

DEPAKINE CHRONO 300, 200 mg + 87 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu. 1 tabletka zawiera 200 mg walproinianu sodu i 87 mg kwasu walproinowego, co odpowiada łącznie 300 mg sodu walproinianu. **DEPAKINE CHRONO 500**, 333 mg+ 145 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu. 1 tabletka zawiera 333 mg walproinianu sodu i 145 mg kwasu walproinowego, co odpowiada łącznie 500 mg sodu walproinianu. **Wskazania do stosowania:** Padaczka, napady uogólnione: napady miokloniczne, napady toniczno-kloniczne, napady atoniczne, napady nieświadomości; napady częściowe: napady proste lub złożone, napady wtórnie uogólnione, zespół Lennox – 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. **Dawkowanie i sposób podawania:** Zastosowanie postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu pozwala na podawanie produktu Depakine Chrono w jednej dawce dobowej lub 2 dawkach na dobę. Jeśli istnieją wskazania, produkt Depakine Chrono tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu może być stosowany u dzieci o masie ciała powyżej 17 kg, pod warunkiem możliwości połknięcia tabletki. Ta postać produktu nie jest odpowiednia dla dzieci poniżej 6 lat (ryzyko zadławienia). Dawka dobową produktu Depakine Chrono powinna być ustalana w zależności od wieku i masy ciała, poza tym zawsze należy brać pod uwagę indywidualną wrażliwość na walproinian. Podstawą ustalenia optymalnej dawki produktu Depakine Chrono powinna być zawsze skuteczność kliniczna. Określenie stężenia leku w surowicy ma znaczenie pomocnicze i powinno być wykonywane w przypadku niedostatecznej kontroli napadów drgawkowych lub podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych. Za stężenia skuteczne walproinianu w surowicy uznaje się 300 - 700 µmol/litr. Zmiana terapii na leczenie postaciami o przedłużonym uwalnianiu (Depakine Chrono). W przypadku zmiany leku w postaci konwencjonalnych tabletek na lek w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, zaleca się (zgodnie z obecnym stanem wiedzy) utrzymanie takiej samej dawki dobowej. Rozpoczynanie leczenia produktami Depakine Chrono w padaczce: W razie rozpoczynania leczenia produktem Depakine Chrono jako jedynym lekiem przeciwpadaczkowym, dawkę należy zwiększać co 2-3 dni tak, aby po tygodniu osiągnąć średnią zalecaną dawkę. W razie wprowadzania produktu Depakine Chrono u pacjentów już leczonych innymi lekami przeciwpadaczkowymi, należy stopniowo zwiększać dawkę produktu Depakine Chrono, aż do osiągnięcia średniej zalecanej dawki w ciągu 2 tygodni. Następnie należy zmniejszyć dawkę pozostałych leków w stopniu zapewniającym optymalną kontrolę napadów drgawkowych lub ewentualnie zaprzestać ich stosowania. W razie konieczności dołączenia do terapii innych leków przeciwdrgawkowych, należy wprowadzać je stopniowo. Początkowa dawka dobową wynosi zwykle 5 do 15 mg/kg masy ciała i powinna być zwiększana stopniowo co 2-3 dni po 5 mg/kg masy ciała do osiągnięcia dawki optymalnej (patrz: Rozpoczynanie leczenia produktami Depakine Chrono). Zwykle dawka dobową wynosi 20 do 30 mg/kg masy ciała podawana w jednej lub w dwóch dawkach podzielonych. W razie konieczności dawka dobową może być nawet większa niż 50 mg/kg masy ciała pod warunkiem prowadzenia ścisłej kontroli klinicznej stanu pacjenta. Dzieci powyżej 17 kg masy ciała Przeciętna dawka to 30 mg/kg masy ciała na dobę. Dorośli Przeciętna dawka to 20 do 30 mg/kg masy ciała na dobę. Pacjenci w podeszłym wieku Farmakokinetyka leku może zmieniać się w stopniu nie mającym istotnego znaczenia klinicznego. Dawkowanie powinno być uzależnione od wyników terapii (kontrola napadów drgawkowych). Epizody maniakalne w chorobie afektywnej dwubiegunowej: Dorośli: Dawkę dobową powinien ustalić i sprawdzać indywidualnie lekarz prowadzący. Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 750 mg. Ponadto w badaniach klinicznych uzyskano zadowalający profil bezpieczeństwa po zastosowaniu dawki początkowej wynoszącej 20 mg walproinianu /kg masy ciała. Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu można podawać raz lub dwa razy dziennie. Dawkę należy zwiększać tak szybko, jak to możliwe, do uzyskania najniższego stężenia terapeutycznego zapewniającego pożądaną efekt kliniczny. Aby ustalić najniższą skuteczną dawkę dla konkretnego pacjenta, dawkę dobową należy dostosować do odpowiedzi klinicznej. Średnia dawka dobową wynosi zazwyczaj od 1000 do 2000 mg walproinianu. Pacjenci otrzymujący dawki dobowe przekraczające 45 mg/kg masy ciała powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją. Kontynuacja leczenia epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej powinna być dostosowywana indywidualnie tak, aby pacjent przyjmował najniższą skuteczną dawkę. Dzieci i młodzież: Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność Depakine Chrono w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej nie zostały ustalone u pacjentów poniżej 18 lat. Dzieci i młodzież płci żeńskiej, kobiety w wieku rozrodczym: Leczenie walproinianem musi być wprowadzane i nadzorowane przez lekarza specjalizującego się w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej. Walproinianu nie należy stosować u

dzieci płci żeńskiej i kobiet w wieku rozrodczym, chyba że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane. Walproinian jest przepisywany i wydawany zgodnie z warunkami programu zapobiegania ciąży podczas stosowania walproinianu. Podczas regularnych kontroli lekarskich należy każdorazowo starannie rozważyć korzyści i ryzyko prowadzonej terapii. Walproinian najlepiej przepisywać w monoterapii oraz w najniższej skutecznej dawce i, jeśli to możliwe, w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Dawkę dobową należy podzielić na co najmniej dwie dawki pojedyncze. 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. **Przeciwwskazania:** Produkt leczniczy Depakine Chrono jest przeciwwskazany w następujących przypadkach: Nadwrażliwość na walproinian sodu lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu. Ostre i przewlekłe zapalenie wątroby. U pacjentów z przebyłym ciężkim zapaleniem wątroby, zwłaszcza polekowym lub u pacjentów z wywiadem rodzinnym świadczącym o ciężkim zapaleniu wątroby. Porfiria. Jednoczesne stosowanie z meflochiną. U pacjentów z zaburzeniami mitochondrialnymi wywołanymi mutacjami genu jądrowego kodującego enzym mitochondrialny - polimerazę γ (POLG), np. u osób z zespołem Alpersa-Huttenlochera, oraz u dzieci w wieku poniżej dwóch lat z podejrzeniem zaburzeń związanych z POLG. U pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego. Leczenie padaczki: w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia; u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży. Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej: w ciąży; u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży. **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, toksyczności (choroby wątroby lub encefalopatia) lub przedawkowania. Zaburzenia czynności wątroby Rzadko 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 w pierwszych 6 miesiącach leczenia, najczęściej między 2 a 12 tygodniem leczenia i zwłaszcza podczas stosowania kilku leków przeciwpadaczkowych. Objawy Wczesna diagnoza jest głównie oparta na stwierdzonych objawach klinicznych. Lekarz szczególnie powinien wziąć pod uwagę dwa typy objawów, które mogą wystąpić przed żółtaczką, zwłaszcza u pacjentów w grupie ryzyka: niespecyficzne ogólne objawy, zwykle o nagłym początku, takie jak: osłabienie, brak apetytu, senność, czasami z powtarzającymi się wymiotami i bólami brzucha; nawrót napadów padaczkowych, chociaż leczenie jest właściwie prowadzone. Pacjent lub jego rodzina (w przypadku dziecka) powinien być poinformowany, że w razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem. Oprócz przeprowadzenia badania lekarskiego należy sprawdzić laboratoryjne parametry czynności wątroby. Rozpoznanie Przed leczeniem i podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia należy okresowo monitorować czynność wątroby. Wśród rutynowych testów laboratoryjnych największe znaczenie mają testy, które odnoszą się do syntezy białek, a zwłaszcza PT (czasu protrombinowego). W razie stwierdzenia nieprawidłowego czasu protrombinowego, zwłaszcza jeżeli nieprawidłowe są także wyniki innych testów (znaczące zmniejszenie stężenia fibrynogenu i czynników krzepnięcia, zwiększenie stężenia bilirubiny i zwiększenie aktywności aminotransferaz, 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. Czynnikiem ryzyka mogą być: ciężka padaczka, uszkodzenia neurologiczne i stosowanie leków przeciwpadaczkowych. Niewydolność wątroby współistniejąca z zapaleniem trzustki zwiększa ryzyko zgonu. Myśli i zachowania samobójcze U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w różnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na

niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości, że zwiększone ryzyko występuje także podczas stosowania walproinianu sodu. W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza. Karbapenemy Nie zaleca się jednoczesnego stosowania walproinianu i karbapenemów. Pacjenci z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby mitochondrialnej Walproinian może wywoływać lub nasilać objawy kliniczne chorób mitochondrialnych wywołanych mutacjami mitochondrialnego DNA, a także genu jądrowego kodującego POLG. W szczególności częściej zgłaszano wywołane stosowaniem walproinianu - ostrą niewydolność wątroby i zgony związane z zaburzeniami czynności wątroby - u pacjentów z dziedzicznym zespołem neurometabolicznym wywołanym mutacjami genu kodującego mitochondrialną polimerazę γ (POLG), np. z zespołem Alpersa-Huttenlochera. Występowanie zaburzeń związanych z POLG należy podejrzewać u pacjentów, u których w wywiadzie rodzinnym lub obecnie stwierdzono objawy tych zaburzeń, w tym m.in. . niewyjaśnioną encefalopatię, lekooporną padaczkę (ogniskową, miokloniczną), stan padaczkowy, opóźnienia w rozwoju, regresję czynności psychoruchowych, neuropatię aksonalna czuciowo-ruchową, miopatię, ataksję mózdkową, oftalmoplegię lub powikłaną migrenę z aurą w okolicy potylicznej. Badania mutacji POLG należy prowadzić zgodnie z obowiązującą obecnie praktyką kliniczną dotyczącą oceny diagnostycznej tego typu zaburzeń. 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. Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia należy wykonywać laboratoryjne testy czynności wątroby, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka. 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. 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. U dzieci przed jednoczesnym podaniem salicylanów należy rozważyć ryzyko toksycznego działania na wątrobę i ryzyko wystąpienia krwawienia. U pacjentów z niewydolnością nerek może dojść do zwiększenia stężenia frakcji wolnej kwasu walproinowego w surowicy i do konieczności zmniejszenia dawki leku. Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki, dlatego w przypadku ostrych bólów brzucha, również przed zabiegiem chirurgicznym, zaleca się oznaczenie aktywności enzymów trzustkowych. Jeśli wystąpi zapalenie trzustki, leczenie walproinianem sodu należy przerwać. Walproinian 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 toczeniem rumieniowatym należy rozważyć korzyści z zastosowania leku w stosunku do 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 jego minimalizowania. Pacjentów z niedoborem palmitoilotransferazy karnitynowej II należy poinformować o zwiększonym ryzyku wystąpienia rabdomiolizy podczas stosowania

walproinianu. Nie zaleca się picia alkoholu podczas leczenia walproinianem. Walproinian sodu jest wydalany głównie przez nerki, częściowo w formie ciał ketonowych, dlatego u pacjentów chorych na cukrzycę badanie na obecność ciał ketonowych może dawać wynik fałszywie dodatni.

