

Charakterystyka Produktu Leczniczego

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DEPAKINE, 400 mg (400 mg/4 ml), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka z proszkiem zawiera 400 mg *Natrii valproas* (walproinianu sodu).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

- Stany padaczkowe, w których benzodiazepiny podawane dożylnie są nieskuteczne.
- Napady gromadne.
- Leczenie napadów drgawkowych, kiedy doustne leczenie jest okresowo niemożliwe, ze względu na stan świadomości lub niemożność połykania, zwłaszcza jeżeli chory był uprzednio skutecznie leczony doustnie walproinianem sodu. Dotyczy to napadów uogólnionych i częściowych.
- Profilaktycznie w związku z zabiegami neurochirurgicznymi głowy, gdy istnieje możliwość wystąpienia napadu (-ów) padaczkowego (-ych).

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

U pacjentów, którzy dotychczas leczeni byli z powodzeniem doustnym lekiem Depakine, można stosować aktualną dawkę w ciągłym wlewie dożylnym lub wielokrotnym wstrzyknięciu; na przykład, jeśli pacjent przyjmował 25 mg/kg mc. na dobę, można kontynuować leczenie w okresie 2-3 dni w postaci ciągłego wlewu z szybkością 1 mg/kg mc./godz. Dawka i okres podawania są od siebie zależne.

Pozostałym pacjentom lek można podać początkowo w powolnym wstrzyknięciu dożylnym (ponad 3 minuty), zwykle 15 mg/kg mc., a następnie kontynuować jako wlew dożylny z szybkością zazwyczaj 1 do 2 mg/kg mc./godz., dostosowując ją do odpowiedzi klinicznej. Badania wykazują, że wyniki nie są zależne od płci, czasu trwania iniekcji, stosowania uprzednio innego leku przeciwpadaczkowego czy poprzednio stosowanej dawki kwasu walproinowego w granicach 5,3 - 28 mg/kg mc./dobę.

Uwagi ogólne

Dobową dawkę ustala się w zależności od wieku i masy ciała, niemniej wrażliwość osobnicza powinna być brana pod uwagę.

Optymalną dawkę określa się na podstawie klinicznej odpowiedzi na leczenie; oznaczanie stężenia kwasu walproinowego w surowicy należy traktować jako element dodatkowy monitorowania, konieczny jedynie wówczas, gdy kontrola kliniczna napadów jest

niedostateczna lub wystąpiły działania niepożądane. Średnie skuteczne stężenie wynosi zwykle 50 - 120 mg/litr (375 - 840 μ mol/l).

Aby przygotować roztwór, należy wstrzyknąć załączony rozpuszczalnik, odczekać do chwili rozpuszczenia i pobrać właściwą dawkę.

Stężenie przygotowanego roztworu wynosi 95 mg/ml, co wynika ze zwiększenia objętości rozpuszczalnika przez walproinian sodu.

Przygotowanie dożylniej postaci leku Depakine powinno nastąpić bezpośrednio przed użyciem, zaś roztwór ten powinien być zużyty w ciągu 24 godzin.

Roztwór do wlewu dożylnego może być podawany z pojemnika z polichlorku winylu, polietylenu lub szkła.

Produkt Depakine może być podany dożylnie poprzez bezpośrednie powolne wstrzyknięcie dożylnie albo w postaci wlewu ciągłego. Jeśli jednocześnie stosowane są inne leki, produkt Depakine należy podawać przez oddzielny cewnik.

Stwierdzono zgodność fizykochemiczną z następującymi roztworami:

- roztworem fizjologicznym chlorku sodu: 0,9 g w 100 ml
 - glukozą: 5 g w 100 ml
 - glukozą: 10 g w 100 ml
 - glukozą: 20 g w 100 ml
 - glukozą: 30 g w 100 ml
 - glukozą: 2,55 g + NaCl: 0,45 g w 100 ml
 - dwuwęglanem sodu: 0,14 g w 100 ml
 - trometamolem (THAM): 3,66 g + NaCl: 0,172 g w 100 ml
- przy ilości 400 mg dożylniej postaci Depakine w 500 ml każdego powyższego roztworu (z wyjątkiem trometamolu: 250 ml).

