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 granulatem o przedłużonym uwalnianiu zawiera:
Natrii valproas (sodu walproinian) 66,66 mg
Acidum valproicum (kwas walproinowy) 29,03 mg
co odpowiada łącznie 100 mg sodu walproinianu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda saszetka zawiera 9,22 mg sodu (patrz punkt 4.4).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Depakine Chronosphere 250
Każda saszetka z granulatem o przedłużonym uwalnianiu zawiera:
Natrii valproas (sodu walproinian) 166,76 mg
Acidum valproicum (kwas walproinowy) 72,61 mg
co odpowiada łącznie 250 mg sodu walproinianu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda saszetka zawiera 23,07 mg sodu (patrz punkt 4.4).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Depakine Chronosphere 500
Każda saszetka z granulatem o przedłużonym uwalnianiu zawiera:
Natrii valproas (sodu walproinian) 333,30 mg
Acidum valproicum (kwas walproinowy) 145,14 mg
co odpowiada łącznie 500 mg sodu walproinianu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sód 46,08 mg (patrz punkt 4.4).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Depakine Chronosphere 750
Każda saszetka z granulatem o przedłużonym uwalnianiu zawiera:
Natrii valproas (sodu walproinian) 500,06 mg
Acidum valproicum (kwas walproinowy) 217,75 mg
co odpowiada łącznie 750 mg sodu walproinianu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sód 69,20 mg (patrz punkt 4.4).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

Depakine Chronosphere 1000
Każda saszetka z granulatem o przedłużonym uwalnianiu zawiera:
Natrii valproas (sodu walproinian) 666,60 mg
Acidum valproicum (kwas walproinowy) 290,27 mg

co odpowiada łącznie 1000 mg sodu walproinianu.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sód 92,24 mg (patrz punkt 4.4).
Pełny wykaz substancji pomocniczych, 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, 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

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 sodu walproinian 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).

Rozpoczynanie leczenia produktem Depakine Chronosphere w padaczce:

- U pacjentów nieprzyjmujących 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 dobowa wynosi zwykle 5 do 15 mg/kg mc.; następnie należy ją stopniowo zwiększać aż do osiągnięcia dawki optymalnej (patrz: Rozpoczynanie 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 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 Chronosphere 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 Chronosphere 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, 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 Chronosphere było rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkty 4.4 i 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.

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 Chronosphere 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.
- 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

Pacjenci wymagający szczególnego monitorowania:

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, w tym zaburzeniami mitochondrialnymi, takimi jak niedobór karnityny, zaburzenia cyklu mocznikowego, mutacje POLG (patrz punkty 4.3 i 4.4) lub chorobami 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. 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).

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 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 aksonalną 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 (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 odstawienie 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 punkt 4.4 *Zaburzenia czynności wątroby* i także punkt 4.5).

Zaleca się unikać jednoczesnego podawania kwasu acetylosalicylowego u dzieci poniżej 3 lat, ze względu na ryzyko toksycznego działania na wątrobę (patrz także punkt 4.5).

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 toczniem 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 sodu walproinianem należy przerwać.

Z powodu ryzyka wystąpienia dużego stężenia amoniaku we krwi podczas leczenia sodu walproinianem, 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 sodu walproinianem 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 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.

Program zapobiegania ciąży

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 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 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 by 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 postępowaniu 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 Chronosphere 100 zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w saszetce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt leczniczy Depakine Chronosphere 250 zawiera 23,07 mg sodu w saszetce, co odpowiada 1,15% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

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

Produkt leczniczy Depakine Chronosphere 750 zawiera 69,20 mg sodu w saszetce, co odpowiada 3,46% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy Depakine Chronosphere 1000 zawiera 92,24 mg sodu w saszetce, co odpowiada 4,61% 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 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
Sodu walproinian może nasilać działanie toksyczne karbamazepiny.
Zaleca się kliniczną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku skojarzonego leczenia i jeżeli konieczne, dostosowanie dawek leku.

Lamotrygina
Sodu walproinian sodu 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
Sodu walproinian 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.

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 sodu walproinian

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 sodu 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
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
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 (patrz punkt 4.4).

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.

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 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 sodu walproinianu podawanego w postaci produktu Depakine Chronosphere.

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 narząd słuchu. 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, 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, 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 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). 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 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 (≥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	

Klasyfikacja układów i narządów	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Nieznana**
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.	
Zaburzenia ucha i błędnika		osłabienie słuchu			

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
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)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		nietrzymanie moczu	niewydolność nerek	mimowolne oddawanie moczu, śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół Fanconiego[7]	

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Nieznana
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 Chronosphere w długoterminowej terapii. Mechanizm działania Depakine Chronosphere 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 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.

Postępowanie w przypadku przedawkowania
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 pojedynczych przypadkach skuteczne było zastosowanie naloksonu w celu zmniejszenia zaburzeń świadomości.
W najcięższych przypadkach koniczna może się okazać hemodializa lub hemoperfuzja.
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

Walproinian działa na ośrodkowy układ nerwowy.
Badania farmakologiczne na zwierzętach wykazały, że sodu walproinian 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

Sodu walproinian
Biodostępność walproinianów po podaniu doustnym jest bliska 100%.
Objętość dystrybucji jest w zasadzie odniesiona do krwi i płynów zewnątrzkomórkowych.
Stężenie kwasu walproinowego w płynie mózgowo-rdzeniowym jest bardzo zbliżone do stężenia frakcji wolnej leku w osoczu.
Przenikanie przez łożysko - patrz punkt 4.6. Walproinian przenika przez barierę łożyskową zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. 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.
Stosowanie sodu walproinianu 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;
- zmniejszonym 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.

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 uszkodzenie 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.

<u>Szkodliwy wpływ na rozrodczość</u>
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

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 25ºC 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) (303 mg produktu, co odpowiada 100 mg sodu walproinianu).

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

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

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

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

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 papkowatego 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 wchłanianie w przewodzie pokarmowym; są one wydalane z kałem po całkowitym uwolnieniu substancji czynnych.

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 Chronosphere 100: pozwolenie nr 11950
Depakine Chronosphere 250: pozwolenie nr 11949
Depakine Chronosphere 500: pozwolenie nr 11948
Depakine Chronosphere 750: pozwolenie nr 11947
Depakine Chronosphere 1000: pozwolenie nr 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

08/2026