

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

DEPAKINE CHRONOSPHERE 100, 66,66 mg + 29,03 mg, granulaty o przedłużonym uwalnianiu

DEPAKINE CHRONOSPHERE 250, 166,76 mg + 72,61 mg, granulaty o przedłużonym uwalnianiu

DEPAKINE CHRONOSPHERE 500, 333,30 mg + 145,14 mg, granulaty o przedłużonym uwalnianiu

DEPAKINE CHRONOSPHERE 750, 500,06 mg + 217,75 mg, granulaty o przedłużonym uwalnianiu

DEPAKINE CHRONOSPHERE 1000, 666,60 mg + 290,27 mg, granulaty o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

*Natrii valproas + Acidum valproicum*

#### **Depakine Chronosphere 100**

Jedna 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 walproinianu sodu.

Substancje pomocnicze patrz punkt 6.1.

#### **Depakine Chronosphere 250**

Jedna 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 walproinianu sodu.

Substancje pomocnicze patrz punkt 6.1.

#### **Depakine Chronosphere 500**

Jedna 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 walproinianu sodu.

Substancje pomocnicze patrz punkt 6.1.

#### **Depakine Chronosphere 750**

Jedna 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 walproinianu sodu.

Substancje pomocnicze patrz punkt 6.1.

#### **Depakine Chronosphere 1000**

Jedna 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 walproinianu sodu.

Substancje pomocnicze patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Granulat o przedłużonym uwalnianiu

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

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1. Wskazania do stosowania

Padaczka,

napady uogólnione:

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

napady częściowe:

- napady proste lub złożone
- napady wtórnie uogólnione

zespoły specyficzne (Westa, Lennox – Gastaut)

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

### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

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

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

Rozpoczynanie leczenia produktem Depakine Chronosphere w padaczcze:

- U pacjentów nie przyjmujących innych leków przeciwpadaczkowych, dawkę leku należy zwiększać co 2 lub 3 dni w celu uzyskania optymalnej dawki w ciągu tygodnia.

- U pacjentów otrzymujących inne leki przeciwpadaczkowe, leczenie produktem Depakine Chronosphere należy wprowadzać stopniowo, osiągając optymalną dawkę leku w ciągu 2 tygodni, a następnie należy zmniejszać dawki innych leków przeciwpadaczkowych aż do zakończenia ich stosowania.

- Jeżeli zachodzi konieczność jednoczesnego stosowania innych leków przeciwpadaczkowych, to należy wprowadzać je stopniowo (patrz: punkt 4.5).

### Dawkowanie

Początkowa dawka dobową wynosi zwykle 5 do 15 mg/kg mc.; następnie należy ją stopniowo zwiększać aż do osiągnięcia dawki optymalnej (patrz: 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 dobową wynosi 750 mg. Ponadto w badaniach klinicznych uzyskano zadowalający profil bezpieczeństwa po zastosowaniu dawki początkowej wynoszącej 20 mg walproinianu /kg masy ciała. Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu można podawać raz lub dwa razy dziennie. Dawkę należy zwiększać tak szybko, jak to możliwe, do uzyskania najniższego stężenia terapeutycznego zapewniającego pożądany efekt kliniczny. Aby ustalić najniższą skuteczną dawkę dla konkretnego pacjenta, dawkę dobową należy dostosować do odpowiedzi klinicznej.

Średnia dawka dobową wynosi zazwyczaj od 1000 do 2000 mg walproinianu. Pacjenci otrzymujący dawki dobowe przekraczające 45 mg/kg masy ciała powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją.

Kontynuacja leczenia epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej powinna być dostosowywana indywidualnie tak, aby pacjent przyjmował najniższą skuteczną dawkę.

#### *Dzieci i młodzież:*

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

### 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 lub gorącymi pokarmami lub 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 szklanek 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.

### 4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na walproinian sodu lub którykolwiek składnik 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.

### 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Specjalne ostrzeżenia

##### Zaburzenia czynności wątroby

##### Pacjenci wymagający szczególnego monitorowania:

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, kończącego się niekiedy zgonem.

Z doświadczeń ze stosowania leku w padaczce wynika, że najbardziej narażone na ryzyko wystąpienia tych zaburzeń są dzieci poniżej 3 lat, u których jest stosowane leczenie skojarzone padaczki, z padaczką o ciężkim przebiegu, zwłaszcza z organicznym uszkodzeniem mózgu, upośledzeniem umysłowym i (lub) wrodzonymi chorobami metabolicznymi lub degeneracyjnymi.