Wówczas, gdy staje się to możliwe, leczenie powinno być kontynuowane preparatem doustnym w ogólnie zalecanych dawkach.

4.3. Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na walproinian sodu lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu.
- Ostre i przewlekłe zapalenie wątroby.
- Stosowanie u pacjenta z przebyłym ciężkim zapaleniem wątroby, zwłaszcza polekowym lub u pacjenta z wywiadem rodzinnym świadczącym o ciężkim zapaleniu wątroby.
- Porfiria.
- Jednoczesne stosowanie z meflochiną.

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 (schorzenia wątroby lub encefalopatia - patrz punkt 4.8.) lub przedawkowania.

Specjalne ostrzeżenia

Zaburzenia czynności wątroby

W rzadkich przypadkach zgłaszano występowanie znacznego 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) metaboliczną 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 podczas pierwszych 6 miesięcy 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.

Wśród rutynowych testów laboratoryjnych największe znaczenie mają testy, które odnoszą się do syntezy białek, a zwłaszcza PT (czasu protrombinowego). W przypadku 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 *Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania*), lekarz powinien przerwać leczenie walproinianem sodu (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 kończącego 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 zejścia śmiertelnego.

Kobiety w wieku rozrodczym

Walproinian nie powinien być stosowany u kobiet z padaczką planujących ciążę, poza przypadkami w których inne leczenie jest nieskuteczne lub nie jest tolerowane. Należy rozważyć korzyści z zastosowania leku w stosunku do ryzyka przed pierwszym przepisaniem

leku lub kiedy kobieta leczona walproinianem planuje ciążę. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia.

Myśli i zachowania samobójcze

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w poszczególnych 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 walproinianu sodu.

W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

Karbapenemy

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania walproinianu i karbapenemów.

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 walproinianu sodu w monoterapii poprzedzonej oceną jego terapeutycznej korzyści w porównaniu do ryzyka uszkodzenia wątroby lub zapalenia trzustki (patrz: *Specjalne ostrzeżenia*).

Należy unikać jednoczesnego stosowania salicylanów u dzieci poniżej 3 lat z powodu ryzyka toksycznego działania na wątrobę.

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 krwi i do konieczności zmniejszenia dawki leku.

Rzadko zgłaszano występowanie zapalenia trzustki, dlatego w przypadku ostrych bólów brzucha, również przed zabiegiem chirurgicznym, zaleca się oznaczenie aktywności enzymów

trzustkowych. W przypadku wystąpienia zapalenia trzustki leczenie walproinianem sodu należy przerwać.

Walproinianu sodu 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 walproinianem sodu wykonać metaboliczne badania, zwłaszcza stężenie amoniaku we krwi na czczo i po posiłku.

Walproinian sodu 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 potencjalnego ryzyka jego szkodliwego działania.

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

Kobiety w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.6)

Należy przygotować odpowiednie poradnictwo, dostępne dla wszystkich kobiet w wieku rozrodczym chorujących na padaczkę odnośnie ryzyka związanego z ciążą.

Nie zaleca się picia alkoholu podczas leczenia walproinianem.

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 wzmacniać 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 krwi.

Fenobarbital

Walproinian zwiększa stężenie fenobarbitalu w osoczu krwi 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 krwi.

Prymidon

Walproinian stosowany jednocześnie z prymidonem powoduje zwiększenie jego stężenia w osoczu krwi 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 krwi. 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 krwi, należy szczególną uwagę zwrócić na poziom frakcji wolnej.

Karbamazepina

Zgłaszano toksyczne działanie podczas jednoczesnego stosowania walproinianu sodu 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

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

Zydowudyna

Walproinian może powodować zwiększenie stężenia zydowudyny w osoczu krwi, co może prowadzić do nasilenia jej toksyczności.

Felbamat

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

Wpływ innych leków na walproinian

Leki przeciwpadaczkowe

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

Felbamat

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

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

Środki przeciwzakrzepowe zależne od witaminy K

Należy dokładnie monitorować czas protrombinowy w przypadku jednoczesnego stosowania walproinianu i środków przeciwzakrzepowych zależnych od witaminy K.

Cymetydyna, erytromycyna

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

Antybiotyki typu karbapenemu (panipenem, meropenem, imipenem)

Leki te mogą powodować zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego we krwi (od 60% do 100% w ciągu dwóch dni), czasami związane z występowaniem drgawek. W przypadku konieczności podania tych antybiotyków należy monitorować stężenie kwasu walproinowego we krwi.

Ryfampicyna

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

Inne interakcje

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

Walproinian nie pobudza układu enzymów wątrobowych, a w związku z tym nie wpływa na skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych.

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produktu nie należy stosować w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne (tj. w przypadku, gdy inne sposoby leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane). Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia.

Ciąża

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety z padaczką, przed zastosowaniem kwasu walproinowego (niezależnie od postaci farmaceutycznej), które mogą zajść w ciążę podczas stosowania leku, powinny otrzymać specjalistyczną poradę. Z powodu potencjalnego ryzyka dla płodu, należy rozważyć korzyści z zastosowania leku w stosunku do ryzyka. W przypadku, gdy leczenie kwasem walproinowym jest konieczne, należy przedsięwziąć środki ostrożności w celu minimalizowania potencjalnego teratogennego ryzyka (patrz poniżej punkt 4.6.1 W świetle powyższych danych).

Na podstawie doświadczeń u ciężarnych kobiet z padaczką, ryzyko związane ze stosowaniem walproinianu sodu podczas ciąży opisano poniżej:

Ryzyko związane z padaczką i lekami przeciwpadaczkowymi

Wykazano, że u kobiet chorujących na padaczkę i stosujących leki przeciwpadaczkowe w czasie ciąży, wady rozwojowe u potomstwa występują 2-3 razy częściej niż w populacji ogólnej (około 3%). Zwiększenie liczby dzieci z wadami rozwojowymi obserwowano

podczas leczenia kilkoma lekami. Najczęściej obserwowanymi wadami rozwojowymi są rozszczep wargi i wady sercowo-naczyniowe.

Bardzo rzadko zgłaszano opóźnienie rozwoju u dzieci matek chorych na padaczkę. Nie jest możliwe do odróżnienia, czy jest to spowodowane czynnikami genetycznymi, socjalnymi, środowiskowymi, chorobą matki czy leczeniem przeciwpadaczkowym.

Pomimo tego potencjalnego ryzyka nie należy nagle przerywać leczenia przeciwpadaczkowego. Nagłe przerwanie leczenia może powodować nasilenie napadów padaczkowych u matki, które mogą mieć poważne konsekwencje zarówno dla matki i dla płodu.

Ryzyko związane z walproinianem sodu

Badania doświadczalne na zwierzętach wykazały działanie teratogenne u myszy, szczurów i królików.

U ludzi: U potomstwa matek z padaczką leczonych walproinianem zgłaszano zwiększenie częstości występowania mniejszych i większych wad rozwojowych, w tym wad cewy nerwowej, wad twarzoczaszki, kończyn, wad wrodzonych układu sercowo-naczyniowego i wad mnogich dotyczących różnych układów ciała.

Są dane sugerujące związek między ekspozycją na kwas walproinowy *in utero* i ryzykiem wystąpienia opóźnienia rozwoju (często skojarzonego z nieprawidłowościami budowy twarzoczaszki), zwłaszcza werbalnego IQ.

Zgłaszano przypadki występowania autyzmu u dzieci, których matki leczone były walproinianem sodu w czasie ciąży.

W świetle powyższych danych

Jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, stanowi to sposobność do ponownego rozważenia wskazań do leczenia przeciwpadaczkowego. Należy również rozważyć podanie kobiecie przed zajściem w ciążę kwasu foliowego w odpowiedniej dawce (5 mg na dobę), ponieważ kwas foliowy może minimalizować ryzyko wad cewy nerwowej.

Stosowanie walproinianu sodu zarówno w monoterapii jak i politerapii jest związane z występowaniem wad rozwojowych u płodu. Dostępne dane wykazują, że politerapia z zastosowaniem walproinianu sodu jest związana z większym ryzykiem występowania wad niż monoterapia.