Program zapobiegania ciąży. Walproinian wykazuje wysoki potencjał teratogeny. U dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym istnieje duże ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych i zaburzeń neurorozwojowych. Depakine Chrono jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach: Leczenie padaczki: w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia; u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży. Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej: w ciąży; u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży. Warunki programu zapobiegania ciąży: Lekarz przepisujący musi zapewnić, że: w każdym przypadku oceniono indywidualne okoliczności, przedyskutowano je z pacjentką, aby zagwarantować jej zaangażowanie, omówiono możliwości terapeutyczne i upewniono się, że pacjentka zrozumiała ryzyko oraz poznała środki potrzebne do minimalizacji tego ryzyka; u każdej pacjentki oceniono możliwość zajścia w ciążę; pacjentka zrozumiała i potwierdziła znajomość ryzyka wrodzonych wad rozwojowych oraz zaburzeń neurorozwojowych, w tym skalę tych zagrożeń u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym; pacjentka rozumie potrzebę przeprowadzenia testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia oraz, jeśli istnieje taka potrzeba, również podczas leczenia; pacjentka została poinstruowana odnośnie antykoncepcji, a także jest w stanie przestrzegać stosowania skutecznej antykoncepcji (dalsze szczegóły - patrz podpunkt o zapobieganiu ciąży w tej ramce ostrzegawczej) bez jej przerywania przez cały czas trwania leczenia walproinianem; pacjentka rozumie potrzebę regularnej (przynajmniej raz w roku) kontroli leczenia u specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej. pacjentka rozumie potrzebę konsultacji z lekarzem prowadzącym, gdy tylko powźmie zamiar zajścia w ciążę, aby w odpowiednim czasie przedyskutować zmianę na alternatywne leczenie przed poczęciem oraz przed przerwaniem antykoncepcji; pacjentka rozumie potrzebę niezwłocznej konsultacji z lekarzem prowadzącym w przypadku ciąży; pacjentka otrzymała poradnik dla pacjentki; pacjentka potwierdziła, że zrozumiała zagrożenia oraz poznała niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem walproinianu (formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem). Warunki te dotyczą również kobiet, które obecnie nie są aktywne seksualnie, chyba że lekarz przepisujący uzna, że istnieją istotne powody wskazujące, że nie ma ryzyka ciąży. Dzieci i młodzież płci żeńskiej: Lekarze przepisujący muszą zapewnić, aby rodzice/opiekunowie dziewczynek zrozumieli potrzebę kontaktu ze specjalistą, gdy u dziewczynki stosującej walproinian wystąpi menstruacja. Lekarz przepisujący musi zapewnić, aby rodzice/opiekunowie dziewczynek, u których wystąpiła menstruacja, uzyskali wyczerpujące informacje o ryzyku wrodzonych wad rozwojowych oraz zaburzeń neurorozwojowych, w tym o skali tych zagrożeń u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym. U pacjentek, u których wystąpiła menstruacja, lekarz przepisujący musi corocznie oceniać potrzebę dalszej terapii walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Jeśli walproinian jest jedyną odpowiednią terapią, należy omówić potrzebę stosowania skutecznej antykoncepcji oraz wszystkie inne warunki programu zapobiegania ciąży. Specjalista powinien dążyć do wszelkich starań, aby u dziewczynek przed osiągnięciem dojrzałości zamienić leczenie na alternatywne. Test ciążowy: Przed rozpoczęciem leczenia walproinianem należy wykluczyć u pacjentki ciążę. Leczenia walproinianem nie wolno rozpoczynać u kobiet w wieku rozrodczym bez uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego (osoczowy test ciążowy), potwierdzonego przez pracownika służby zdrowia, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie w czasie ciąży. Zapobieganie ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym, którym przepisano walproinian, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, bez przerwy przez cały okres leczenia walproinianem. Pacjentki te muszą otrzymać wyczerpujące informacje na temat zapobiegania ciąży. Jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji, powinny otrzymać poradę antykoncepcyjną. Należy zastosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (najlepiej w formie niezależnej od użytkownika, takiej jak wkładka wewnątrzmaciczna lub implant) lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę barierową. Wybierając metodę antykoncepcji, w każdym przypadku należy przedyskutować z pacjentką indywidualne okoliczności, aby zagwarantować jej zaangażowanie i stosowanie się do wybranych metod. Nawet jeśli pacjentka nie miesiączkuje, musi przestrzegać wszystkich porad dotyczących skutecznej antykoncepcji. Produkty lecznicze zawierające estrogen: Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających estrogen, w tym hormonalnych środków antykoncepcyjnych

zawierających estrogen, może zmniejszać skuteczność walproinianu. Specjalista przepisujący produkt powinien obserwować odpowiedź kliniczną (kontrola napadów drgawkowych lub monitorowanie nastroju) podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia produktami zawierającymi estrogen. Natomiast walproinian nie zmniejsza skuteczności antykoncepcji hormonalnej. Coroczne kontrole leczenia wykonywane przez specjalistę: Specjalista powinien przynajmniej raz w roku ocenić, czy walproinian jest najbardziej odpowiednim lekiem dla pacjentki. Specjalista powinien omówić formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem, podczas rozpoczynania leczenia i podczas corocznej kontroli, oraz zapewnić, by pacjentka zrozumiała jego treść. Planowanie ciąży: W przypadku wskazania: padaczka, jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, specjalista doświadczony w leczeniu padaczki, musi ponownie ocenić leczenie walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Należy dołożyć wszelkich starań, aby przed poczęciem i przed przzerwaniem antykoncepcji zamienić leczenie na inne odpowiednie. Jeśli zmiana leczenia nie jest możliwa, kobieta powinna otrzymać dalsze porady dotyczące ryzyka stosowania walproinianu dla nienarodzonego dziecka, aby wspierać ją w świadomym podejmowaniu decyzji dotyczących planowania rodziny. W przypadku wskazania: choroba afektywna dwubiegunowa, jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, musi skonsultować się ze specjalistą doświadczonym w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Leczenie walproinianem powinno zostać przerwane, a jeśli istnieje taka potrzeba - zmienione na alternatywne przed poczęciem oraz przed przzerwaniem stosowania antykoncepcji. W razie ciąży: Jeśli kobieta stosująca walproinian zajdzie w ciążę, musi natychmiast udać się do specjalisty, aby ponownie ocenić leczenie walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości. Pacjentki w ciąży narażone na walproinian, oraz ich partnerzy powinni zostać skierowani do specjalisty, doświadczonego w postępowaniu w przypadku wad wrodzonych, po ocenę i poradę dotyczącą narażonej ciąży. Farmaceuta musi upewnić się, że: przy każdym wydaniu walproinianu pacjentka otrzymuje kartę pacjentki, której treść rozumie; pacjentki zostały pouczone o nieprzerywaniu leczenia walproinianem oraz o niezwłocznym kontakcie z lekarzem w razie planowania ciąży lub jej podejrzenia. Materiały edukacyjne: Aby pomóc pracownikom służby zdrowia i pacjentkom uniknąć narażenia na walproinian podczas ciąży, Podmiot Odpowiedzialny dostarczył materiały edukacyjne podkreślające ostrzeżenia i dostarczające wskazówki dotyczące stosowania walproinianu u kobiet w wieku rozrodczym oraz szczegóły programu zapobiegania ciąży. Wszystkim kobietom w wieku rozrodczym stosującym walproinian należy zapewnić poradnik dla pacjentki oraz kartę pacjentki. Formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem należy wypełnić w momencie rozpoczęcia leczenia oraz podczas każdej corocznej kontroli leczenia walproinianem u specjalisty.

Działania niepożądane: Działania niepożądane wymienione poniżej uszeregowane są według częstości występowania przy zastosowaniu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). *Wrodzone wady rozwojowe i zaburzenia rozwojowe (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).* Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): *Rzadko:* zespół mielodysplastyczny. Zaburzenia krwi i układu chłonnego: *Często:* niedokrwistość, trombocytopenia; *Niezbyt często:* leukopenia, pancytopenia; *Rzadko:* niewydolność szpiku kostnego, w tym aplazja dotycząca krwinek czerwonych, agranulocytoza, niedokrwistość makrocytowa, makrocytemia. Zaburzenia endokrynologiczne: *Niezbyt często:* 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); *Rzadko:* niedoczynność tarczycy. Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: *Często:* hiponatremia, zwiększenie masy ciała¹; *Rzadko:* hiperamonemia², otyłość. Zaburzenia psychiczne: *Często:* stan splątania, halucynacje, agresja, pobudzenie, zaburzenia uwagi; *Rzadko:* nietypowe zachowanie³, nadaktywność psychomotoryczna³, zaburzenia uczenia. Zaburzenia układu nerwowego: *Bardzo często:* drżenie; *Często:* zaburzenia pozapiramidowe, osłupienie (stupor)⁴, senność, drgawki⁴, zaburzenia pamięci, ból głowy, oczopląs, zawroty głowy; *Niezbyt często:* śpiączka⁴, encefalopatia⁴, letarg⁴, przemijające objawy parkinsonizmu, ataksja, parestezje, nasilone napady drgawkowe; *Rzadko:* przemijające otępienie, związane z przemijającą atrofią mózgu, zaburzenia poznawcze, diplopia. Zaburzenia ucha i błędnika: *Często:* osłabienie słuchu. Zaburzenia naczyńiowe: *Często:* krwotok; *Niezbyt często:* zapalenie naczyń. Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: *Niezbyt często:* wysięk opłucnowy. Zaburzenia żołądka i jelit: *Bardzo*

często: nudności; *Często:* wymioty, nieprawidłowości dotyczące dziąseł (głównie hiperplazja dziąseł), zapalenie jamy ustnej, bóle żołądka, biegunka⁵; *Niezbyt często:* zapalenie trzustki, czasami kończące się zgonem. Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: *Często:* uszkodzenie wątroby. Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: *Często:* nadwrażliwość, przemijające i (lub) zależne od dawki leku wypadanie włosów, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia; *Niezbyt często:* obrzęk naczyńioruchowy, wysypka, nieprawidłowości dotyczące włosa (takie jak nieprawidłowa struktura włosów, zmiany w kolorze włosów, nieprawidłowy wzrost włosów); *Rzadko:* martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zespół ciężkiej nadwrażliwości obejmujący w szczególności wysypkę polekową z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: *Niezbyt często:* zmniejszenie gęstości mineralnej kości, osteopenia, osteoporoza oraz złamania⁶; *Rzadko:* układowy toczeń rumieniowaty, rabdomioliza. Zaburzenia nerek i dróg moczowych *Często:* nietrzymanie moczu *Niezbyt często:* niewydolność nerek *Rzadko:* mimowolne oddawanie moczu, śródmiąższowe zapalenie nerek, przemijający zespół Fanconiego⁷. Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: *Często:* nieregularne cykle miesiączkowe; *Niezbyt często:* brak miesiączki; *Rzadko:* niepłodność męska, zespół policystycznych jajników. Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: *Niezbyt często:* hipotermia, obwodowe obrzęki o umiarkowanym nasileniu. Badania diagnostyczne: *Rzadko:* 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), niedobór biotyny/ niedobór biotynidazy.

¹ Należy sprawdzać, czy nie następuje zwiększenie masy ciała, gdyż jest to jeden z czynników zespołu policystycznych jajników. 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. ³ Te działania niepożądane obserwowane są u dzieci i młodzieży. ⁴ Osłupienie (stupor) lub letarg, czasami powodujące przejściową śpiączkę (encefalopatia), zarówno izolowane, jak i skojarzone z nawrotem napadów podczas leczenia walproinianem sodu, które zmniejszały się po odstawieniu leku lub zmniejszeniu dawki leku. Takie stany najczęściej występują u pacjentów otrzymujących kilka leków przeciwpadaczkowych (zwłaszcza fenobarbital lub topiramata) lub po nagłym zwiększeniu dawki walproinianu sodu. ⁵ Często występują u niektórych pacjentów na początku leczenia; objawy przemijają zwykle po kilku dniach bez konieczności przerywania leczenia. ⁶ U pacjentów stosujących Depakine Chrono 300, Depakine Chrono 500 w długoterminowej terapii. Mechanizm działania Depakine Chrono 300, Depakine Chrono 500 wpływający na metabolizm kostny nie został ustalony. ⁷ Mechanizm powstania tego zaburzenia nie jest znany.

▼ 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 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.

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą 03/2020.

Rp - produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

Podmiot odpowiedzialny: Sanofi-Aventis Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, tel. (22) 2800000. Pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wydane przez Ministra Zdrowia nr: R/6943 (Depakine Chrono 300), R/6944 (Depakine Chrono 500).

Postać i dawka leku	Cena detaliczna	Odpłatność dla pacjenta	
		Zakres wskazań objętych refundacją	
		choroby psychiczne lub upośledzenia	padaczka

		umysłowe	
Depakine® Chrono 300	16,49 zł	2,85 zł	6,05 zł
Depakine® Chrono 500	21,43 zł	0 zł	3,2 zł
DepakineChronosphere® 100	6,69 zł	2,14 zł	5,34 zł
Depakine® Chronosphere® 1000	52,15 zł	6,69 zł	9,89 zł
Depakine® Chronosphere® 250	16,34 zł	4,97 zł	8,17 zł
Depakine® Chronosphere® 500	27,21 zł	4,48 zł	7,68 zł
Depakine® Chronosphere® 750	39,65 zł	5,55 zł	8,75 zł
Syrop	15,89 zł	nierefundowany	11,38 zł

Na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r.