Liczba przypadków niewydolności wątroby u dzieci powyżej 3 lat ulega wyraźnie zredukowaniu i wraz z wiekiem zmniejsza się.

Najczęściej uszkodzenie wątroby rozwija się w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia.

##### Objawy sugerujące rozwój uszkodzenia wątroby.

Wczesne rozpoznanie opiera się głównie na obserwacji objawów klinicznych.

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

1. Niespecyficzne objawy ogólne, z reguły pojawiające się nagle, jak: uczucie zmęczenia, jadłowstręt, senność, czasami skojarzone z nawracającymi wymiotami i bólami brzucha.
2. Nawroty napadów padaczkowych u pacjentów z padaczką.

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

##### Postępowanie diagnostyczne:

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

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

##### Zapalenie trzustki

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki ciężkiego zapalenia trzustki kończącego się niekiedy zgonem.

Najbardziej narażone na wystąpienie tego schorzenia są małe dzieci. Ryzyko zmniejsza się wraz z wiekiem dziecka. Czynniki ryzyka to: ciężka padaczka, uszkodzenie mózgu lub skojarzona terapia padaczki.

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

### 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 różnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości, że zwiększone ryzyko występuje także podczas stosowania walproinianu sodu. W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

### Karbapenemy

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania walproinianu i karbapenemów.

## **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 Specjalne ostrzeżenia). Zaleca się unikać jednoczesnego podawania kwasu acetylosalicylowego, ze względu na ryzyko toksycznego działania na wątrobę.

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

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

Chociaż podczas stosowania produktu Depakine Chronosphere bardzo rzadko zgłaszano występowanie zaburzeń immunologicznych, szczególnie u pacjentów z układowym toczeniem rumieniowatym należy rozważyć korzyści z zastosowania leku w stosunku do potencjalnego 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 przypadku rozpoznania zapalenia trzustki leczenie walproinianem sodu należy przerwać.

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

Należy dokładnie monitorować pacjentów z wcześniejszym uszkodzeniem szpiku kostnego.

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

Kobiety w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.6).

Należy przygotować odpowiednie poradnictwo, dostępne dla wszystkich kobiet w wieku rozrodczym, leczonych walproinianem, 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 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 krwi.

###### -Fenobarbital

Walproinian może powodować zwiększenie stężenia fenobarbitalu w osoczu krwi (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 krwi.

###### -Prymidon

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

###### -Karbamazepina

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

#### -Lamotrygina

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

#### -Zydowudyna

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

#### -Felbamat

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

### **Wpływ innych leków na walproinian sodu**

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.

Natomiast jednoczesne stosowanie felbamaty 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 może powodować przyspieszenie metabolizmu kwasu walproinowego i wystąpienie drgawek. Podczas skojarzonego leczenia mogą wystąpić napady padaczkowe.

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

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

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

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 przypadku jednoczesnego stosowania tych antybiotyków z walproinianem zaleca się dokładne monitorowanie stężenia 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 środków antykoncepcyjnych.

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 spożywanie jedzenia nie wpływa znacząco na biodostępność walproinianu sodu podawanego w postaci produktu Depakine Chronosphere.

#### **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, 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 ryzyka teratogenności (patrz poniżej pkt 4.6.1. W świetle powyższych danych).

U pacjentek z chorobą afektywną dwubiegunową, które planują ciążę, powinno się rozważyć zaprzestanie leczenia walproinianem.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny być poinformowane przed rozpoczęciem leczenia o potrzebie planowania i monitorowania ciąży. Leczenie kobiety chorującej na padaczkę produktem Depakine Chronosphere nie może zostać przerwane podczas ciąży bez uprzedniej zgody lekarza, ponieważ nagłe odstawienie leku lub niekontrolowane zmniejszenie dawki może prowadzić do wystąpienia napadów padaczkowych u matki, które mogą wyrządzić szkody zarówno u matki jak i u płodu.

Ryzyko związane ze stosowaniem walproinianu podczas ciąży zostało opisane poniżej na podstawie doświadczeń u kobiet w ciąży leczonych z powodu padaczki.

##### Ryzyko związane z padaczką i stosowaniem leków przeciwpadaczkowych

Wykazano, że wady wrodzone u potomstwa kobiet chorujących na padaczkę i stosujących leki przeciwpadaczkowe w czasie ciąży, 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 ma możliwości odróżnienia, czy jest to spowodowane czynnikami genetycznymi, socjalnymi, środowiskowymi, chorobą matki czy leczeniem przeciwpadaczkowym. Pomimo tego potencjalnego ryzyka nie należy nagle przerywać leczenia przeciwpadaczkowego, ponieważ może to prowadzić do nasilenia napadów padaczkowych u ciężarnej, co może mieć poważne konsekwencje zarówno dla matki jak i płodu.



#### Ryzyko związane ze stosowaniem walproinianów

Zgłaszano przypadki zaburzeń budowy twarzoczaszki, wad dotyczących układu sercowo - naczyniowego. Obserwowano kilka przypadków mnogich wad rozwojowych, zwłaszcza dotyczących kończyn. Częstość występowania tych wad nie została jednoznacznie ustalona. Walproinian sodu przede wszystkim może powodować wady cewy nerwowej tj. przepuklinę oponowo-rdzeniową, rozszczep kręgosłupa. Częstość występowania tych wad oszacowano na 1-2%.

Niektóre dane sugerują związek pomiędzy stosowaniem kwasu walproinowego w ciąży i ryzykiem opóźnienia rozwoju u dzieci (często związanego z zaburzeniami budowy twarzoczaszki), szczególnie dotyczącego inteligencji werbalnej.

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

#### W świetle powyższych danych

Jeśli pacjentka leczona z powodu padaczki planuje zajście w ciążę, należy ponownie rozpatrzyć wskazania do stosowania leczenia przeciwpadaczkowego.

Należy rozważyć podanie pacjentce kwasu foliowego (5 mg na dobę) jeszcze przed zajściem w ciążę, gdyż może to zmniejszać ryzyko wystąpienia 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.

Zaleca się stosowanie monoterapii; należy podawać minimalne skuteczne dawki dobowe. Zalecane jest podawanie dawki dobowej w kilku podzielonych porcjach i stosowanie walproinianu w postaci o przedłużonym uwalnianiu.

Podczas ciąży nie należy przerywać skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego kwasem walproinowym. Kobiety powinny być objęte badaniami prenatalnymi w celu jak najwcześniejszego wykrycia wad płodu, w tym wad cewy nerwowej.

#### Ryzyko dla noworodka

Bardzo rzadko zgłaszano występowanie zespołu krwotocznego u noworodków, których matki leczone były walproinianem sodu w czasie ciąży. Wystąpienie zespołu krwotocznego spowodowane jest hipofibrynogenią; zgłaszano również przypadki afibrynogenemii, która może powodować zgon.

Hipofibrynogenemia jest prawdopodobnie związana z niedoborem czynników krzepnięcia. Jednakże ten zespół musi być różnicowany z niedoborem czynników zależnych od witaminy K wywołanym przez fenobarbital i inne leki indukujące enzymy wątrobowe.

U noworodka należy oznaczyć liczbę płytek krwi, stężenie fibrynogenu w osoczu, czas krzepnięcia i czynniki krzepnięcia.

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

#### **Karmienie piersią**

Kwas walproinowy przenika w niewielkim stopniu do mleka, osiągając stężenia rzędu 1% do 10% stężenia w surowicy matki. Dotychczas, u dzieci karmionych piersią przez matki stosujące walproinian, nie zaobserwowano działań niepożądanych.

#### **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 przeciwpadaczkowych lub skojarzonego leczenia z benzodiazepinami.

#### **4.8. Działania niepożądane**

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

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

*Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

Rzadko: uszkodzenie wątroby (patrz punkt Specjalne ostrzeżenia).

*Zaburzenia żołądka i jelit*

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

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

*Zaburzenia układu nerwowego*

Niezbyt często: ataksja.

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

Bardzo rzadko: przemijające otępienie, związane z przemijającą atrofią mózgu.

Spłątanie; opisywano kilka przypadków stanu osłupienia lub letargu czasami prowadzącego do przemijającej śpiączki (encefalopatii) podczas leczenia walproinianem sodu; objawy te były izolowane lub związane ze zwiększeniem występowania napadów drgawkowych podczas terapii i ustępowały po przerwaniu leczenia lub zmniejszeniu dawki walproinianu. Występowanie takich działań niepożądanych zgłaszano najczęściej podczas skojarzonej terapii (zwłaszcza z fenobarbitem lub topiramatem) lub po nagłym zwiększeniu dawki walproinianu.

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

Może wystąpić izolowane i umiarkowane zwiększenie stężenia amoniaku we krwi bez zmian w wynikach laboratoryjnych testów wątrobowych. Stan taki nie wymaga przerwania leczenia. Zgłaszano również zwiększenie stężenia amoniaku we krwi z towarzyszącymi objawami neurologicznymi. W takim przypadku należy rozważyć przeprowadzenie dalszych badań (patrz punkt Środki ostrożności dotyczące stosowania).

*Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Często może wystąpić trombocytopenia (patrz punkt Środki ostrożności dotyczące stosowania).

Rzadko: przypadki niedokrwistości, leukopenii lub pancytopenii.

Niewydolność szpiku kostnego, w tym aplazja dotycząca krwinek czerwonych.

Agranulocytoza.

Zgłaszano izolowane zmniejszenie stężenia fibrynogenu i wydłużenie czasu krwawienia, zwykle bez objawów klinicznych i podczas stosowania dużych dawek walproinianu (walproinian sodu wykazuje hamujące działanie na drugą fazę agregacji płytek), patrz również punkt 4.6.

*Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

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

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

*Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Zatrzymanie miesiączki i nieregularne cykle miesiączkowe

Niepłodność męska

*Zaburzenia metabolizmu*

Bardzo rzadko: hiponatremia.

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

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Zapalenie naczyń.

#### *Zaburzenia ucha i błędnika*

Rzadko: osłabienie słuchu, zarówno przemijające jak i nieprzemijające.

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Bardzo rzadko: mimowolne oddawanie moczu.

Zgłaszano pojedyncze przypadki przemijającego zespołu Fanconiego, choć mechanizm tego zjawiska jest, jak dotąd, nieznany.

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Bardzo rzadko: obrzęk obwodowy o niewielkim nasileniu.

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

#### *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 psychiczne*

Splątanie.

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

Istnieją doniesienia o zmniejszeniu gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozie oraz o złamaniach u pacjentów stosujących Depakine Chronosphere 100, 250, 500, 750, 1000 w długoterminowej terapii.

Mechanizm działania Depakine Chronosphere 100, 250, 500, 750, 1000 wpływający na metabolizm kostny nie został ustalony.

### **4.9. Przedawkowanie**

Kliniczne objawy ciężkiego przedawkowania to zwykle: śpiączka ze zmniejszeniem napięcia mięśniowego, hiporefleksja, zwężenie źrenic, zaburzenia oddychania, kwasica metaboliczna.

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

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.

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

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

W razie znacznego przedawkowania można zastosować hemodializę i hemoperfuzję.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe

Kod ATC: N 03 AG 01

## 5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Walproinian działa na ośrodkowy układ nerwowy.

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

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

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

## 5.2. Właściwości farmakokinetyczne

### Walproinian sodu

Biodostępność walproinianów po podaniu doustnym jest bliska 100%.

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

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

Stan stacjonarny stężenia w osoczu krwi 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.

Walproinian 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 krwi wynosi 8 do 20 godzin. Zazwyczaj jest krótszy u dzieci.

Wydalenie walproinianu odbywa się głównie z moczem po przednim sprzężeniu z kwasem glukuronowym i  $\beta$ -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 krwi zmniejszają się o połowę.

Maksymalne stężenie we krwi występuje po 7 godzinach od podania; okres półtrwania wynosi około 13 do 16 godzin.

Jednoczesne spożywanie pokarmu nie wpływa na parametry farmakokinetyczne leku.

## 5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Parafina stała  
dibehenian glicerolu  
krzemionka koloidalna uwodniona

## **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Leku nie wolno podawać z gorącymi posiłkami lub napojami.

## **6.3. Okres ważności**

2 lata

## **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

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

## **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

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

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

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

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

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

Produkt Depakine Chronosphere jest dostępny w opakowaniach po 30 saszetek.

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

Produkt podaje się doustnie.

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

Produktu Depakine Chronosphere nie należy podawać z ciepłymi lub gorącymi pokarmami lub 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 szklanek 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, za wyjątkiem substancji czynnych, nie są wchłaniane w przewodzie pokarmowym; są one wydalone z kałem po całkowitym uwolnieniu substancji czynnych.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU ORAZ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

05.12.2005

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

11/2012