Zalecana jest monoterapia, właściwe jest podawanie minimalnej skutecznej dawki dobowej. Podawanie leku w kilku podzielonych dawkach w ciągu doby i stosowanie postaci o przedłużonym uwalnianiu jest bardziej korzystne.

Nie należy przerywać u ciężarnej kobiety skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego walproinianem sodu.

Powinno rozpocząć się prenatalne monitorowanie płodu w specjalistycznym ośrodku w celu ewentualnego wczesnego rozpoznania wad cewy nerwowej lub innych wad rozwojowych.

Ryzyko dla noworodka

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie zespołu krwotocznego u noworodków matek, które stosowały walproinian sodu podczas ciąży. Zespół krwotoczny był związany z hipofibrynogenią; zgłaszano również występowanie afibrynogenemii, która może spowodować zejście śmiertelne. Hipofibrynogenemia jest spowodowana zmniejszeniem aktywności czynników krzepnięcia. Jednakże, zespół krwotoczny musi być różnicowany ze zmniejszeniem aktywności czynników witaminy K indukowanym przez fenobarbital i leki indukujące enzymy wątrobowe.

Zaraz po urodzeniu należy oznaczyć u noworodka liczbę płytek krwi, stężenie fibrynogenu, testy krzepnięcia i czynniki krzepnięcia.

Zgłaszano przypadki hipoglikemii u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w czasie trzeciego trymestru ciąży.

Karmienie piersią

Walproinian przenika w niewielkim stopniu do mleka, osiągając stężenia rzędu 1-10% stężenia w surowicy matki. Dotychczas, u dzieci karmionych piersią przez matki stosujące pochodne kwasu walproinowego, nie zaobserwowano działań niepożądanych. Należy rozważyć, czy kobieta może karmić piersią, wzięwszy pod uwagę wszystkie znane fakty.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kierowcy i operatorzy maszyn powinni być ostrzeżeni o możliwości wystąpienia senności, zwłaszcza w przypadku stosowania kilku leków przeciwdrgawkowych lub w przypadku 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 ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia wrodzone i choroby rodzinne/genetyczne (patrz punkt 4.6).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Rzadko: uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia żołądka i jelit

Nudności, bóle żołądka, biegunka często występują u niektórych pacjentów na początku leczenia; przemijają zwykle po kilku dniach bez konieczności przerywania leczenia.

Kilka minut po podaniu dożylnym produktu Depakine mogą wystąpić nudności, które samoistnie ustępują po kilku minutach.

Bardzo rzadko: zapalenie trzustki, czasami kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia metabolizmu

Bardzo rzadko: hiponatremia.

Zespół niedostosowanego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH ang. Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH).

Zaburzenia układu nerwowego

Niezbyt często: ataksja.

Uspokojenie, zaburzenia pozapiramidowe, które mogą być nieprzemijające, włączając przemijające objawy parkinsonizmu.

Bardzo rzadko: przemijające ośpienie, związane z przemijającą atrofią (zanikiem) mózgu.

Splątanie; opisywano kilka przypadków osłupienia (stupor) lub letargu, czasami powodującego przejściową śpiączkę (encefalopatia), zarówno izolowane, jak i skojarzone z nawrotem napadów podczas leczenia walproinianem sodu, które zmniejszały się po odstawieniu leku lub zmniejszeniu dawki leku. Takie stany najczęściej występują u pacjentów otrzymujących kilka leków przeciwpadaczkowych (zwłaszcza fenobarbital lub topiramat) lub po nagłym zwiększeniu dawkowania walproinianu sodu.

Przemijające i (lub) zależne od dawki leku posturalne drżenia mięśniowe i senność.

Mogą często wystąpić przypadki izolowanego i umiarkowanego zwiększenia stężenia amoniaku we krwi bez zmian w laboratoryjnych testach czynności wątroby, co nie wymaga przerwania leczenia. Zgłaszano również przypadki zwiększonego stężenia amoniaku we krwi i wystąpienia objawów neurologicznych, które wymagają dodatkowych badań (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: przypadki niedokrwistości, leukopenii lub pancytopenii.

Częste występowanie trombocytopenii.

Niewydolność szpiku kostnego, w tym aplazja dotycząca krwinek czerwonych.

Agranulocytoza.

Zgłaszano przypadki izolowanego zmniejszenia stężenia fibrynogenu i wydłużeniu czasu krwawienia, na ogół bez objawów klinicznych i podczas stosowania dużej dawki leku (walproinian sodu wykazuje hamujący wpływ na drugą fazę agregacji płytek krwi) (patrz punkt 4.6).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo rzadko: martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy.

Podczas stosowania walproinianu mogą wystąpić reakcje skórne, takie jak wysypka.

Często zgłaszano przemijające i (lub) zależne od dawki leku wypadanie włosów.

Zaburzenia układu rozrodczego

Brak miesiączki i nieregularne cykle miesiączkowe.

Niepłodność męska

Zaburzenia naczyniowe

Zapalenie naczyń.

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko: osłabienie słuchu, zarówno przemijające i nieprzemijające; jakkolwiek związek przyczynowo-skutkowy nie został ustalony.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: mimowolne oddawanie moczu.

Istnieją pojedyncze zgłoszenia o przemijającym zespole Fanconiego podczas leczenia walproinianem sodu; mechanizm powstania tego zaburzenia nie jest znany.

Zaburzenia układu immunologicznego

Obrzęk naczynioruchowy, zespół ciężkiej nadwrażliwości obejmujący w szczególności wysypkę polekową z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), reakcje alergiczne.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Bardzo rzadko: obwodowe obrzęki o umiarkowanym nasileniu.

Zwiększenie masy ciała. Pacjentki z zespołem policystycznych jajników są w grupie ryzyka i należy je dokładnie obserwować (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia psychiczne

Splątanie.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Istnieją doniesienia o zmniejszeniu gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozie oraz o złamaniach u pacjentów stosujących Depakine w długoterminowej terapii. Mechanizm działania Depakine wpływający na metabolizm kostny nie został ustalony.

4.9. Przedawkowanie

Kliniczne objawy ciężkiego przedawkowania to: śpiączka, zmniejszenie napięcia mięśniowego, hiporefleksja, zwężenie źrenic i zaburzenia oddychania; może również wystąpić kwasica metaboliczna. Pojawiać się mogą również inne objawy, opisywano m.in. napady drgawkowe w przypadku bardzo dużych stężeń leku w osoczu krwi.

Opisywano przypadki zwiększenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego związanego z obrzękiem mózgu.

Leczenie szpitalne w przypadku zatrucia powinno obejmować: stałe nadzorowanie czynności układu krążenia i oddychania. W najcięższych przypadkach konieczna może się okazać hemodializa lub hemoperfuzja. W pojedynczych przypadkach skuteczne było zastosowanie naloksonu.

Rokowanie w zatruciu pochodnymi kwasu walproinowego jest z reguły korzystne, choć po szczególnie ciężkich zatruciach opisywano zejścia śmiertelne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

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

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Walproinian sodu 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:

- 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 stężenia leku w surowicy, niezbędne do uzyskania skuteczności terapeutycznej, wynosi 40-50 mg/l, w szerokim zakresie między 40 a 100 mg/l. W przypadku utrzymywania się stężenia leku powyżej 200 mg/l należy zredukować dawkę leku.
- stężenia leku w stanie stacjonarnym w surowicy krwi 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;
- 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.

5.3. Dane przedkliniczne dotyczące bezpieczeństwa

Brak dodatkowych danych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Skład rozpuszczalnika:

woda do wstrzykiwań 4 ml

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Patrz punkt 4.2.

6.3. Okres trwałości

5 lat

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Lek przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Roztwór w temperaturze 25°C, zużyć w ciągu 24 godzin.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolki z bezbarwnego szkła typu I zamknięte gumowym korkiem z aluminiową osłonką i dodatkową plastikową nakładką oraz ampułki z bezbarwnego szkła typu I w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawiera 4 fiołki z proszkiem i 4 ampułki z rozpuszczalnikiem 4 ml.

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-Aventis France
1-13 boulevard Romain Rolland
75 014 Paryż
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: R/7170

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

9 czerwca 1997, 25 lipca 2002, 27 czerwca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO