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 CHRONO 300, 200 mg + 87 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu
DEPAKINE CHRONO 500, 333 mg + 145 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka Depakine Chrono 300 zawiera 200 mg *Natrii valproas* (sodu walproinian) i 87 mg *Acidum valproicum* (kwas walproinowy), co odpowiada łącznie 300 mg sodu walproinianu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 27,65 mg sodu (patrz punkt 4.4).

Każda tabletka Depakine Chrono 500 zawiera 333 mg *Natrii valproas* (sodu walproinian) i 145 mg *Acidum valproicum* (kwas walproinowy), co odpowiada łącznie 500 mg sodu walproinianu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletka zawiera 46,08 mg sodu (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekana o przedłużonym uwalnianiu.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka, napady uogólnione:
- napady miokloniczne,
- napady toniczno-kloniczne,
- napady atoniczne,
- napady nieświadomości;

napady częściowe:
- napady proste lub złożone,
- napady wtórnie uogólnione,
- zespół Lennoxa – Gastauta.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zastosowanie postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu pozwala na podawanie produktu Depakine Chrono w jednej dawce dobowej lub 2 dawkach na dobę.

Jeśli istnieją wskazania, produkt Depakine Chrono tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu może być stosowany u dzieci o masie ciała powyżej 17 kg, pod warunkiem możliwości połknięcia tabletki.

Ta postać produktu nie jest odpowiednia dla dzieci poniżej 6 lat (ryzyko zadławienia).

Dawka dobowa produktu Depakine Chrono powinna być ustalana w zależności od wieku i masy ciała, poza tym zawsze należy brać pod uwagę indywidualną wrażliwość na walproinian.
Podstawą ustalenia optymalnej dawki produktu Depakine Chrono powinna być zawsze skuteczność kliniczna. Określenie stężenia leku w surowicy ma znaczenie pomocnicze i powinno być wykonywane w przypadku niedostatecznej kontroli napadów drgawkowych lub podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych. Za stężenia skuteczne walproinianu w surowicy uznaje się 300 - 700 µmol/litr.

Zmiana terapii na leczenie postaciami o przedłużonym uwalnianiu (Depakine Chrono).
W przypadku zmiany leku w postaci konwencjonalnych tabletek na lek w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, zaleca się (zgodnie z obecnym stanem wiedzy) utrzymanie takiej samej dawki dobowej.

Rozpoczynanie leczenia produktami Depakine Chrono w padaczce:
W razie rozpoczynania leczenia produktem Depakine Chrono jako jedynym lekiem przeciwpadaczkowym, dawkę należy zwiększać co 2-3 dni tak, aby po tygodniu osiągnąć średnią zalecaną dawkę.
W razie wprowadzania produktu Depakine Chrono u pacjentów już leczonych innymi lekami przeciwpadaczkowymi, należy stopniowo zwiększać dawkę produktu Depakine Chrono, aż do osiągnięcia średniej zalecanej dawki w ciągu 2 tygodni. Następnie należy zmniejszyć dawkę pozostałych leków w stopniu zapewniającym optymalną kontrolę napadów drgawkowych lub ewentualnie zaprzestać ich stosowania.
W razie konieczności dołączenia do terapii innych leków przeciwdrgawkowych, należy wprowadzać je stopniowo (patrz punkt 4.5).

Początkowa dawka dobowa wynosi zwykle 5 do 15 mg/kg masy ciała i powinna być zwiększana stopniowo co 2-3 dni po 5 mg/kg masy ciała do osiągnięcia dawki optymalnej (patrz: Rozpoczynanie leczenia produktami Depakine Chrono).

Zwykle dawka dobowa wynosi 20 do 30 mg/kg masy ciała podawana w jednej lub w dwóch dawkach podzielonych.
W razie konieczności dawka dobowa może być nawet większa niż 50 mg/kg masy ciała pod warunkiem prowadzenia ścisłej kontroli klinicznej stanu pacjenta (patrz punkt 4.4.).

Dzieci powyżej 17 kg masy ciała
Przeciętna dawka to 30 mg/kg masy ciała na dobę.

Dorośli
Przeciętna dawka to 20 do 30 mg/kg masy ciała na dobę.

Pacjenci w podeszłym wieku
Farmakokinetyka leku może zmieniać się w stopniu nie mającym istotnego znaczenia klinicznego. Dawkowanie powinno być uzależnione od wyników terapii (kontrola napadów drgawkowych).

Epizody maniakalne w chorobie afektywnej dwubiegunowej:

Dorośli:
Dawkę dobową powinien ustalić i sprawdzać indywidualnie lekarz prowadzący.
Zalecana początkowa dawka dobowa 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 pożądany efekt kliniczny. Aby ustalić najniższą skuteczną dawkę dla konkretnego pacjenta, dawkę dobową należy dostosować do odpowiedzi klinicznej.
Średnia dawka dobowa 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:
Skuteczność stosowania Depakine Chrono u dzieci w wieku poniżej 18 lat w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej nie została ustalona. W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących, bezpieczeństwa stosowania u dzieci, patrz punkt 4.8.

Dziewczęta i kobiety w wieku rozrodczym
Leczenie produktem leczniczym Depakine Chrono powinien rozpoczynać i nadzorować wyłącznie lekarz specjalizujący się w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej. Walproinianu nie należy stosować u dziewcząt 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 oraz w najmniejszej 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).

Mężczyźni
Zaleca się, aby stosowanie produktu leczniczego Depakine Chrono było rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Pacjenci z niewydolnością nerek
U pacjentów z niewydolnością nerek może być konieczne zmniejszenia dawki leku, a u pacjentów poddawanych hemodializie - zwiększenie dawki. Walproinian podlega hemodializie (patrz punkt 4.9).
Dawkowanie należy zmodyfikować na podstawie obserwacji klinicznej pacjenta (patrz punkt 4.4).

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 Chrono jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:
- Nadwrażliwość na sodu walproinian lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostre i przewlekłe zapalenie wątroby.
- U pacjentów z przebytym ciężkim zapaleniem wątroby, zwłaszcza polekowym lub u pacjentów z wywiadem rodzinnym świadczącym o ciężkim zapaleniu wątroby.
- Porfiria.
- Jednoczesne stosowanie z meflochiną.
- 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).
- U pacjentów z niewyrównanym pierwotnym układowym niedoborem karnityny (patrz punkt 4.4 Pacjenci z ryzykiem hipokarnitynemii).
- 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

Ciężkie uszkodzenie wątroby
Zgłaszano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, kończącego się niekiedy zgonem.
Najbardziej narażone na ryzyko wystąpienia tych zaburzeń są niemowlęta i dzieci poniżej 3 lat życia z ciężką padaczką, otrzymujące kilka leków przeciwpadaczkowych, a szczególnie z padaczką i z uszkodzeniem mózgu, z opóźnionym rozwojem psychomotorycznym i (lub) wrodzonymi zaburzeniami metabolicznymi, w tym zaburzeniami mitochondrialnymi, takimi jak niedobór karnityny, zaburzenia cyklu mocznikowego, mutacje POLG (patrz punkty 4.3 i 4.4) lub genetyczną chorobą zwyrodnieniową. U dzieci powyżej 3 lat częstość wystąpienia takich zaburzeń zmniejsza się znacząco i progresywnie do wieku.
W większości przypadków zaburzenia czynności wątroby obserwowano w pierwszych 6 miesiącach leczenia, najczęściej między 2 a 12 tygodniem leczenia i zwłaszcza podczas stosowania kilku leków przeciwpadaczkowych.

Objawy
Wczesna diagnoza jest głównie oparta na stwierdzonych objawach klinicznych. Lekarz szczególnie powinien wziąć pod uwagę dwa typy objawów, które mogą wystąpić przed żółtaczką, zwłaszcza u pacjentów w grupie ryzyka:
- niespecyficzne ogólne objawy, zwykle o nagłym początku, takie jak: osłabienie, brak apetytu, senność, czasami z powtarzającymi się wymiotami i bólami brzucha;
- nawrót napadów padaczkowych, chociaż leczenie jest właściwie prowadzone.

Pacjent lub jego rodzina (w przypadku dziecka) powinien być poinformowany, że w razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem. Oprócz przeprowadzenia badania lekarskiego należy sprawdzić laboratoryjne parametry czynności wątroby.

Rozpoznanie
Przed leczeniem i podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia należy okresowo monitorować czynność wątroby. W przypadku zmian w jednocześnie stosowanych produktach leczniczych, które mają wpływ na wątrobę (zwiększenie lub dodanie dawki), w razie potrzeby, należy wznowić monitorowanie czynności wątroby (patrz także punkt 4.5 Ryzyko uszkodzenia wątroby podczas jednoczesnego stosowania salicylanów, innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak kanabidiol).
Wśród rutynowych testów laboratoryjnych największe znaczenie mają testy, które odnoszą się do syntezy białek, a zwłaszcza PT (czasu protrombinowego). W razie stwierdzenia nieprawidłowego czasu protrombinowego, zwłaszcza jeżeli nieprawidłowe są także wyniki innych testów (znaczące zmniejszenie stężenia fibrynogenu i czynników krzepnięcia, zwiększenie stężenia bilirubiny i zwiększenie aktywności aminotransferaz - patrz *Środki ostrożności dotyczące stosowania*), lekarz powinien przerwać leczenie sodu walproinianem (również produktami zawierającymi salicylany, jeżeli są jednocześnie przyjmowane przez pacjenta, ponieważ salicylany mają tę samą drogę przemian metabolicznych).

Zapalenie trzustki
Bardzo rzadko zgłaszano przypadki ciężkiego zapalenia trzustki, czasami kończące się zgonem. Najbardziej narażone są małe dzieci; ryzyko zmniejsza się wraz z wiekiem. Czynnikami ryzyka mogą być: ciężka padaczka, uszkodzenia neurologiczne i stosowanie leków przeciwpadaczkowych. Niewydolność wątroby współistniejąca z zapaleniem trzustki zwiększa ryzyko zgonu.

Myśli i zachowania samobójcze
U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w różnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza 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 sodu walproinianu. 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 (patrz punkt 4.5).

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 aksonalna czuciowo-ruchową, miopatię, ataksję móżdżkową, 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).

Zaburzenia cyklu mocznikowego i ryzyko hiperamonemii
W przypadku podejrzenia niedoboru enzymatycznego cyklu mocznikowego, przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania metaboliczne ze względu na ryzyko wystąpienia hiperamonemii podczas stosowania walproinianu (patrz punkty 4.3 i 4.4 Pacjenci z ryzykiem hipokarnitynemii i Ciężkie uszkodzenie wątroby).

Pacjenci z ryzykiem hipokarnitynemii
Podawanie walproinianu może spowodować wystąpienie lub nasilenie hipokarnitynemii, która może powodować hiperamonemię (która może prowadzić do encefalopatii hiperamonemicznej). Inne objawy, takie jak toksyczny wpływ na wątrobę, hipoglikemię hipoketotyczną, miopatię, w tym kardiomiopatię, rabdomiolizę, zespół Fanconiego, obserwowano głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka hipokarnitynemii lub u pacjentów z wcześniej występującą hipokarnitynemią. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów hipokarnitynemii, w trakcie leczenia walproinianem, to: pacjenci z zaburzeniami metabolicznymi, w tym z zaburzeniami metabolicznymi związanymi z karnityną (patrz punkt 4.4 Pacjenci z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby mitochondrialnej oraz Zaburzenia cyklu mocznikowego i ryzyko hiperamonemii), pacjenci z zaburzonym spożyciem karnityny, pacjenci w wieku poniżej 10 lat, pacjenci stosujący jednocześnie leki skoniugowane z piwalanem lub inne leki przeciwpadaczkowe.
Pacjentów należy ostrzec, aby natychmiast zgłaszali wszelkie objawy hiperamonemii, takie jak ataksja, zaburzenia świadomości, wymioty. Należy rozważyć suplementację karnityny w przypadku zaobserwowania objawów hipokarnitynemii.

Pacjenci z pierwotnym układowym niedoborem karnityny i wyrównaną hipokarnitynemią mogą być leczeni walproinianem tylko wtedy, jeżeli korzyści z leczenia walproinianem u tych pacjentów przewyższają ryzyko oraz nie ma alternatywnej terapii. U tych pacjentów należy wdrożyć monitorowanie karnityny.
Pacjentów ze współistniejącym niedoborem palmitoilotransferazy karnitynowej (CPT) typu II należy ostrzec przed większym ryzykiem wystąpienia rabdomiolizy w trakcie stosowania walproinianu. U tych pacjentów należy rozważyć suplementację karnityny.

Patrz także punkty 4.5, 4.8 i 4.9.

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.

