrzycą, z podejrzeniem kwasicy ketonowej, należy wziąć pod uwagę, że test na ketonurię może dać fałszywie pozytywny wynik.

Kwas walproinowy, w zależności od stężenia w osoczu krwi, wypiera hormony tarczycy z połączeń z białkami osocza i przyspiesza ich metabolizm, co w przypadku testu na czynność tarczycy może niesłusznie sugerować występowanie niedoczynności tarczycy.

Jednocześnie spożywany pokarm nie wpływa znacząco na biodostępność walproinianu sodu podawanego w postaci produktu Depakine Chronosphere.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

<p>Walproinian jest przeciwwskazany w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej podczas ciąży. Walproinian jest przeciwwskazany w leczeniu padaczki w czasie ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywy. Walproinian jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).</p>
--

Ciąża

Teratogenność i wpływ na rozwój

Ryzyko narażenia ciąży związane z walproinianem

Zarówno monoterapia, jak i politerapia walproinianem podczas ciąży są związane z nieprawidłowościami występującymi u dziecka. Dostępne dane sugerują, że terapia wielolekowa zawierająca walproinian jest związana z większym ryzykiem wad wrodzonych niż monoterapia walproinianem.

Wady wrodzone

Dane uzyskane z metaanalizy (włączając rejestry i badania kohortowe) wykazały wrodzone wady rozwojowe u 10,73% dzieci kobiet z padaczką, stosujących monoterapię walproinianem w czasie ciąży (95% przedział ufności: 8,16 -13,29) - oznacza to większe ryzyko ciężkich wad rozwojowych niż dla populacji ogólnej, w której ryzyko to wynosi około 2-3%. Ryzyko jest zależne od dawki, ale nie udało się ustalić dawki progowej, poniżej której ryzyko to nie występuje.

Dostępne dane wskazują na zwiększoną częstość występowania łagodnych i ciężkich wad rozwojowych. Do najczęstszych ich rodzajów należą wady cewy nerwowej, dysmorfizm twarzy, rozszczep wargi i podniebienia, kraniostenoz, wady serca, nerek i układu moczowo-płciowego, wady kończyn (w tym dwustronna aplazja kości promieniowej) i wielorakie nieprawidłowości dotyczące różnych układów organizmu.

Zaburzenia rozwojowe

Dane wykazały, że narażenie na walproinian w życiu płodowym może mieć niepożądane działanie na psychiczny i fizyczny rozwój dziecka. Ryzyko wydaje się zależne od dawki, ale na podstawie dostępnych danych nie można ustalić dawki progowej, poniżej której ryzyko nie występuje. Niepewny jest także dokładny ciążyowy okres zagrożenia tymi skutkami i nie można wykluczyć ryzyka przez cały okres ciąży.

Badania dzieci przedszkolnych, które w okresie życia płodowego były narażone na walproinian, wykazały u maksymalnie 30-40% z nich opóźnienia we wczesnym okresie rozwoju, takie jak późniejsze rozpoczynanie mówienia i chodzenia, mniejsze zdolności intelektualne, słabe zdolności językowe (mówienie i rozumienie) oraz problemy z pamięcią.

Iloraz inteligencji (IQ, ang intelligence quotient) mierzony u dzieci w wieku szkolnym (6 lat), które w okresie życia płodowego były narażone na walproinian, był średnio 7-10 punktów mniejszy niż u dzieci narażonych na inne leki przeciwpadaczkowe. Chociaż nie można wykluczyć roli czynników wikłających, istnieją dowody, że u dzieci narażonych na walproinian ryzyko upośledzenia intelektualnego może być niezależne od IQ matki.

Dane dotyczące długoterminowych wyników są ograniczone.

Dostępne dane wskazują, że u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym istnieje zwiększone w stosunku do ogólnej populacji badanej ryzyko zaburzeń autystycznych (około trzykrotne) oraz autyzmu dziecięcego (około pięciokrotne).

Ograniczone dane wskazują, że dzieci narażone na walproinian w życiu płodowym mogą być bardziej narażone na rozwój objawów deficytu uwagi/zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD, ang. attention deficit/hyperactivity disorder) niż pozostałe dzieci.

Dzieci i młodzież płci żeńskiej i kobiety w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.4)

Jeśli kobieta planuje ciążę

W przypadku wskazania: padaczka, jeśli kobieta planuje ciążę, specjalista doświadczony w leczeniu padaczki musi ponownie ocenić leczenie walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Należy dołożyć wszelkich starań, aby przed poczęciem oraz przed przerwaniem

antykoncepcji zamienić leczenie na inne odpowiednie (patrz punkt 4.4). Jeśli zmiana leczenia nie jest możliwa, kobieta powinna otrzymać dalsze porady dotyczące ryzyka dla nienarodzonego dziecka związanego z walproinianem, aby wesprzeć ją w świadomym podejmowaniu decyzji dotyczących planowania rodziny.

W przypadku wskazania: choroba afektywna dwubiegunowa, jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, musi skonsultować się ze specjalistą doświadczonym w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, a leczenie walproinianem powinno zostać przerwane, a jeśli istnieje taka potrzeba - zamienione na alternatywne, przed poczęciem oraz przed przerwaniem stosowania antykoncepcji.

Kobiety ciężarne

Walproinian w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej jest przeciwwskazany w ciąży.

Walproinian w leczeniu padaczki jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Jeśli kobieta stosująca walproinian zajdzie w ciążę, musi zostać natychmiast skierowana do specjalisty, aby rozważyć alternatywne możliwości leczenia. W czasie ciąży napady toniczno-kloniczne i stany padaczkowe z niedotlenieniem występujące u matki mogą nieść ze sobą szczególne ryzyko śmierci dla matki i nienarodzonego dziecka.

Jeśli, pomimo znanych zagrożeń wynikających ze stosowania walproinianu w ciąży i po dokładnym rozważeniu alternatywnego leczenia, w wyjątkowych okolicznościach kobieta w ciąży musi otrzymać walproinian w leczeniu padaczki, zaleca się aby:

- stosować najmniejszą skuteczną dawkę, a dawkę dobową walproinianu podzielić na kilka małych dawek przyjmowanych w ciągu całego dnia. Korzystniejsze może być zastosowanie postaci o przedłużonym uwalnianiu, gdyż pozwalają uniknąć wystąpienia wysokich stężeń w osoczu (patrz punkt 4.2).

Wszystkie pacjentki w ciąży stosujące walproinian oraz ich partnerzy powinni zostać skierowani do specjalisty mającego doświadczenie w postępowaniu w przypadku wad wrodzonych, aby ocenić i uzyskać poradę dotyczącą narażonej ciąży. Należy wdrożyć specjalistyczny monitoring prenatalny, w celu wykrycia ewentualnego wystąpienia wad cewy nerwowej lub innych wad. Suplementacja kwasem foliowym przed ciążą może zmniejszyć ryzyko wad cewy nerwowej, które mogą wystąpić w każdej ciąży. Dostępne dowody nie wskazują jednak, aby zapobiegało to wadom wrodzonym płodu lub wadom rozwojowym związanym z ekspozycją na walproinian.

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkty lecznicze zawierające estrogen

Produkty lecznicze zawierające estrogen, w tym hormonalne środki antykoncepcyjne mogą zwiększać klirens walproinianu, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia walproinianu w osoczu i zmniejszenia skuteczności walproinianu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Ryzyko u noworodka

- Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zespołu krwotocznego u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w czasie ciąży. Zespół krwotoczny jest związany z trombocytopenią, hipofibrynogenią i (lub) ze zmniejszeniem aktywności innych czynników krzepnięcia. Zgłaszano również afibrynogenię, która może być śmiertelna. Jednakże, zespół ten trzeba odróżnić od zmniejszenia aktywności czynników witaminy K indukowanego fenobarbitem oraz induktorami enzymatycznymi. Z tych względów należy oznaczyć u noworodków liczbę płytek krwi, stężenie fibrynogenu w osoczu, wykonać testy krzepnięcia i oznaczyć czynniki krzepnięcia krwi.
- Zgłaszano przypadki hipoglikemii u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w trzecim trymestrze ciąży.
- Zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w czasie ciąży.
- Objawy odstawienia (takie jak, w szczególności, pobudzenie, drażliwość, nadpobudliwość, drżenie, hiperkinezja, zaburzenia napięcia mięśniowego, drżenia, drgawki oraz zaburzenia

odżywiania) mogą wystąpić u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w ostatnim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Walproinian jest wydzielany do mleka matki w zakresie od 1 do 10% stężenia w surowicy. U noworodków/niemowląt karmionych piersią przez leczące się matki wykazano zaburzenia hematologiczne (patrz punkt 4.8).

Należy zdecydować o przerwaniu karmienia piersią lub o przerwaniu/wstrzymaniu leczenia Depakine Chronosphere, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla pacjentki.

Płodność

U kobiet stosujących walproinian zgłaszano brak miesiączki, zespół policystycznych jajników i podwyższony poziom testosteronu (patrz punkt 4.8). Przyjmowanie walproinianu może również zaburzać płodność u mężczyzn (patrz punkt 4.8). Opisy przypadków wskazują, że zaburzenia płodności są przemijające po zaprzestaniu leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kierowcy i operatorzy maszyn powinni być ostrzeżeni o możliwości wystąpienia senności, zwłaszcza w wypadku stosowania kilku leków przeciwpadaczkowych lub skojarzonego leczenia z benzodiazepinami.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowane są według częstości występowania przy zastosowaniu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Wrodzone wady rozwojowe i zaburzenia rozwojowe (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.6).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				zespół mielodysplastyczny
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość, trombocytopenia (patrz punkt 4.4)	leukopenia, pancytopenia	niewydolność szpiku kostnego, w tym aplazja dotycząca krwinek czerwonych, agranulocytoza, niedokrwistość makrocytowa, makrocytemia

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia endokrynologiczne			zespół niedostosowanego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH ang. Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH), hiperandrogenizm (nadmierne owłosienie typu męskiego, wirylyzm, trądzik, łysienie typu męskiego i (lub) zwiększone stężenie androgenów).	niedoczynność tarczycy (patrz punkt 4.6)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiponatremia, zwiększenie masy ciała ¹		hiperamoniemia ² , otyłość
Zaburzenia psychiczne		stan splątania, halucynacje, agresja, pobudzenie, zaburzenia uwagi		nietypowe zachowanie ³ , nadaktywność psychomotoryczna ³ , zaburzenia uczenia się ³
Zaburzenia układu nerwowego	drżenie	zaburzenia pozapiramidowe, osłupienie (stupor) ⁴ , senność, drgawki ⁴ , zaburzenia pamięci, ból głowy, oczopląs, zawroty głowy	śpiączka ⁴ , encefalopatia ⁴ , letarg ⁴ , przemijające objawy parkinsonizmu, ataksja, parestezje, nasilone napady drgawkowe.	przemijające otępienie, związane z przemijającą atrofią mózgu, zaburzenia poznawcze, diplopia.
Zaburzenia ucha i błędnika		osłabienie słuchu		
Zaburzenia naczyniowe		krwotok (patrz punkt 4.4 oraz 4.6)	zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			wysięk opłucnowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, nieprawidłowości dotyczące dziąseł (głównie hiperplazja dziąseł), zapalenie jamy ustnej, bóle żołądka, biegunka ⁵	zapalenie trzustki, czasami kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.4)		

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nadwrażliwość, przemijające i (lub) zależne od dawki leku wypadanie włosów, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia	obrzęk naczyńnioruchowy, wysypka, nieprawidłowości dotyczące włosa (takie jak nieprawidłowa struktura włosów, zmiany w kolorze włosów, nieprawidłowy wzrost włosów)	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zespół ciężkiej nadwrażliwości obejmujący w szczególności wysypkę polekową z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms).
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			zmniejszenie gęstości mineralnej kości, osteopenia, osteoporoza oraz złamania ⁶	układowy toczeń rumieniowaty, rabdomioliza (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		nietrzymanie moczu	niewydolność nerek	mimowolne oddawanie moczu, śródmiąższowe zapalenie nerek, przemijający zespół Fanconiego ⁷
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		nieregularne cykle miesiączkowe	brak miesiączki	niepłodność męska, zespół policystycznych jajników
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			hipotermia, obrzęki o umiarkowanym nasileniu.	
Badania diagnostyczne				zmniejszenie aktywności czynników krzepnięcia (co najmniej jednego), nieprawidłowe wyniki testów krzepnięcia (jak wydłużony czas protrombinowy, wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, wydłużony czas trombinowy, wydłużony INR) (patrz punkt 4.6), niedobór biotyny/ niedobór biotynidazy

¹ Należy sprawdzać, czy nie następuje zwiększenie masy ciała, gdyż jest to jeden z czynników zespołu policystycznych jajników (patrz punkt 4.4).

² Mogą wystąpić przypadki izolowanej i umiarkowanej hiperamonemii (zwiększone stężenie amoniaku we krwi) bez zmian wyników laboratoryjnych testów czynności wątroby, co nie wymaga przerwania leczenia. Zgłaszano również przypadki hiperamonemii z objawami neurologicznymi, co wymaga dodatkowych badań (patrz punkt 4.4).

³ Te działania niepożądane obserwowane są u dzieci i młodzieży.

⁴ Osłupienie (stupor) lub letarg, czasami powodujące przejściową śpiączkę (encefalopatia), zarówno izolowane, jak i skojarzone z nawrotem napadów podczas leczenia walproinianem sodu, które zmniejszały się po odstawieniu leku lub zmniejszeniu dawki leku. Takie stany najczęściej występują u pacjentów otrzymujących kilka leków przeciwpadaczkowych (zwłaszcza fenobarbital lub topiramate) lub po nagłym zwiększeniu dawki walproinianu sodu.

⁵ Często występują u niektórych pacjentów na początku leczenia; objawy przemijają zwykle po kilku dniach bez konieczności przerywania leczenia.

⁶ U pacjentów stosujących Depakine Chronosphere w długoterminowej terapii. Mechanizm działania Depakine Chronosphere wpływający na metabolizm kostny nie został ustalony.

⁷ Mechanizm powstania tego zaburzenia nie jest znany.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane poprzez Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel: + 48 22 49 21 301, fax: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Kliniczne objawy ciężkiego przedawkowania to zwykle: śpiączka ze zmniejszeniem napięcia mięśniowego, hiporefleksja, zwężenie źrenic, zaburzenia oddychania, kwasica metaboliczna, hipotensja i zapaść krążeniowa/wstrząs krążeniowy.

Rokowanie po przedawkowaniu leku jest na ogół pomyślne, chociaż zgłaszano kilka przypadków zgonów.

Objawy mogą być zmienne, zgłaszano występowanie napadów drgawkowych, jeżeli stężenie walproinianu we krwi było bardzo duże.

Zgłaszano przypadki zwiększonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego związanego z obrzękiem mózgu. Obecność sodu w postaciach farmaceutycznych walproinianu może prowadzić do hipernatremii w wypadku przedawkowania produktu leczniczego.

Nie istnieje swoista odtrutka na walproinian. Leczenie polega zatem na czynnościach służących usunięciu leku i postępowaniu podtrzymującym podstawowe czynności życiowe. Leczenie przedawkowania jest objawowe, powinno być przeprowadzone w szpitalu i obejmować płukanie żołądka (do 10 -12 godzin po zażyciu leku) oraz monitorowanie czynności układu sercowo-naczyniowego i oddechowego.

W kilku przypadkach okazało się skuteczne zastosowanie naloksonu w celu zmniejszenia zaburzeń świadomości.

W razie znacznego przedawkowania można zastosować hemodializę i hemoperfuzję.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe
Kod ATC: N 03 AG 01

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Walproinian działa na ośrodkowy układ nerwowy.

Badania farmakologiczne na zwierzętach wykazały, że walproinian sodu wykazuje działanie przeciwdrgawkowe w różnych modelach eksperymentalnej padaczki (napady drgawkowe uogólnione i częściowe).

U ludzi produkt wykazuje działanie przeciwdrgawkowe w różnych typach padaczek i profilaktyczne (zapobiegające nawrotom) w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Podstawowy mechanizm działania leku polega na zwiększeniu aktywności układu kwasu gamma-aminomasłowego (GABA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walproinian sodu

Biodostępność walproinianów po podaniu doustnym jest bliska 100%.

Objętość dystrybucji jest w zasadzie odniesiona do krwi i płynów zwnętrzkomórkowych.

Stężenie kwasu walproinowego w płynie mózgowo-rdzeniowym jest bardzo zbliżone do stężenia frakcji wolnej leku w osoczu. Walproinian sodu przenika przez łożysko. Stosowanie walproinianu sodu u matek karmiących powoduje przenikanie walproinianu do mleka w niewielkiej ilości (stężenia rzędu 1 do 10% stężeń w surowicy).

Stan stacjonarny stężenia w osoczu osiągany jest po podawaniu doustnym w ciągu 3 do 4 dni.

Walproinian wiąże się w znacznym stopniu z białkami krwi, w zależności od dawki i stopnia wysycenia.

Walproiniany są usuwane z organizmu przez hemodializę, ale podlega jej tylko część leku znajdująca się w surowicy w postaci wolnej (10%).

W przeciwieństwie do wielu innych leków przeciwpadaczkowych, walproinian nie indukuje układu cytochromu P450, a więc nie przyspiesza ani swojego rozpadu, ani rozpadu innych leków np. estrogenowo-progesteronowych.

Okres półtrwania leku w surowicy wynosi 8 do 20 godzin. Zazwyczaj jest krótszy u dzieci.

Najważniejszą drogą biotransformacji walproinianu jest glukuronidacja (około 40 %), głównie za pomocą izoform enzymu UGT1A6, UGT1A9 oraz UGT2B7. Wydalanie walproinianu odbywa się głównie z moczem po uprzednim sprzężeniu z kwasem glukuronowym i β -oksydacji.

Depakine Chronosphere

Produkt jest postacią leku o przedłużonym uwalnianiu. Kwas walproinowy uwalnia się w taki sam sposób z produktu Depakine Chronosphere jak i z Depakine Chrono tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu, zgodnie z dostępnymi badaniami biorównoważności.

W porównaniu do produktu Depakine o bezpośrednim uwalnianiu, produkt Depakine Chronosphere stosowany w równoważnych dawkach, charakteryzuje się:

- podobną biodostępnością;
- mniejszym stężeniem maksymalnym C_{max} (o około 25%);
- stosunkowo trwale utrzymującym się stężeniem w postaci plateau pomiędzy 4 i 14 godziną od podania.

Zmniejszenie stężeń maksymalnych prowadzi do utrzymania bardziej wyrównanego i harmonijnego przebiegu krzywej stężenia w ciągu 24 godzin; po podaniu w ciągu doby produktu Depakine Chronosphere w dwóch równych dawkach, wahania stężenia leku w osoczu zmniejszają się o połowę. Maksymalne stężenie we krwi występuje po 7 godzinach od podania; okres półtrwania wynosi około 13 do 16 godzin.

Jednoczesne spożywanie pokarmu nie wpływa na parametry farmakokinetyczne leku.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Brak dodatkowych przedklinicznych danych o bezpieczeństwie oprócz podanych w innych akapitach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Parafina stała
dibehenian glicerolu
krzemionka koloidalna uwodniona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu nie wolno podawać z gorącymi posiłkami lub napojami.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek przechowywać w temperaturze poniżej 25°C w oryginalnym opakowaniu, w suchym miejscu. Nie należy stosować po terminie ważności zamieszczonym na pudełku tekturowym i saszetce.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Depakine Chronosphere 100 pakowany jest w saszetki papier/aluminium/Surlyn (kopolimer etylenu i kwasu metakrylowego - cynk) lub w saszetki papier z emalią nitrocelulozową/aluminium/Surlyn (kopolimer etylenu i kwasu metakrylowego - cynk) (303 mg produktu, co odpowiada 100 mg walproinianu sodu).

Produkt Depakine Chronosphere 250 pakowany jest w saszetki papier/aluminium/ Surlyn (kopolimer etylenu i kwasu metakrylowego - cynk) lub w saszetki papier z emalią nitrocelulozową/aluminium/Surlyn (kopolimer etylenu i kwasu metakrylowego - cynk) (758 mg produktu, co odpowiada 250 mg walproinianu sodu).

Depakine Chronosphere 500 pakowany jest w saszetki papier/aluminium/ Surlyn (kopolimer etylenu i kwasu metakrylowego - cynk) lub w saszetki papier z emalią nitrocelulozową/aluminium/Surlyn (kopolimer etylenu i kwasu metakrylowego - cynk) (1515 mg produktu, co odpowiada 500 mg walproinianu sodu).

Depakine Chronosphere 750 pakowany jest w saszetki papier/aluminium/ Surlyn (kopolimer etylenu i kwasu metakrylowego - cynk) lub w saszetki papier z emalią nitrocelulozową/aluminium/Surlyn (kopolimer etylenu i kwasu metakrylowego - cynk) (2273 mg produktu, co odpowiada 750 mg walproinianu sodu).

Depakine Chronosphere 1000 pakowany jest w saszetki papier/aluminium/ Surlyn (kopolimer etylenu i kwasu metakrylowego - cynk) lub w saszetki papier z emalią nitrocelulozową/aluminium/Surlyn (kopolimer etylenu i kwasu metakrylowego - cynk) (3030 mg produktu, co odpowiada 1000 mg walproinianu sodu).

Produkt Depakine Chronosphere jest dostępny w opakowaniach po 30 saszetek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produkt podaje się doustnie.

Produkt Depakine Chronosphere nie ma smaku i należy go podawać wsypując do papkowego pokarmu (jogurt, mus owocowy, twarożek itp.) lub napojów (soki owocowe) chłodnych lub przechowywanych w temperaturze pokojowej.

Produktu Depakine Chronosphere nie należy podawać z ciepłymi ani gorącymi pokarmami czy napojami (zupa, kawa, herbata itd.).

Produkt Depakine Chronosphere nie może być podawany w butelce do karmienia smoczkiem, ponieważ mikrogranulki mogą zatykać otwór smoczka.

W przypadku podawania produktu Depakine Chronosphere z płynami zaleca się przepłukać szklankę niewielką ilością wody i wypić, ponieważ mikrogranulki mogą pozostawać przyklejone do ścianek szklanki.

Przygotowany do podania lek musi być zażyty natychmiast, nie należy go żuć.

Nie należy zostawiać leku do późniejszego zażycia.

Ze względu na przedłużony proces uwalniania i rodzaj substancji pomocniczych wszystkie składniki produktu, z wyjątkiem substancji czynnych, nie są wchłaniane w przewodzie pokarmowym; są one wydalone z kałem po całkowitym uwolnieniu substancji czynnych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
ul. Bonifraterska 17
00-203 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenia nr: 11950, 11949, 11948, 11947, 11946

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 grudnia 2005

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 grudnia 2010

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

04/2019