Ciężkie skórne działania niepożądane i obrzęk naczynioruchowy
W związku z leczeniem walproinianem notowano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), rumień wielopostaciowy i obrzęk naczynioruchowy. Pacjentów należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych ciężkich objawów skórnych i uważnie ich kontrolować. W razie zaobserwowania objawów SCAR lub obrzęku naczynioruchowego konieczna jest natychmiastowa ocena stanu pacjenta, a jeśli potwierdzi się rozpoznanie SCAR lub obrzęk naczynioruchowy, leczenie należy koniecznie przerwać.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

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

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

U dzieci poniżej 3 lat zaleca się stosowanie sodu walproinianu w monoterapii poprzedzonej oceną jego terapeutycznej korzyści w porównaniu do ryzyka uszkodzenia wątroby lub zapalenia trzustki (patrz punkt 4.4 *Zaburzenia czynności wątroby* i także punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania salicylanów u dzieci poniżej 3 lat z powodu ryzyka toksycznego działania na wątrobę (patrz także punkt 4.5).

Badania laboratoryjne (badanie morfologii krwi z rozmazem, w tym liczba płytek krwi, czas krwawienia i ocena testów krzepnięcia) są zalecane przed rozpoczęciem leczenia, również przed zabiegiem operacyjnym i w przypadku samoistnych krwiaków lub krwawień (patrz punkt 4.8).

U dzieci przed jednoczesnym podaniem salicylanów należy rozważyć ryzyko toksycznego działania na wątrobę (patrz: *Specjalne ostrzeżenia*) i ryzyko wystąpienia krwawienia.

U pacjentów z niewydolnością nerek może dojść do zwiększenia stężenia frakcji wolnej kwasu walproinowego w surowicy i do konieczności zmniejszenia dawki leku.

Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki, dlatego w przypadku ostrych bólów brzucha, również przed zabiegiem chirurgicznym, zaleca się oznaczenie aktywności enzymów trzustkowych. Jeśli wystąpi zapalenie trzustki, leczenie sodu walproinianem należy przerwać.

Sodu walproinianu nie zaleca się stosować u pacjentów z niedoborem enzymów w cyklu przemian mocznika. Opisywano u tych pacjentów rzadkie przypadki zwiększonego stężenia amoniaku we krwi i wystąpienie śpiączki.
U dzieci z wywiadem świadczącym o niewyjaśnionych objawach dotyczących przewodu pokarmowego (brak apetytu, wymioty), o epizodach śpiączki, opóźnieniu rozwoju umysłowego lub o przypadkach występowania w rodzinie śmierci noworodków lub dzieci, należy przed rozpoczęciem leczenia sodu walproinianem wykonać metaboliczne badania, zwłaszcza stężenie amoniaku we krwi na czczo i po posiłku.

Sodu walproinian w bardzo rzadkich przypadkach może powodować ujawnienie się chorób immunologicznych, dlatego u pacjentów z układowym toczniem rumieniowatym należy rozważyć korzyści z zastosowania leku w stosunku do ryzyka jego szkodliwego działania.

U pacjentów leczonych sodu walproinianemmoże dojść do zwiększenia masy ciała. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia takiego ryzyka i przedsięwziąć odpowiednie środki w celu jego minimalizowania.

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

Nie zaleca się picia alkoholu podczas leczenia walproinianem.

Sodu walproinian 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.

<u>Program zapobiegania ciąży</u>

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

Depakine Chrono jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:
<u>Leczenie padaczki</u>
- 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).

<u>Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej</u>
- 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).

<u>Warunki programu zapobiegania ciąży:</u>
Lekarz przepisujący musi upewnić się, 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 konieczność przeprowadzenia testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia oraz, jeśli istnieje taka potrzeba, również podczas leczenia;
- pacjentka została poinstruowana o antykoncepcji, a także jest w stanie przestrzegać stosowania skutecznej antykoncepcji (dalsze szczegóły - patrz podpunkt o zapobieganiu ciąży w ramce ostrzegawczej) bez jej przerywania przez cały czas trwania leczenia walproinianem;
- pacjentka rozumie konieczność regularnej (przynajmniej raz w roku) kontroli leczenia u specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej.
- pacjentka rozumie konieczność konsultacji z lekarzem prowadzącym, gdy tylko poważnie zamiar zajścia w ciążę, aby w odpowiednim czasie przedyskutować zmianę na alternatywne leczenie przed poczęciem oraz przed przerwaniem antykoncepcji;
- pacjentka rozumie konieczność niezwłocznej konsultacji z lekarzem prowadzącym w razie zajścia w ciążę;
- 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 zajścia w ciążę.

Dziewczęta

- Lekarze przepisujący muszą zapewnić, aby rodzice (opiekunowie) dziewczynek zrozumieli konieczność kontaktu ze specjalistą, gdy u dziewczynki stosującej walproinian wystąpi miesiączka.
- Lekarz przepisujący musi zapewnić, aby rodzice (opiekunowie) dziewczynek, u których wystąpiła miesiączka, 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 miesiączka, lekarz przepisujący musi corocznie oceniać potrzebę dalszej terapii walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Jeśli walproinian jest jedyną odpowiednią terapią, należy omówić konieczność 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 możliwość, że pacjentka jest w ciąży. 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. Pacjentkom tym należy przekazać wyczerpujące informacje na temat zapobiegania ciąży. Jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji, należy im zapewnić poradę dotyczącą antykoncepcji. 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 podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia produktami zawierającymi estrogen obserwować odpowiedź kliniczną (kontrola napadów drgawkowych lub monitorowanie nastroju).
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 podczas rozpoczynania leczenia i podczas corocznej kontroli powinien omówić formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem oraz upewnić się, że pacjentka zrozumiała jego treść.

Planowanie ciąży
Podczas stosowania we wskazaniu: 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.

Podczas stosowania we wskazaniu: choroba afektywna dwubiegunowa, jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, musi skonsultować się ze specjalistą doświadczonym w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Leczenie walproinianem należy przerwać, a jeśli istnieje taka konieczność - zamienić na alternatywne przed poczęciem oraz przed przerwaniem stosowania antykoncepcji.

W razie zajścia w ciążę
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 partnerów należy skierować do specjalisty, doświadczonego w postepowaniu w razie wad wrodzonych, po ocenę i poradę dotyczącą narażonej ciąży (patrz punkt 4.6).

Farmaceuta musi upewnić się, że:
- każdorazowo podczas wydania walproinianu pacjentka otrzymuje kartę pacjenta oraz, że rozumie jej treść;
- pacjentkę pouczono o nieprzerywaniu leczenia walproinianem oraz o konieczności niezwłocznego kontaktu z lekarzem w razie planowania ciąży lub jej podejrzewania.

Materiały edukacyjne
Aby pomóc pracownikom opieki zdrowotnej 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 pacjenta.

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

Stosowanie u pacjentów płci męskiej

Retrospektywne badanie obserwacyjne wskazuje na zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych (NDD, ang. *neurodevelopmental disorders*) u dzieci, których ojcowie byli leczeni walproinianem w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem, w porównaniu z dziećmi poczętymi przez mężczyzn leczonych lamotryginą lub lewetyracetamem. Inne badania nie świadczą jednak o występowaniu zwiększonego ryzyka NDD u dzieci po narażeniu ojca na walproinian przed poczęciem. W związku z tym dostępne

dane są niespójne, a związek przyczynowy między stosowaniem walproinianu a występowaniem tych zaburzeń pozostaje niepewny (patrz punkt 4.6).

W ramach środków ostrożności lekarze przepisujący produkt leczniczy powinni poinformować leczonych mężczyzn o tym możliwym ryzyku (patrz punkt 4.6) i omówić potrzebę rozważenia skutecznej antykoncepcji, również dla partnerki, podczas stosowania walproinianu i przez co najmniej 3 miesiące po zaprzestaniu leczenia. Pacjenci płci męskiej nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu.

Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien regularnie kontrolować mężczyzn leczonych walproinianem, aby ocenić, czy walproinian pozostaje najodpowiedniejszą metodą leczenia dla danego pacjenta. U pacjentów płci męskiej planujących poczęcie dziecka należy rozważyć i omówić z pacjentem odpowiednie alternatywne możliwości leczenia. Należy ocenić indywidualną sytuację każdego pacjenta. Zaleca się, aby w razie konieczności zasięgnąć porady specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej.

Dostępne są materiały edukacyjne dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów płci męskiej. Pacjentom płci męskiej stosującym walproinian należy przekazać poradnik dla pacjenta.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy Depakine Chrono 300 zawiera 27,65 mg sodu w tabletce, co odpowiada 1,38% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy Depakine Chrono 500 zawiera 46,08 mg sodu w tabletce, co odpowiada 2,3% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

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 wzmagać działanie neuroleptyków, inhibitorów MAO, leków przeciwdepresyjnych oraz benzodiazepin. W takiej sytuacji dawki leków powinny być modyfikowane w zależności od obrazu klinicznego.

Lit
Walproinian nie ma wpływu na stężenie litu w surowicy.

Fenobarbital
Walproinian zwiększa stężenie fenobarbitalu w osoczu z powodu hamowania metabolizmu w wątrobie, co powoduje sedację, zwłaszcza u dzieci. W związku z tym konieczne jest dokładne monitorowanie kliniczne pacjentów stosujących jednocześnie walproinian i fenobarbital przez pierwsze 15 dni leczenia. Jeśli wystąpią objawy sedacji, należy natychmiast zmniejszyć dawkę fenobarbitalu, a w razie konieczności oznaczyć jego stężenie w osoczu.

Prymidon
Walproinian stosowany jednocześnie z prymidonem powoduje zwiększenie jego stężenia w osoczu oraz nasilenie działań niepożądanych (sedacja). Zjawisko to ma tendencję do zanikania w czasie długotrwałego stosowania obydwu leków jednocześnie. Konieczna jest obserwacja objawów klinicznych i ewentualna korekta dawkowania prymidonu, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia skojarzonego.

Fenytoina
Pochodne kwasu walproinowego powodują zmniejszenie stężenia całkowitego fenytoiny w osoczu. Ponadto walproinian zwiększa stężenie wolnej fenytoiny, jest możliwe wystąpienie objawów przedawkowania (kwas walproinowy wypiera fenytoinę z wiązań z białkami i zmniejsza jej

metabolizm w wątrobie). Zalecana jest obserwacja kliniczna. W przypadku oznaczania stężenia fenytoiny w osoczu, należy szczególną uwagę zwrócić na poziom frakcji wolnej.

Karbamazepina
Zgłaszano toksyczne działanie podczas jednoczesnego stosowania sodu walproinianu i karbamazepiny, ponieważ walproinian może nasilać toksyczne działanie karbamazepiny. Zaleca się kliniczną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku skojarzonego leczenia i dostosowanie dawek leku, jeżeli konieczne.

Lamotrygina
Sodu walproinian zmniejsza metabolizm lamotryginy i wydłuża jej okres półtrwania niemal dwukrotnie. To działanie sodu walproinianu 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 może powodować zwiększenie stężenia zydowudyny w osoczu, co może prowadzić do nasilenia jej toksyczności.

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.

Klozapina
Jednoczesne leczenie walproinianem i klozapiną może zwiększać ryzyko neutropenii i zapalenia mięśnia sercowego wywołanego przez klozapinę. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie walproinianu i klozapiny, niezbędne jest uważne kontrolowanie, czy u pacjenta nie występuje któreś z tych zdarzeń.

Wpływ innych leków na walproinian

Leki przeciwpadaczkowe
Leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy (w tym: fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) zmniejszają stężenie kwasu walproinowego w osoczu. W przypadku terapii skojarzonej, dawki powinny być dostosowane do stężenia leków w osoczu.

Felbamat
Jednoczesne stosowanie felbamatu i walproinianu 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
Lek ten przyspiesza metabolizm kwasu walproinowego i obniża próg drgawkowy. W czasie jednoczesnej terapii walproinianem i meflochiną może dojść do zwiększenia częstości napadów padaczkowych.
Jednoczesne stosowanie walproinianu z meflochiną jest przeciwwskazane.

Leki silnie wiążące się z białkami krwi
W wypadku jednoczesnego stosowania walproinianu i leków silnie wiążących się z białkami krwi (np. kwas acetylosalicylowy), może dochodzić do zwiększenia stężenia wolnego walproinianu w osoczu.

Środki przeciwzakrzepowe zależne od witaminy K
Należy dokładne monitorować czas protrombinowy w razie jednoczesnego stosowania walproinianu i środków przeciwzakrzepowych zależnych od witaminy K.

Cymetydyna, erytromycyna
W wypadku jednoczesnego stosowania z cymetydyną lub erytromycyną, stężenie kwasu walproinowego w osoczu może być zwiększone w wyniku hamowania metabolizmu w wątrobie.

Antybiotyki typu karbapenemu
Leki te mogą powodować zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego we krwi poniżej stężenia terapeutycznego (od 60% do 100% w ciągu dwóch dni), czasami związane z występowaniem drgawek. W razie konieczności podania tych antybiotyków należy monitorować stężenie kwasu walproinowego we krwi (patrz punkt 4.4).

Ryfampicyna
*M*oże 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.

Metamizol
Jednoczesne stosowanie metamizolu może powodować zmniejszenie stężenia walproinianu w osoczu, co może potencjalnie zmniejszyć skuteczność kliniczną walproinianu. Lekarz przepisujący lek powinien obserwować odpowiedź kliniczną (kontrola napadów drgawkowych lub samopoczucia) i w razie konieczności rozważyć monitorowanie stężenia walproinianu w osoczu.

Metotreksat
W niektórych przypadkach opisywano znaczące zmniejszenie stężenia walproinianu w osoczu po podaniu metotreksatu, z wystąpieniem drgawek. Lekarz przepisujący lek powinien obserwować

odpowiedź kliniczną (kontrola napadów drgawkowych lub kontrola nastroju) i w razie konieczności rozważyć monitorowanie stężenia walproinianu w osoczu.

Inne interakcje

Ryzyko uszkodzenia wątroby
Należy unikać jednoczesnego stosowania salicylanów u dzieci poniżej 3 lat z powodu ryzyka toksycznego działania na wątrobę (patrz punkt 4.4).
Jednoczesne stosowanie walproinianu i kilku leków przeciwpadaczkowych zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby, zwłaszcza u małych dzieci (patrz punkt 4.4).
Jednoczesne stosowanie kanabidiolu zwiększa aktywność aminotransferaz. W badaniach klinicznych u pacjentów w każdym wieku jednocześnie stosujących kanabidiol w dawkach od 10 do 25 mg/kg mc. oraz walproinian u 19% pacjentów odnotowano ponad 3-krotny wzrost aktywności AIAT w stosunku do górnej granicy normy. Należy wprowadzić odpowiednie monitorowanie czynności wątroby w przypadku jednoczesnego stosowania walproinianu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym, takich jak kanabidiol i należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w przypadku istotnych nieprawidłowości parametrów wątrobowych (patrz punkt 4.4).

Leki skoniugowane z piwalanem
Należy unikać jednoczesnego podawania walproinianu i leków skoniugowanych z piwalanem (takich jak cefditoren piwoksylu, adefowir dipiwoksylu, piwmecylinam i piwampicylina) ze względu na zwiększone ryzyko niedoboru karnityny (patrz punkt 4.4 Pacjenci z ryzykiem hipokarnitynemii). Pacjentów, u których nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych hipokarnitynemii.

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 powadzić 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 leków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny i progesteron.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i kobiety w wieku rozrodczym

Leczenie padaczki
- Walproinian jest przeciwwskazany w czasie ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia.
- Walproinian jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej
- Walproinian jest przeciwwskazany w czasie ciąży.

- Walproinian jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Teratogenność i wpływ na rozwój po narażeniu w życiu płodowym

Ryzyko narażenia ciąży związane z walproinianem
U pacjentek zarówno monoterapia, jak i terapia złożona walproinianem z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, podczas ciąży są często związane z nieprawidłowościami występującymi u dziecka. Dostępne dane wskazują na zwiększone ryzyko ciężkich wad wrodzonych i zaburzeń neurorozwojowych zarówno w monoterapii, jak i terapii wielolekowej zawierającej walproinian w stosunku do populacji nienarażonej na walproinian.
Wykazano, że walproinian przenika przez barierę łożyska zarówno u zwierząt, jak i u ludzi (patrz punkt 5.2).
U zwierząt: działanie teratogenne wykazano u myszy, szczurów i królików (patrz punkt 5.3).
W badaniach przedklinicznych wykazano zależne od dawki zmniejszenie masy płodów zwierząt narażonych na walproinian w życiu płodowym w porównaniu ze zwierzętami nienarażonymi (patrz punkt 5.3).

Wady wrodzone po narażeniu w życiu płodowym
Metaanaliza (włączając rejestry i badania kohortowe) wykazała ciężkie wrodzone wady rozwojowe u około 11% dzieci kobiet z padaczką, stosujących monoterapię walproinianem w czasie ciąży - oznacza to większe ryzyko ciężkich wad rozwojowych niż w populacji ogólnej (około 2-3%).
U dzieci narażonych w okresie życia płodowego na wielolekową terapię przeciwpadaczkową zawierającą walproinian ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych jest większe niż u dzieci narażonych na wielolekową terapię przeciwpadaczkową niezawierającą walproinianu.
Ryzyko jest zależne od dawki w monoterapii walproinianem, a dostępne dane wskazują, że ryzyko jest także zależne od dawki w terapii wielolekowej zawierającej walproinian. Nie udało się jednak 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, kraniostenoza, wady serca, nerek i układu moczowo-płciowego, wady kończyn (w tym dwustronna aplazja kości promieniowej) i wielorakie nieprawidłowości dotyczące różnych układów organizmu.

Narażenie w życiu płodowym na działanie walproinianu może również powodować osłabienie słuchu lub głuchotę z powodu wad rozwojowych ucha i(lub) nosa (efekt wtórny) i(lub) bezpośredniego działania toksycznego na słuch. Opisano przypadki zarówno głuchoty jednostronnej, jak i obustronnej lub zaburzeń słuchu. Nie we wszystkich zgłaszanych przypadkach informowano o skutkach tych zaburzeń. Tam gdzie je przedstawiono w większości przypadków nie nastąpił powrót do zdrowia.
Narażenie w życiu płodowym na działanie walproinianu może powodować wady rozwojowe oka [w tym szczelina oka (colobomy), małoocze], występujące razem z innymi wadami wrodzonymi. Wymienione wady rozwojowe oka mogą wpływać na widzenie.

Zaburzenia neurorozwojowe po narażeniu w życiu płodowym
Dane wykazały, że narażenie na walproinian w życiu płodowym może mieć niepożądane działanie na psychiczny i fizyczny rozwój dziecka. Ryzyko zaburzeń neurorozwojowych (w tym autyzmu) wydaje się zależne od dawki, gdy walproinian jest stosowany w monoterapii, ale na podstawie dostępnych danych nie można ustalić dawki progowej, poniżej której ryzyko nie występuje. W przypadku stosowania walproinianu w czasie ciąży w terapii wielolekowej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, ryzyko zaburzeń neurorozwojowych u potomstwa było również istotnie zwiększone w porównaniu z dziećmi z populacji ogólnej lub urodzonymi przez matki z nieleczoną padaczką. Niepewny jest także dokładny ciążowy 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 stosowany w monoterapii, 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 z badania populacyjnego wskazują, że u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym istnieje zwiększone, w stosunku do populacji nienarażonej w badaniu, ryzyko zaburzeń ze spektrum autyzmu (około 3-krotne) oraz autyzmu dziecięcego (około 5-krotne).

Dostępne dane z innego badania populacyjnego wskazują, że dzieci narażone na walproinian w życiu płodowym mają zwiększone, w stosunku do populacji nienarażonej w badaniu, ryzyko rozwoju deficytu uwagi/zespołu nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD, ang. *attention deficit/hyperactivity disorder*) (około 1,5-krotne).

Mała masa urodzeniowa w stosunku do wieku ciążowego po narażeniu w życiu płodowym
Niektóre badania epidemiologiczne wskazują zwiększone ryzyko małej masy urodzeniowej w stosunku do wieku ciążowego (SGA, ang. *small for gestational age*; definiowana jako masa urodzeniowa poniżej 10 percentyla, skorygowana względem wieku ciążowego i z uwzględnieniem płci) u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym, w porównaniu z dziećmi nienarażonymi lub narażonymi na lamotryginę. SGA obserwowano u około 11-15% dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym, u 8-9% dzieci narażonych na lamotryginę oraz u 5-10% dzieci nienarażonych. Dostępne dane dotyczące ludzi nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków o potencjalnym związku tego efektu z dawką.

Dziewczęta 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. 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, hipofibrynogenemią i (lub) ze zmniejszeniem aktywności innych czynników krzepnięcia. Zgłaszano również afibrynogenemię, która może być śmiertelna. Jednakże zespół ten trzeba odróżnić od zmniejszenia aktywności czynników witaminy K indukowanego fenobarbitalem 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.

Mężczyźni i możliwe ryzyko zaburzeń neurorozwojowych u dzieci, których ojcowie byli leczeni walproinianem w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem

Retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w 3 krajach skandynawskich wskazuje na zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych (NDD, ang. *neurodevelopmental disorders*) u dzieci (w wieku od 0 do 11 lat), których ojcowie byli leczeni walproinianem w monoterapii w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem, w porównaniu z dziećmi poczętymi przez mężczyzn leczonych lamotryginą lub lewetyracetamem w monoterapii, ze zbiorczym skorygowanym współczynnikiem ryzyka (HR, ang. *hazard ratio*) wynoszącym 1,50 (95% CI: 1,09-2,07). Skorygowane skumulowane ryzyko NDD wahało się od 4,0% do 5,6% w grupie otrzymującej walproinian w porównaniu z 2,3% do 3,2% w złożonej grupie otrzymującej lamotryginę z lewetyracetamem.

Inne obserwacyjne badania populacyjne nie wykazały zwiększonego ryzyka NDD u dzieci poczętych przez mężczyzn leczonych walproinianem w monoterapii w okresie 3–4 miesięcy poprzedzających

poczęcie, w porównaniu z dziećmi poczętymi przez mężczyzn leczonych lamotryginą lub lewetyracetamem w monoterapii.

Różnice w metodologii badań, m.in. w zakresie kontroli czynników zakłócających oraz doboru badanej populacji, mogą przyczyniać się do rozbieżności uzyskiwanych wyników. Ponadto dostępne dane wskazują, że do obserwowanej zależności mogą przyczyniać się również czynniki inne niż narażenie na walproinian, w tym choroba podstawowa występująca u ojca. Ogólnie rzecz biorąc, dowody dotyczące zwiększonego ryzyka NDD u dzieci, których ojcowie byli leczeni walproinianem w okresie 3 miesięcy poprzedzających poczęcie, jest niespójny, a przyczynowa rola walproinianu pozostaje niepewna.

W ramach środków ostrożności lekarze przepisujący produkt leczniczy powinni poinformować leczonych mężczyzn o tym możliwym ryzyku i omówić z nimi konieczność rozważenia skutecznej antykoncepcji, również dla partnerki, podczas stosowania walproinianu i przez 3 miesiące po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.4). Pacjenci płci męskiej nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu.

Lekarz przepisujący lek powinien regularnie kontrolować pacjentów płci męskiej leczonych walproinianem, aby ocenić, czy walproinian jest najodpowiedniejszą metodą leczenia danego pacjenta. U pacjentów płci męskiej planujących poczęcie dziecka należy rozważyć i omówić z pacjentem odpowiednie alternatywne możliwości leczenia. Należy ocenić indywidualną sytuację każdego pacjenta. Zaleca się, aby w razie potrzeby zasięgnąć porady specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej.

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 produktem Depakine Chrono, 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). Zaburzenia płodności w niektórych przypadkach są przemijające po co najmniej 3 miesiącach od zaprzestania leczenia. Ograniczona liczba opisanych przypadków sugeruje, że znaczące zmniejszenie dawki może pozytywnie wpłynąć na płodność. Jednakże w niektórych innych przypadkach odwracalność niepłodności męskiej była nieznana.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Kierowcy i operatorzy maszyn powinni być ostrzeżeni o możliwości wystąpienia senności, zwłaszcza w razie stosowania kilku leków przeciwdrgawkowych lub w wypadku jednoczesnego stosowania innych leków (np. benzodiazepin), które również mogą powodować senność.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowane są według częstości występowania przy zastosowaniu następującej konwencji: bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥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**	**Nieznana**
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	
Zaburzenia endokrynologiczne			zespół niedostosowanego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH ang. *Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH*), hiperandrogenizm (nadmierne owłosienie typu męskiego, wirylizm, trądzik, łysienie typu męskiego i (lub) zwiększone stężenie androgenu).	niedoczynność tarczycy (patrz punkt 4.6)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiponatremia, zwiększenie masy ciała[1]		hiperamonemia[2], otyłość	hipokarnitynemia (patrz punkty 4.3 i 4.4)
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.	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
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 (eozynofilowy)		
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)			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nadwrażliwość, przemijające i (lub) zależne od dawki leku wypadanie włosów, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia	obrzęk naczynioruchowy, wysypka, nieprawidłowości dotyczące włosa (takie jak nieprawidłowa struktura włosów, zmiany w kolorze włosów, nieprawidłowy wzrost włosów)	martwica toksyczno-rozpływna 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*).	hiperpigmentacja
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			zmniejszenie gęstości mineralnej kości, osteopenia, osteoporoza oraz złamania[6]	układowy toczeń rumieniowaty, rabdomioliza (patrz punkt 4.4)	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		nietrzymanie moczu	niewydolność nerek	mimowolne oddawanie moczu, śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół Fanconiego[7]	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		nieregularne cykle miesiączkowe	brak miesiączki	niepłodność męska (patrz punkt 4.6), zespół policystycznych jajników	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			hipotermia, obwodowe 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	nabyta anomalia Pelgera-Hueta[8]

[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 punkty 4.3 i 4.4 Zaburzenia cyklu mocznikowego i ryzyko hiperamonemii oraz Pacjenci z ryzykiem hipokarnitynemii).
[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 sodu walproinianem, które zmniejszały się po odstawieniu leku lub zmniejszeniu dawki leku. Takie stany najczęściej występują u pacjentów otrzymujących kilka leków przeciwpadaczkowych (zwłaszcza fenobarbital lub topiramat) lub po nagłym zwiększeniu dawki sodu walproinianu.
[5] Często występują u niektórych pacjentów na początku leczenia; objawy przemijają zwykle po kilku dniach bez konieczności przerywania leczenia.
[6] U pacjentów stosujących Depakine Chrono 300, Depakine Chrono 500 w długoterminowej terapii. Mechanizm działania Depakine Chrono 300, Depakine Chrono 500 wpływający na metabolizm kostny nie został ustalony.
[7] Mechanizm powstania tego zaburzenia nie jest znany.

[8] Zgłaszano przypadki nabytej anomalii Pelgera-Hueta u pacjentów z lub bez zespołu mielodysplastycznego.

Dzieci i młodzież
Profil bezpieczeństwa stosowania walproinianu u dzieci i młodzieży jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa u dorosłych, ale niektóre działania niepożądane są cięższe lub są obserwowane głównie u dzieci i młodzieży. Istnieje szczególne ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby u niemowląt i małych dzieci, zwłaszcza w wieku poniżej 3 lat. Małe dzieci są również szczególnie narażone na zapalenie trzustki. Ryzyka te zmniejszają się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia psychiczne, takie jak agresja, pobudzenie, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe zachowanie, nadpobudliwość psychoruchowa i zaburzenia uczenia się są głównie obserwowane u dzieci i młodzieży.

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 za pośrednictwem Departamentu 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, faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Kliniczne objawy ciężkiego przedawkowania to: śpiączka, zmniejszenie napięcia mięśniowego, hiporefleksja, zwężenie źrenic i zaburzenia oddychania; może również wystąpić kwasica metaboliczna, hipotensja i zapaść krążeniowa/wstrząs krążeniowy.
Rokowanie w zatruciu pochodnymi kwasu walproinowego jest z reguły korzystne, choć po szczególnie ciężkich zatruciach opisywano zgony.
Pojawiać się mogą również inne objawy, opisywano m.in. napady drgawkowe w przypadku bardzo dużych stężeń leku w osoczu.
Opisywano przypadki zwiększenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego związanego z obrzękiem mózgu.
Obecność sodu w postaciach farmaceutycznych walproinianu może prowadzić do hipernatremii w wypadku przedawkowania produktu leczniczego.

Postępowanie w przypadku przedawkowania
Leczenie szpitalne w razie zatrucia powinno obejmować: płukanie żołądka (do 10-12 godzin od zażycia leku), stałe nadzorowanie czynności układu krążenia i oddychania. W najcięższych przypadkach konieczna może się okazać hemodializa lub hemoperfuzja. W pojedynczych przypadkach skuteczne było zastosowanie naloksonu.
W przypadku przedawkowania walproinianu powodującego hiperamonemię można podać karnitynę drogą dożylną by znormalizować stężenie amoniaku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

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

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Sodu walproinian wywiera działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Wykazuje działanie przeciwdrgawkowe w różnych typach napadów drgawkowych u zwierząt i w różnych typach padaczki u ludzi.

Doświadczalne i kliniczne badania z walproinianem wskazują na dwa typy działania przeciwdrgawkowego leku. Pierwszy jest bezpośrednim efektem farmakologicznym, związanym ze stężeniem walproinianu w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym.
Drugi polega na niebezpośrednim działaniu, prawdopodobnie związanym z metabolitami walproinianu, które utrzymują się w ośrodkowym układzie nerwowym lub ze zmianami stężenia neuroprzekaźników albo bezpośrednim działaniem na błonę neuronu. Najbardziej uznana hipoteza dotyczy kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), którego stężenie zwiększa się po podaniu walproinianu.
Walproinian skraca czas trwania pośredniej fazy snu i jednocześnie wydłuża fazę wolną snu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Liczne badania farmakokinetyczne przeprowadzone z walproinianem wykazały następujące dane:
- walproinian przenika przez barierę łożyskową zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. Przenikanie przez łożysko - patrz punkt 4.6;
- u zwierząt walproinian przenika przez łożysko w podobnym stopniu jak u ludzi;
- u ludzi, w kilku publikacjach, oceniano podczas porodu stężenie walproinianu w pępowinie. Stężenie walproinianu w surowicy w pępowinie, reprezentujące stężenie u płodu, było podobne lub nieco wyższe niż u matki;
- biodostępność walproinianu po doustnym podaniu wynosi prawie 100%;
- objętość dystrybucji jest głównie ograniczona do krwi i do ulegającego szybkiej wymianie płynu zewnątrzkomórkowego. Walproinian przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i do mózgu;
- okres półtrwania wynosi 15-17 godzin;
- minimalne stężenie leku w surowicy, niezbędne do uzyskania skuteczności terapeutycznej, wynosi 40-50 mg/L, w szerokim zakresie między 40 a 100 mg/L. W razie utrzymywania się stężenia leku powyżej 200 mg/L należy zredukować dawkę leku;
- stężenia leku w stanie stacjonarnym w surowicy osiągane są w ciągu 2 do 4 dni;
- walproinian w bardzo wysokim stopniu wiąże się z białkami krwi, jest to zależne od dawki leku;
- lek jest wydalany głównie z moczem po przemianie metabolicznej polegającej na sprzęganiu z kwasem glukuronowym i beta-utlenieniu.
  Glukuronidacja jest najważniejszą drogą biotransformacji walproinianu (około 40%), głównie za pomocą izoform enzymu UGT1A6, UGT1A9 oraz UGT2B7;
- walproinian jest usuwany z organizmu za pomocą dializy, jednak hemodializa usuwa tylko niezwiązaną z białkami osocza frakcję walproinianu (około 10%);
- walproinian nie indukuje enzymów wchodzących w skład cytochromu P-450, w przeciwieństwie do większości innych leków przeciwdrgawkowych nie przyspiesza swojego własnego metabolizmu, ani innych leków, takich jak środki estrogenowo-progesteronowe i doustne leki przeciwzakrzepowe.

Dzieci i młodzież
U dzieci i młodzieży w wieku powyżej 10 lat klirens walproinianu jest podobny do klirensu u osób dorosłych. U dzieci i młodzieży w wieku poniżej 10 lat klirens ogólnoustrojowy walproinianu zmienia się wraz z wiekiem. U noworodków i niemowląt do 2 miesiąca życia klirens walproinianu jest zmniejszony w porównaniu z tym u osób dorosłych i jest najmniejszy bezpośrednio po urodzeniu. W przeglądzie literatury naukowej wykazano znaczną zmienność okresu półtrwania walproinianu u niemowląt, w wieku poniżej dwóch miesięcy, w zakresie od 1 do 67 godzin. U dzieci w wieku od 2 do 10 lat klirens walproinianu jest o 50% większy niż u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Walproinian nie wykazywał działania mutagennego ani u bakterii, ani w teście *in vitro* na komórkach chłoniaka myszy i nie indukował naprawy DNA w hodowlach pierwotnych hepatocytów szczura. *In vivo* uzyskano jednak sprzeczne wyniki dla dawek teratogennych w zależności od drogi podania.
Po podaniu doustnym, głównej drodze podania u ludzi, walproinian nie indukował aberracji chromosomowych w szpiku kostnym szczurów ani dominujących cech letalnych u myszy.

Dootrzewnowe wstrzyknięcie walproinianu zwiększało pękanie nici DNA i uszkodzenia chromosomów u gryzoni. Ponadto w opublikowanych badaniach odnotowano zwiększoną wymianę chromatyd siostrzanych u pacjentów z padaczką narażonych na walproinian w porównaniu z nieleczonymi, zdrowymi osobami. Niemniej jednak uzyskano sprzeczne wyniki, porównując dane pacjentów z padaczką leczonych walproinianem, z danymi nieleczonych pacjentów z padaczką. Znaczenie kliniczne tych wyników badań DNA/chromosomów nie jest znane.
Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących działania rakotwórczego, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Szkodliwy wpływ na rozrodczość
Walproinian miał działanie teratogenne (wady rozwojowe wielu narządów) u myszy, szczurów i królików.
U myszy, szczurów i królików narażenie na walproinian w życiu płodowym powodowało, zależne od dawki, zmniejszenie masy płodów, wewnątrzmaciczne zahamowanie wzrostu oraz skrócenie długości ciemieniowo-siedzeniowej w porównaniu ze zwierzętami nienarażonymi.
Po narażeniu w życiu płodowym, u myszy i szczurów odnotowano przypadki zaburzeń zachowania u potomstwa w pierwszym pokoleniu. Pewne zmiany behawioralne zaobserwowano również w drugim pokoleniu oraz mniej wyraźne w trzecim pokoleniu u myszy, po ostrym narażeniu pierwszego pokolenia na teratogenne dawki walproinianu w życiu płodowym. Mechanizmy leżące u podstaw tych zjawisk i znaczenie kliniczne tych wyników badań nie są znane.

Badania na zwierzętach wykazały, że narażenie w życiu płodowym na walproinian powoduje zmiany morfologiczne i funkcjonalne układu słuchowego u szczurów i myszy.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u dorosłych szczurów i psów po podaniu doustnym dawek wynoszących odpowiednio 400 mg/kg mc./dobę i 150 mg/kg mc./dobę notowano zwyrodnienia lub zanik jąder lub nieprawidłowości w spermatogenezie oraz zmniejszenie masy jąder, z powiązanymi wartościami NOAEL (NOAEL, ang. *No Observed Adverse Effect Level*) dla wyników badania jąder wynoszącymi odpowiednio 270 mg/kg mc./dobę u dorosłych szczurów i 90 mg/kg mc./dobę u dorosłych psów.
Porównania marginesu bezpieczeństwa na podstawie ekstrapolowanej wartości AUC u szczurów i psów wskazują, że margines bezpieczeństwa może nie istnieć.
U młodych szczurów obserwowano zmniejszenie masy jąder jedynie po dawkach przekraczających maksymalną tolerowaną dawkę (od 240 mg/kg mc./dobę dootrzewnowo lub dożylnie) i bez związanych z tym zmian histopatologicznych. Po podaniu w dawkach tolerowanych (do 90 mg/kg mc./dobę) nie stwierdzono wpływu na narządy rozrodcze samców. Na podstawie tych danych młode zwierzęta nie zostały uznane za bardziej podatne na zmiany w jądrach niż osobniki dorosłe. Znaczenie wyników badań dotyczących jąder w populacji dzieci i młodzieży jest nieznane.
W badaniu płodności u szczurów walproinian w dawkach do 350 mg/kg mc/dobę nie wywierał wpływu na płodność samców. Jednakże niepłodność męska została rozpoznana jako działanie niepożądane u ludzi (patrz punkty 4.6 i 4.8).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kopolimer estrów kwasu akrylowego i metakrylowego z czwartorzędowym chlorkiem amonu
Etyloceluloza (20 mPa. S)
Krzemionka koloidalna uwodniona

Skład otoczki:
Hypromeloza (6mPas)
Makrogol 6000
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Poliakrylan 30%

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek przechowywać w temperaturze poniżej 25^{o}C. Przechowywać w oryginalnym, szczelnie zamkniętym opakowaniu w celu ochrony przed światłem i wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii PVC/PVDC-Aluminium lub PA/Aluminium/PVC-Aluminium w tekturowym pudełku
30 tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu
lub
Pojemnik polipropylenowy zamknięty polietylenowym korkiem w tekturowym pudełku
30 tabletek powlekanych o przedłużonym uwalnianiu

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

Brak specjalnych zaleceń oprócz podanych w punkcie 4.2.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sanofi Sp. z o.o.
ul. Marcina Kasprzaka 6
01-211 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Depakine Chrono 300: Pozwolenie nr R/6943
Depakine Chrono 500: Pozwolenie nr R/6944

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

Depakine Chrono 300:
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 stycznia 1997
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 kwietnia 2012

Depakine Chrono 500:
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21 stycznia 1997
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 kwietnia 2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO