

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DEPAKINE®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Γαστροανθεκτικά δισκία

Depakine 200 mg	Ανά δισκίο
Valproate sodium (DCI)	200,0 mg

Depakine 500 mg	Ανά δισκίο
Valproate sodium (DCI)	500,0 mg

Πόσιμο διάλυμα

Depakine 200 mg	Ανά 1 ml
Valproate sodium (DCI)	200,0 mg

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

- Γαστροανθεκτικά δισκία, 200 και 500 mg/TAB.
- Πόσιμο διάλυμα, 200 mg/ml

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Γενικευμένες τονικοκλονικές επιληπτικές κρίσεις, τυπικές και άτυπες επιληπτικές αφαιρέσεις, εστιακές επιληπτικές κρίσεις, μυοκλονική επιληψία.

Συμπληρωματικά με άλλα αντιεπιληπτικά στην αντιμετώπιση ανθεκτικών στη θεραπεία διαφόρων μορφών επιληψίας.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί είτε πριν είτε μετά το γεύμα. Πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση με θερμά ροφήματα ή μαζί με τροφή.

Τα γαστροανθεκτικά δισκία δεν πρέπει να μασώνται για να αποφευχθεί τοπικός ερεθισμός του στόματος και του φάρυγγα.

Η ημερήσια δοσολογία θα πρέπει να καθοριστεί σύμφωνα με την ηλικία και το σωματικό βάρος. Εκτός από αυτό θα πρέπει επίσης να ληφθεί υπόψη η ευρεία ατομική ευαισθησία στο βαλπροϊκό.

Η κατάλληλη συσχέτιση μεταξύ της ημερήσιας δοσολογίας, της συγκέντρωσης στον ορό και της θεραπευτικής δράσης δεν έχει τεκμηριωθεί και η βέλτιστη δοσολογία θα πρέπει ουσιαστικά να καθοριστεί σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση. Ο προσδιορισμός των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος στο πλάσμα, θα μπορεί να ληφθεί υπόψη μαζί με την κλινική ανταπόκριση, όταν δεν έχει επιτευχθεί επαρκής έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων, ή όταν υποπτευόμαστε πως υπάρχουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Το αναφερόμενο αποτελεσματικό εύρος κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 40 και

100 mg/L (300-700 μmol/L).

Έναρξη θεραπείας με βαλπροϊκό (χορήγηση από στόματος)

- Σε ασθενείς που δεν παίρνουν άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, η δοσολογία είναι προτιμότερο να αυξηθεί με διαδοχικά επίπεδα δόσης σε διαστήματα 3-5 ημερών, έτσι ώστε η βέλτιστη δοσολογία να επιτευχθεί σε μία περίπου εβδομάδα.
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, η αντικατάστασή τους με βαλπροϊκό, πρέπει να γίνει σταδιακά, έτσι ώστε η βέλτιστη δοσολογία να επιτευχθεί μέσα σε δύο περίπου εβδομάδες και οι άλλες θεραπείες να μειωθούν σταδιακά και τελικά να σταματήσουν.
- Η πρόσθεση ενός άλλου αντιεπιληπτικού φαρμάκου θα πρέπει να γίνει σταδιακά σε περιπτώσεις που είναι αναγκαίο (βλ. παρ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων).

Δοσολογία

Η αρχική ημερήσια δοσολογία είναι συνήθως 10-15 mg/kg και στη συνέχεια οι δόσεις ρυθμίζονται ανοδικά έως ότου βρεθεί η βέλτιστη (βλ. παρ. 4.2: Έναρξη θεραπείας με βαλπροϊκό).

Συνήθως αυτό είναι μέσα στο εύρος των 20-30 mg/kg/ημέρα. Παρ' όλ' αυτά, όταν δεν επιτυγχάνεται έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων μέσα στο εύρος αυτό, η δόση μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω έως ότου γίνει επαρκής. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, όταν παίρνουν ημερήσιες δόσεις υψηλότερες από 50 mg/kg (βλ. παρ. 4.4.2 Προφυλάξεις). Δεν υπάρχουν στοιχεία ασφάλειας για δόσεις μεγαλύτερες των 60 mg/kg/ημέρα.

- Σε παιδιά, η συνηθισμένη δόση είναι 20-30 mg/kg, ημερησίως.
- Σε ενήλικες, η συνηθισμένη δόση είναι μέσα στο εύρος των 20-30 mg/kg, ημερησίως.
- Στους ηλικιωμένους, παρ' όλο που η φαρμακοκινητική του βαλπροϊκού αλλάζει, έχει περιορισμένη κλινική σημασία και η δόση θα πρέπει να προσδιοριστεί με βάση τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων. Η αρχική δόση πρέπει να είναι χαμηλή, λόγω της μειωμένης κάθαρσης του βαλπροϊκού και θα πρέπει να αυξάνεται σταδιακά λαμβάνοντας υπόψη τη λήψη υγρών και τροφής, την αφυδάτωση, την υπνηλία και άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Τρόπος χορήγησης

Τα γαστροανθεκτικά δισκία, το πόσιμο διάλυμα και το σιρόπι, μπορεί να δίνονται δύο φορές την ημέρα. Η χρήση της μορφής παρατεταμένης ή ελεγχόμενης αποδέσμευσης (Depakine Chrono ή Depakine Chronosphere) μας επιτρέπει να δίνουμε το φάρμακο μία φορά ημερησίως. Το Depakine Chrono μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά, υπό την προϋπόθεση ότι είναι σε θέση να πάρουν αυτή τη μορφή. Το Depakine Chronosphere μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε παιδιά διότι είναι σε θέση να πάρουν αυτή τη μορφή.

4.3 Αντενδείξεις

- Οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα.
- Προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό σοβαρής ηπατίτιδας, ειδικά αν σχετίζεται με φάρμακα.
- Υπερευαισθησία στο βαλπροϊκό ή σε κάποιο από τα έκδοχα του προϊόντος.
- Ηπατική πορφύρα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

4.4.1 Προειδοποιήσεις

Ηπατική δυσλειτουργία

Συνθήκες κάτω από τις οποίες εμφανίζεται

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης μερικές φορές με θανατηφόρο έκβαση.

Η εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας έχει δείξει ότι ασθενείς κατ' εξοχήν υψηλού κινδύνου,

ιδιαίτερα σε περιπτώσεις συγχορήγησης αντισπασμωδικών, είναι βρέφη και μικρά παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών, με σοβαρές επιληπτικές διαταραχές, ιδιαιτέρως αυτά με εγκεφαλική βλάβη, διανοητική καθυστέρηση και/ή συγγενή μεταβολική ή εκφυλιστική ασθένεια.

Μετά την ηλικία των 3 ετών, η συχνότητα εμφάνισης, μειώνεται σημαντικά και προοδευτικά με την ηλικία.

Στις περισσότερες περιπτώσεις, παρόμοια ηπατική βλάβη συνέβη μέσα στους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας.

Ενδεικτικά συμπτώματα

Τα κλινικά συμπτώματα είναι σημαντικά για πρόωμη διάγνωση. Ιδιαίτέρως οι ακόλουθοι δύο τύποι συμπτωμάτων που ενδέχεται να προηγηθούν του ίκτερου, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, ειδικά σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παραπάνω: «*Συνθήκες κάτω από τις οποίες εμφανίζεται*»).

- Συνήθως παρουσιάζονται ξαφνικά γενικά συμπτώματα όχι εξειδικευμένα, όπως αδυναμία, ανορεξία, οίδημα προσώπου, λήθαργος, νωθρότητα και τα οποία ορισμένες φορές συνοδεύονται από εμέτους κατ' εξακολούθηση και κοιλιακό άλγος ή
- Σε ασθενείς με επιληψία, υποτροπή των επιληπτικών κρίσεων.

Οι ασθενείς (ή οι οικογένειές τους, αν είναι παιδιά), θα πρέπει να είναι ενημερωμένοι έτσι ώστε να αναφέρουν αμέσως οποιαδήποτε από τα συμπτώματα αυτά, αν συμβούν, στο γιατρό. Εξετάσεις οι οποίες θα περιλαμβάνουν κλινική εξέταση και βιολογική αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας, θα πρέπει να γίνουν αμέσως.

Προσδιορισμός

Εξετάσεις ελέγχου της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνονται πριν την έναρξη της θεραπείας και κατόπιν περιοδικά, κατά τους πρώτους 6 μήνες θεραπείας. Μεταξύ των συνηθισμένων ελέγχων, εξετάσεις οι οποίες δείχνουν την πρωτεϊνική σύνθεση και ιδιαιτέρως το χρόνο προθρομβίνης, είναι από τις πλέον σχετικές. Επιβεβαίωση ενός μη φυσιολογικά χαμηλού χρόνου προθρομβίνης, ιδιαιτέρως σε συσχετισμό με άλλες βιολογικές ανωμαλίες (σημαντική μείωση ινωδογόνου και παραγόντων πήξεως, αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης και υψηλές τρανσαμινάσες), απαιτούν διακοπή της θεραπείας με βαλπροϊκό. Σα μέτρο πρόληψης και σε περίπτωση που συγχορηγούνται σαλικυλικά, θα πρέπει επίσης να διακοπούν μια και χρησιμοποιούν την ίδια μεταβολική οδό.

Παγκρεατίτιδα

Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί σοβαρή παγκρεατίτιδα που μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Τα μικρά παιδιά βρίσκονται σε ιδιαίτερο κίνδυνο, ο οποίος μειώνεται με την ηλικία. Σοβαρές επιληπτικές κρίσεις, νευρολογική ανεπάρκεια ή θεραπεία με συνδυασμό αντισπασμωδικών φαρμάκων μπορεί να αποτελέσουν παράγοντες κινδύνου. Ηπατική ανεπάρκεια σε συνδυασμό με παγκρεατίτιδα αυξάνει τον κίνδυνο θανατηφόρου έκβασης.

Ασθενείς με οξύ κοιλιακό πόνο θα πρέπει να υποβληθούν σε άμεση ιατρική εξέταση. Στην περίπτωση παγκρεατίτιδας, η θεραπεία με βαλπροϊκό πρέπει να διακοπεί.

Υπνηλία σε ηλικιωμένους

Σε ηλικιωμένους ασθενείς παρατηρήθηκε τάση πρόκλησης υπνηλίας που σχετίζονταν με μειωμένη λήψη τροφής, υγρών και απώλεια βάρους. Αυτοί οι ασθενείς είχαν χαμηλότερη κάθαρση βαλπροϊκού και αυξημένη BUN. Σε ηλικιωμένους ασθενείς η αύξηση της δόσης πρέπει να γίνεται σταδιακά και υπό στενή παρακολούθηση.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία (βλ. παρ. 4.6)

Η απόφαση για τη χρήση του Derakine σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να λαμβάνεται μόνο μετά από πολύ προσεκτική αξιολόγηση, εάν τα οφέλη της χρήσης του υπερτερούν των κινδύνων εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών στο αγέννητο παιδί. Αυτή η απόφαση πρέπει να λαμβάνεται πριν το Derakine συνταγογραφηθεί για πρώτη φορά, όπως επίσης και πριν μία γυναίκα που ήδη λαμβάνει θεραπεία με βαλπροϊκό προγραμματίσει να μείνει έγκυος.

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά

Αυτοκτονικός ιδεασμός και συμπεριφορά έχουν αναφερθεί σε ασθενείς υπό αγωγή με

αντιεπιληπτικούς παράγοντες για διάφορες ενδείξεις. Μια μετα-ανάλυση των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών μελετών αντιεπιληπτικών φαρμάκων έχει επίσης δείξει μικρή αύξηση του κινδύνου εκδήλωσης αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Οι μηχανισμοί ανάπτυξης αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστοί.

Κατά συνέπεια οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφορών και να εφαρμόζεται η κατάλληλη θεραπεία. Συνιστάται στους ασθενείς (και στους περιθάλποντες τους ασθενείς) να αναζητούν άμεσα ιατρική συμβουλή σε περίπτωση εμφάνισης συμπτωμάτων αυτοκτονικού ιδεασμού ή συμπεριφοράς.

4.4.2 Προφυλάξεις

- Εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, θα πρέπει να γίνονται πριν τη θεραπεία (βλ. παρ. 4.3 Αντενδείξεις) και περιοδικά κατά τη διάρκεια των 6 πρώτων μηνών, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παρ. 4.4.1 Προειδοποιήσεις).

Όπως συμβαίνει με τα περισσότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα, μπορεί να παρατηρηθεί ελαφρά αύξηση των ηπατικών ενζύμων, ιδιαιτέρως στην αρχή της θεραπείας, η οποία είναι παροδική και μεμονωμένη, χωρίς κάποια κλινική ένδειξη.

Στους ασθενείς αυτούς συνιστώνται περισσότερο εκτεταμένοι βιολογικοί έλεγχοι (συμπεριλαμβανομένου του χρόνου προθρομβίνης). Σε περίπτωση που κριθεί αναγκαίο, μπορεί να γίνει προσαρμογή της δόσης και αν χρειάζεται να επαναληφθούν οι εξετάσεις.

- *Παιδιά:* Η μονοθεραπεία συνιστάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών, όταν τους χορηγείται βαλπροϊκό, αλλά το πιθανό όφελος του βαλπροϊκού θα πρέπει να υπολογιστεί έναντι του κινδύνου ηπατικής βλάβης ή παγκρεατίτιδας στους ασθενείς αυτούς πριν την έναρξη της θεραπείας (βλ. παρ. 4.4.1 Προειδοποιήσεις).

Η συγχορήγηση των σαλικυλικών θα πρέπει να αποφεύγεται στα παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών λόγω κινδύνου ηπατικής τοξικότητας.

- Εξετάσεις αίματος (έμμορφα συστατικά αίματος, όπου περιλαμβάνεται μέτρηση αιμοπεταλίων, χρόνου ροής και εξετάσεις πήκτικότητας) συνιστώνται πριν την έναρξη της θεραπείας ή πριν το χειρουργείο, καθώς επίσης και στην περίπτωση αυτόματων εκχυμώσεων ή αιμορραγιών (βλ. παρ. 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες).
- *Νεφρική ανεπάρκεια:* Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ίσως είναι απαραίτητο να μειωθεί η δοσολογία. Καθώς ο έλεγχος των συγκεντρώσεων του πλάσματος μπορεί να είναι παραπλανητικός, η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμοστεί σύμφωνα με τον κλινικό έλεγχο (βλ. παρ. 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες).
- Παρ'όλο που πολύ σπάνια κατά τη χρήση βαλπροϊκού έχουν αναφερθεί διαταραχές του ανοσοποιητικού, θα πρέπει να σταθμιστεί το πιθανό όφελος έναντι του πιθανού κινδύνου σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο.
- Όταν υποψιαζόμαστε ενζυμική ανεπάρκεια του κύκλου της ουρίας, θα πρέπει να γίνουν εξετάσεις μεταβολισμού, πριν τη θεραπεία, λόγω του κινδύνου υπεραμμωναιμίας με το βαλπροϊκό.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για τον κίνδυνο αύξησης του βάρους τους κατά την έναρξη της θεραπείας και θα πρέπει να λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα για να το ελαχιστοποιήσουν (βλ. παρ. 4.8).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

4.5.1 Επιδράσεις του βαλπροϊκού σε άλλα φάρμακα

- *Νευροληπτικά, αναστολείς MAO, αντικαταθλιπτικά και βενζοδιαζεπίνες*

Το βαλπροϊκό μπορεί να ενισχύσει την δράση άλλων ψυχοτρόπων, όπως τα νευροληπτικά, οι αναστολείς ΜΑΟ, τα αντικαταθλιπτικά και οι βενζοδιαζεπίνες. Γι' αυτό συνιστάται κλινική παρακολούθηση και η δοσολογία θα πρέπει να προσαρμοστεί όπου απαιτείται.

- Φαινοβαρβιτάλη

Το βαλπροϊκό αυξάνει τις συγκεντρώσεις φαινοβαρβιτάλης στο πλάσμα (λόγω αναστολής του ηπατικού καταβολισμού) οπότε μπορεί να εμφανιστεί καταστολή, ειδικά σε παιδιά. Επομένως συνιστάται κλινική παρακολούθηση καθ' όλη τη διάρκεια των πρώτων 15 ημερών της συγχορήγησης με άμεση μείωση της δοσολογίας της φαινοβαρβιτάλης αν παρατηρηθεί καταστολή και προσδιορισμό των επιπέδων της στο πλάσμα όπου απαιτείται.

- Πριμιδόνη

Το βαλπροϊκό αυξάνει τα επίπεδα πριμιδόνης στο πλάσμα με επιδείνωση των ανεπιθύμητων ενεργειών (όπως η καταστολή). Τα συμπτώματα αυτά σταματάνε με τη μακροχρόνια χορήγηση. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση, ειδικά στην αρχή της συγχορήγησης, με προσαρμογή του δοσολογικού σχήματος, όπου απαιτείται.

- Φαινοτοΐνη

Το βαλπροϊκό αυξάνει τη συνολική συγκέντρωση φαινοτοΐνης στο πλάσμα. Επιπλέον το βαλπροϊκό αυξάνει την ελεύθερη φαινοτοΐνη με πιθανά συμπτώματα υπερδοσολογίας (το βαλπροϊκό οξύ εκτοπίζει την φαινοτοΐνη από τα σημεία σύνδεσής της στις πρωτεΐνες του πλάσματος και μειώνει τον ηπατικό καταβολισμό της). Για το λόγο αυτό συνιστάται κλινική παρακολούθηση. Όταν προσδιοριστούν τα επίπεδα φαινοτοΐνης στο πλάσμα, θα πρέπει να αξιολογηθεί η ελεύθερη μορφή.

- Καρβαμαζεπίνη

Κλινική τοξικότητα έχει αναφερθεί όταν το βαλπροϊκό χορηγήθηκε με καρβαμαζεπίνη καθώς το βαλπροϊκό μπορεί να ενισχύσει την τοξική δράση της καρβαμαζεπίνης. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση ιδιαίτερα κατά την έναρξη της συνδυασμένης θεραπείας με ρύθμιση της δόσης όπου απαιτείται.

- Λαμοτριγίνη

Ο κίνδυνος εξανθήματος μπορεί να αυξηθεί με συγχορήγηση λαμοτριγίνης με βαλπροϊκό οξύ, όταν η λαμοτριγίνη προστίθεται στο βαλπροϊκό οξύ.

Το βαλπροϊκό μπορεί να μειώσει το μεταβολισμό της λαμοτριγίνης και να αυξήσει τη μέση ημιπερίοδο ζωής της. Οι δόσεις θα πρέπει να ρυθμίζονται (μείωση της δόσης λαμοτριγίνης) όπου είναι απαραίτητο.

- Ζιδοβουδίνη

Το βαλπροϊκό μπορεί να αυξήσει την συγκέντρωση της ζιδοβουδίνης στο πλάσμα και να οδηγήσει σε αύξηση της τοξικότητας της ζιδοβουδίνης.

- Κλοζαπίνη, αλοπεριδόλη, λίθιο

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές αλληλεπιδράσεις όταν το βαλπροϊκό συγχορηγήθηκε με κλοζαπίνη και με αλοπεριδόλη.

Η συγχορήγηση βαλπροϊκού και λιθίου δε φαίνεται να επηρεάζει τη φαρμακοκινητική του λιθίου στη σταθεροποιημένη κατάσταση.

4.5.2 Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στο βαλπροϊκό

Τα αντιεπιληπτικά που επάγουν ενζυμική δράση (συμπεριλαμβανομένης της φαινοτοΐνης της φαινοβαρβιτάλης και της καρβαμαζεπίνης) μειώνουν τις συγκεντρώσεις βαλπροϊκού στον ορό. Σε περίπτωση συνδυασμένης θεραπείας, το δοσολογικό σχήμα θα πρέπει να προσαρμοστεί σύμφωνα με την κλινική ανταπόκριση και τα επίπεδα στο αίμα.

Από την άλλη πλευρά ο συνδυασμός felbamate και βαλπροϊκού μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα του βαλπροϊκού στον ορό. Η δοσολογία του βαλπροϊκού θα πρέπει να παρακολουθείται.

Η mefloquine αυξάνει το μεταβολισμό του βαλπροϊκού οξέος και έχει σπασμογόνο δράση, γι' αυτό σε περίπτωση συνδυασμένης θεραπείας μπορεί να παρατηρηθούν επιληπτικές κρίσεις.

Σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης βαλπροϊκού και φαρμάκων με υψηλό βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες (ασπιρίνη), τα επίπεδα ελεύθερου βαλπροϊκού στον ορό μπορεί να αυξηθούν.

Θα πρέπει να γίνεται λεπτομερής έλεγχος του ποσοστού προθρομβίνης σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης αντιπηκτικών παραγόντων βιταμίνης Κ.

Τα επίπεδα βαλπροϊκού στον ορό μπορούν να αυξηθούν (σαν αποτέλεσμα μειωμένου ηπατικού μεταβολισμού) σε περίπτωση συγχορήγησης με σιμετιδίνη ή ερυθρομυκίνη.

Carbapenem: Έχει παρατηρηθεί μείωση των επιπέδων του βαλπροϊκού στο αίμα, που μερικές φορές σχετίζεται με εμφάνιση σπασμών, όταν συνδυάζεται με rapirenem ή meropenem. Εάν πρέπει να χορηγηθούν αυτά τα αντιβιοτικά, συνιστάται να γίνεται λεπτομερής έλεγχος των επιπέδων του βαλπροϊκού στο αίμα.

Η ριφαμπικίνη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του βαλπροϊκού στο αίμα οδηγώντας σε έλλειψη θεραπευτικού αποτελέσματος. Συνεπώς, η ρύθμιση της δοσολογίας του βαλπροϊκού μπορεί να είναι απαραίτητη όταν συγχορηγείται με ριφαμπικίνη.

4.5.3 Άλλες αλληλεπιδράσεις

Ταυτόχρονη χορήγηση βαλπροϊκού και τοπιραμάτης έχει συσχετισθεί με εγκεφαλοπάθεια και/ή υπεραμμωναιμία. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγούνται αυτά τα δύο φάρμακα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα υπεραμμωναιμικής εγκεφαλοπάθειας.

Το βαλπροϊκό συνήθως δεν επάγει ενζυματική δράση και συνεπώς δε μειώνει τη δράση των οιστρογονικών ή προγεστερονικών παραγόντων σε γυναίκες που λαμβάνουν ορμονικά αντισυλληπτικά.

Επιτείνει την κατασταλτική δράση των ηρεμιστικών και του οίνοπνεύματος.

Μπορεί να επηρεάσει τις θυρεοειδικές δοκιμασίες.

Το βαλπροϊκό αποβάλλεται δια μέσου των νεφρών εν μέρει υπό μορφή κετονικών σωμάτων και αυτό μπορεί να δώσει ψευδώς θετική αντίδραση κετονικών σωμάτων στα ούρα σε διαβητικούς.

4.6 Κύηση και γαλουχία

4.6.1 Κύηση

- *Κίνδυνος συσχετιζόμενος με σπασμούς*

Κατά τη διάρκεια της κύησης, η εμφάνιση τονικοκλονικών σπασμών της μητέρας και Status Epilepticus με υποξία ενέχουν έναν ιδιαίτερο κίνδυνο θανάτου για τη μητέρα και για το αγέννητο παιδί.

- *Κίνδυνος συσχετιζόμενος με το βαλπροϊκό*

Σε ζώα: Τερατογένεση έχει παρατηρηθεί στα ποντίκια, στους αρουραίους και στα κουνέλια.

Σε ανθρώπους: Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδηλώνουν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης μικρών ή μεγάλων δυσπλασιών συμπεριλαμβανομένων των βλαβών νωτιαίου σωλήνα, ανωμαλιών προσωπικού κρανίου, δυσπλασίας των άκρων, καρδιαγγειακών δυσπλασιών και πολλαπλών ανωμαλιών που περιλαμβάνουν διάφορα οργανικά συστήματα σε παιδιά που γεννήθηκαν από μητέρες με επιληψία υπό αγωγή με βαλπροϊκό συγκριτικά με τη συχνότητα εμφάνισης για συγκεκριμένα άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα.

Τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η αντιεπιληπτική πολυθεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του Depakine, επάγει έναν υψηλότερο κίνδυνο τερατογένεσης σε σχέση με τη μονοθεραπεία με βαλπροϊκό οξύ.

Στοιχεία έχουν δείξει μία συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης του εμβρύου σε Derakine και του κινδύνου καθυστέρησης στην ανάπτυξη ειδικά του δείκτη νοημοσύνης που σχετίζεται με την ικανότητα του λόγου. Η καθυστέρηση στην ανάπτυξη συχνά σχετίζεται με δυσμορφίες και/ή δυσμορφικά χαρακτηριστικά. Ωστόσο, είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί μία αιτιολογική σχέση με πιθανούς συνυπάρχοντες παράγοντες, όπως το χαμηλό οικογενές IQ, άλλοι γενετικοί, κοινωνικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες, και ο πτωχός έλεγχος των σπασμών της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης.

Επίσης, έχει αναφερθεί φάσμα αυτιστικών διαταραχών σε παιδιά τα οποία ως έμβρυα εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό.

- Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω στοιχεία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να ενημερώνονται λεπτομερώς για τους κινδύνους και τα οφέλη της χρήσης του Derakine κατά τη διάρκεια της κύησης. Απαιτείται η συμβουλή ειδικού και οι γιατροί παροτρύνονται ιδιαιτέρως να συζητούν τα θέματα αναπαραγωγής με τους ασθενείς τους, πριν συνταγογραφήσουν το Derakine για πρώτη φορά ή πριν μία γυναίκα που λαμβάνει ήδη θεραπεία με Derakine προγραμματίσει να μείνει έγκυος.

Αν μία γυναίκα προγραμματίζει να μείνει έγκυος, η θεραπεία με Derakine θα πρέπει να επαναξιολογείται ανεξάρτητα από την ένδειξη. Σε ένδειξη διπολικών διαταραχών, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της προφυλακτικής θεραπείας με Derakine. Εάν, σε οποιαδήποτε ένδειξη, μετά από μία προσεκτική αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών, η θεραπεία με Derakine συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της κύησης συνιστάται η χρήση του Derakine σε διαιρεμένες δόσεις κατά τη διάρκεια της ημέρας στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Η χρήση μορφών παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορεί να προτιμάται έναντι οποιασδήποτε άλλης φαρμακευτικής μορφής.

Επιπλέον εάν κριθεί απαραίτητο, μπορεί να χορηγηθεί συμπλήρωμα φολικού οξέος πριν την κύηση και στην ανάλογη δοσολογία (5 mg ημερησίως), έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος βλάβης του νωτιαίου σωλήνα.

Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, η θεραπεία με βαλπροϊκό δεν πρέπει να διακοπεί χωρίς προηγούμενη αξιολόγηση του οφέλους/κινδύνου.

Συνιστάται ειδική προγενετική παρακολούθηση έτσι ώστε να ανιχνευτεί η πιθανή εμφάνιση βλάβης του νωτιαίου σωλήνα, ή κάθε άλλη δυσπλασία.

- Κίνδυνος στα νεογνά

Σπάνιες περιπτώσεις αιμορραγικού συνδρόμου έχουν αναφερθεί σε νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν πάρει βαλπροϊκό νάτριο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Αυτό το αιμορραγικό σύνδρομο σχετίζεται με ινωδογονοπενία. Ανινωδογοναιμία έχει επίσης αναφερθεί και μπορεί να έχει θανατηφόρο έκβαση.

Οι περιπτώσεις ινωδογονοπενίας συνδυάζονται πιθανώς με μείωση των παραγόντων πήξεως. Παρ' όλα αυτά αυτό το σύνδρομο θα πρέπει να διαφοροποιηθεί από τη μείωση των παραγόντων της βιταμίνης K, που οφείλεται στη φαινοβαρβιτάλη και σε ενζυμικούς επαγωγείς.

Γι' αυτό το λόγο θα πρέπει να πραγματοποιούνται στα νεογνά: μετρήσεις αιμοπεταλίων και επιπέδου ινωδογόνου στο πλάσμα, εξετάσεις πηκτικότητας και παραγόντων πήξεως.

4.6.2 Γαλουχία

Η απέκκριση του βαλπροϊκού στο μητρικό γάλα είναι χαμηλή, με συγκέντρωση μεταξύ 1% και 10% των επιπέδων του μητρικού ορού.

Βάσει της βιβλιογραφίας και της κλινικής πείρας, το ενδεχόμενο θηλασμού μπορεί να εξεταστεί, λαμβάνοντας υπόψη το προφίλ ασφάλειας του Derakine, ιδιαίτερα σε σχέση με τις αιματολογικές διαταραχές. (βλ. παρ. 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες)

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται για τον κίνδυνο υπνηλίας ιδιαίτερα σε περιπτώσεις θεραπειάς με συνδυασμό αντισπασμωδικών ή συνδυασμού με κατασταλτικά του ΚΝΣ και οιοπνευματώδη (βλ. παρ. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Σπάνιες ($\geq 0,01$ και $< 0,1\%$): ηπατική βλάβη (βλ. παρ. 4.4.1 Προειδοποιήσεις)

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Ναυτία, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, διάρροια, συχνά εμφανίζονται σε ορισμένους ασθενείς κατά τη έναρξη της θεραπείας, αλλά συνήθως εξαφανίζονται μετά από μερικές ημέρες χωρίς τη διακοπή της θεραπείας.

Πολύ σπάνιες ($< 0,01\%$): παγκρεατίτιδα, ορισμένες φορές θανατηφόρος (βλ. παρ. 4.4.1

Προειδοποιήσεις).

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Πολύ σπάνιες ($< 0,01\%$): υπονατρίαμια

Σύνδρομο Απρόσφορης Έκκρισης Αντιδιουρητικής Ορμόνης (Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH - SIADH).

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Όχι συχνές ($\geq 0,1$ και $< 1\%$): αταξία

Πολύ σπάνιες ($< 0,01\%$): αναστρέψιμη άνοια που σχετίζεται με αναστρέψιμη εγκεφαλική ατροφία.

Ορισμένα περιστατικά ληθάργου που κάποιες φορές οδηγούν σε παροδικό κόμα / εγκεφαλοπάθεια. Ήταν μεμονωμένα περιστατικά ή σχετίζονταν με μία αύξηση της εμφάνισης σπασμών κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και μειώθηκαν με τη διακοπή της θεραπείας ή τη μείωση της δόσολογίας. Αυτά τα περιστατικά κυρίως συνέβησαν κατά τη διάρκεια συνδυαστικής θεραπείας (ιδιαίτερα με φαινοβαρβιτάλη ή τοπιραμάτη) ή μετά από μία αιφνίδια αύξηση των δόσεων του βαλπροϊκού.

Μεμονωμένα περιστατικά αναστρέψιμου παρκινσονισμού.

Παροδικός ή/και δόσο-σχετιζόμενος ήπιος τρόμος στάσης και υπνηλία.

Περιστατικά μεμονωμένης και μέτριας υπεραμμονιαμίας χωρίς μεταβολή στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μπορεί να εμφανιστούν συχνά και δε θα πρέπει να προκαλούν διακοπή της θεραπείας.

Υπεραμμονιαμια που σχετίζεται με νευρολογικά συμπτώματα έχει επίσης αναφερθεί. Σε τέτοια περιστατικά θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διεξαγωγής περαιτέρω ερευνών (βλ. παρ. 4.4.2 Προφυλάξεις).

Συγγενείς, οικογενείς και γενετικές διαταραχές (βλ. παρ. 4.6.1 Κύηση)

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνή εμφάνιση θρομβοκυτταροπενίας (βλ. παρ. 4.4.2 Προφυλάξεις).

Σπάνιες ($\geq 0,01$ και $< 0,1\%$): περιστατικά αναιμίας, λευκοπενίας ή πανκυτταροπενίας.

Ανεπάρκεια του μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένης αμιγούς απλασίας της ερυθράς σειράς. Ακοκκιοκυτταραιμία.

Μεμονωμένη μείωση του ινωδογόνου στο αίμα και παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης έχουν αναφερθεί, συνήθως χωρίς σχετιζόμενα κλινικά σημεία και ιδιαιτέρως σε υψηλές δόσεις (το βαλπροϊκό νάτριο έχει μία ανασταλτική επίδραση στη δεύτερη φάση της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων) (βλ. επίσης παρ. 4.6.1 Κύηση).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Πολύ σπάνιες ($< 0,01\%$): τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα.

Εξάνθημα.
Παροδική ή/και δοσο-σχετιζόμενη αλωπεκία έχει συχνά αναφερθεί.

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού
Αμηνόρροια και δυσμηνόρροια

Ψυχιατρικές διαταραχές
Σύγχυση

Αγγειακές διαταραχές
Αγγειίτιδα

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου
Σπάνιες ($\geq 0,01$ και $< 0,1\%$): απώλεια ακοής, είτε αναστρέψιμη είτε μη αναστρέψιμη.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών
Πολύ σπάνιες ($< 0,01\%$): ενούρηση.
Έχουν υπάρξει μεμονωμένες αναφορές εμφάνισης αναστρέψιμου συνδρόμου Fanconi, αλλά ο τρόπος δράσης είναι ακόμη ασαφής.

Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος
Αγγειοοίδημα, σύνδρομο φαρμακευτικού εξανθήματος με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms - DRESS), αλλεργικές αντιδράσεις.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης
Πολύ σπάνιες ($< 0,01\%$): μη σοβαρό περιφερικό οίδημα
Αύξηση του σωματικού βάρους. Η αύξηση του σωματικού βάρους αποτελεί έναν παράγοντα κινδύνου εμφάνισης συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών και θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά (βλ. παρ. 4.4.2 Προφυλάξεις).

4.9 Υπερδοσολογία

Ευρήματα οξείας εκτεταμένης υπερδοσολογίας περιλαμβάνουν συνήθως κώμα με μυϊκή υποτονία, μειωμένα αντανακλαστικά, μύση, μειωμένες αναπνευστικές λειτουργίες, μεταβολική οξέωση.

Έχουν σημειωθεί θάνατοι μετά από εκτεταμένη υπερδοσολογία, παρ' όλα ταύτα συχνά το αποτέλεσμα είναι ευνοϊκό.

Μπορεί παρ' όλα ταύτα τα συμπτώματα να είναι μεταβλητά και επιληπτικές κρίσεις έχουν αναφερθεί παρουσία πολύ υψηλών επιπέδων στο πλάσμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ενδοκρανιακής υπέρτασης που σχετίζονται με εγκεφαλικό οίδημα.

Αντιμετώπιση

Η νοσοκομειακή αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας θα πρέπει να είναι συμπτωματική: πλύση στομάχου μπορεί να είναι χρήσιμο να γίνεται μέχρι και 10-12 ώρες μετά τη λήψη, καρδιο-αναπνευστική παρακολούθηση.

Σε μερικές μεμονωμένες περιπτώσεις έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία η ναλοξόνη.

Σε περίπτωση εκτεταμένης υπερδοσολογίας, έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία αιμοδιύλιση και αιμοδιήθηση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικό ευρέως φάσματος.
Κωδικός ATC: N03AG01

Το βαλπροϊκό επιδρά κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Φαρμακολογικές μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι το βαλπροϊκό έχει αντισπασμωδικές ιδιότητες σε διάφορα μοντέλα πειραματικής επιληψίας (γενικευμένες και εστιακές επιληπτικές κρίσεις).

Σε ανθρώπους, το βαλπροϊκό, έχει επίσης δείξει αντιεπιληπτική δραστηριότητα σε διαφόρους τύπους επιληψίας.

Ο βασικός μηχανισμός δράσης του φαίνεται να συνδέεται με την ενίσχυση της GABAεργικής οδού.

Το βαλπροϊκό νάτριο έχει δείξει ότι διεγείρει την αντιγραφή του ιού HIV-1 σε ορισμένες in vitro μελέτες. Ωστόσο αυτό το αποτέλεσμα είναι μέτριο, ασταθές, μη συσχετιζόμενο με τη δοσολογία, και δεν έχει αναφερθεί σε ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

- Η βιοδιαθεσιμότητα του βαλπροϊκού νατρίου πλησιάζει το 100% μετά από ενδοφλέβια ή από στόματος χορήγηση.
- Ο όγκος κατανομής περιορίζεται βασικά στο αίμα και το υγρό ταχείας εξωκυτταρικής ανταλλαγής.
Η συγκέντρωση του βαλπροϊκού οξέος στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό πλησιάζει τη συγκέντρωση του ελεύθερου στο πλάσμα. Το βαλπροϊκό διαπερνά τον πλακούντα. Όταν χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν, απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα, σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις (μεταξύ 1 και 10% της συνολικής συγκέντρωσης στον ορό).
- Τα θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε σύντομο χρονικό διάστημα (3-4 ημέρες) μετά την από στόματος χορήγηση. Στην ενδοφλέβια χορήγηση, τα θεραπευτικά επίπεδα στο πλάσμα μπορούν να επιτευχθούν σε λίγα λεπτά και μετά να διατηρηθούν με ενδοφλέβια έγχυση.
- Το βαλπροϊκό συνδέεται σε μεγάλη έκταση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η δέσμευση με τις πρωτεΐνες είναι δοσοεξαρτώμενη και ανάλογη με τις διαθέσιμες προς κορεσμό πρωτεΐνες.
- Το μόριο του βαλπροϊκού μπορεί να απομακρυνθεί με διάλυση αλλά μόνο η ελεύθερη μορφή (περίπου 10%) απεκκρίνεται.
- Αντίθετα από τα άλλα αντιεπιληπτικά, το βαλπροϊκό νάτριο δεν αυξάνει ούτε την αυτοδιάσπασή του, ούτε των άλλων παραγόντων όπως τα οιστρογόνα ή η προγεστερόνη. Αυτό οφείλεται στην απουσία ενζυματικής δράσης που να περιλαμβάνει το κυτόχρωμα P450.
- Η ημιπερίοδος ζωής είναι περίπου 8 με 20 ώρες. Συνήθως είναι μικρότερη στα παιδιά.
- Το βαλπροϊκό απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα, ακολουθώντας το μεταβολισμό μέσω γλυκουρονικής σύζευξης και β-οξειδωσης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι το βαλπροϊκό προκαλεί τερατογένεση.

Μελέτες σε επίμυες και εγκύους γυναίκες έδειξαν μεταφορά του φαρμάκου στον πλακούντα.

Δόσεις μεγαλύτερες από 65 mg/kg/ημέρα σε εγκύους επίμυες και μύς, προκάλεσαν σκελετικές ανωμαλίες στο κήμα, κυρίως στις πλευρές και τους σπονδύλους. Δόσεις μεγαλύτερες από 150 mg/kg/ημέρα σε έγκυα κουνέλια, προκάλεσαν απορρόφηση του εμβρύου και (κυρίως) ανωμαλίες των μαλακών μορίων του κήματος. Στους επίμυες παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη καθυστέρηση στην έναρξη του τοκετού. Η μεταγεννητική ανάπτυξη και επιβίωση του απογόνου επηρεάστηκε αρνητικά, ιδιαίτερα όταν το φάρμακο χορηγήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και στην αρχή της γαλουχίας.

Ογκογένεση:

Δόσεις βαλπροϊκού οξέος 0.80 και 170 mg/kg/ημέρα χορηγήθηκαν επί 2 χρόνια σε επίμυες και μύς. Ποικίλα νεοπλάσματα παρατηρήθηκαν και στα 2 είδη. Τα κυριότερα ευρήματα περιλάμβαναν αύξηση της συχνότητας εμφάνισης υποδορίου ινοσαρκώματος σε άρρηνες επίμυες που πήραν υψηλές δόσεις βαλπροϊκού οξέος καθώς και μια στατιστικά σημαντική δόσοεξαρτώμενη τάση ανάπτυξης καλοήθων πνευμονικών αδενωμάτων σε άρρηνες μύς που πήραν βαλπροϊκό οξύ. Η σημασία των ευρημάτων αυτών για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Μεταλλαξιογένεση:

Μελέτες του βαλπροϊκού που έγιναν σε βακτήρια και κύτταρα θηλαστικών, δεν έδειξαν ότι το βαλπροϊκό είναι δυνητικά μεταλλαξιγόνο.

Επίδραση στη γονιμότητα:

Μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε νεαρούς και ενήλικες επίμυες και σκύλους, έδειξαν μειωμένη σπερματογένεση και ατροφία των όρχεων με δόσεις μεγαλύτερες από 200 mg/kg/ημέρα στους επίμυες και μεγαλύτερες από 90 mg/kg/ημέρα στους σκύλους.

Μελέτες γονιμότητας σε επίμυες, με δόσεις έως 350 mg/kg/ημέρα επί 60 ημέρες, δεν είχαν επίδραση στη γονιμότητα.

Η επίδραση του βαλπροϊκού στην ανάπτυξη των όρχεων και στη σπερματογένεση και γονιμότητα του ανθρώπου, είναι άγνωστη.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**6.1 Κατάλογος εκδόχων****Γαστροανθεκτικά δισκία**

200 mg/TAB.

Polyvidone K-90
Calcium silicate
Talc purified
Magnesium stearate
Polyvidone K-30
Macrogol 400
Starch maize
Titanium dioxide E 171
Ethyl phthalate
Cellacefate

500 mg/TAB.

Polyvidone K-90
Calcium silicate
Talc purified
Magnesium stearate
Polyvidone K-30
Macrogol 400
Starch maize
Titanium dioxide E 171
Iron oxide yellow E 172
Ethyl phthalate
Cellacefate.

Πόσιμο διάλυμα

Urea
Sodium hydroxide
Water purified.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

Γαστροανθεκτικά δισκία: 36 μήνες
Πόσιμο διάλυμα: 36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Τα γαστροανθεκτικά δισκία Derakine πρέπει να φυλάσσονται στον εσωτερικό τους περιέκτη, σε ξηρό μέρος σε θερμοκρασία περιβάλλοντος ($\leq 25\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Το πόσιμο διάλυμα θα πρέπει να φυλάσσεται σε θερμοκρασία περιβάλλοντος και προστατευμένα από το άμεσο ηλιακό φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γαστροανθεκτικά δισκία 200 και 500 mg/TAB.

Πλαστική φιάλη πολυπροπυλενίου με πάμα πολυαιθυλενίου με αφυγραντική ουσία (silica gel).
Χάρτινο κουτί που φέρει όλες τις υποχρεωτικές πληροφορίες και περιέχει τον πλαστικό περιέκτη και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Πόσιμο διάλυμα

Γυάλινο φιαλίδιο καφέ χρώματος με πάμα αλουμινίου που φέρει παρέμβασμα πολυαιθυλενίου.

Σύριγγα πολυαιθυλενίου βαθμολογημένη:

- Σε ml (0-2 ml με διαβαθμίσεις ανά 0,25 ml)
- Σε mg (0-400 mg με διαβαθμίσεις ανά 50 mg).

Χάρτινο κουτί που φέρει όλες τις υποχρεωτικές πληροφορίες και περιέχει το γυάλινο φιαλίδιο, τη βαθμολογημένη σύριγγα και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

sanofi-aventis ΑΕΒΕ

Λεωφ. Συγγρού 348
Κτήριο Α΄
176 74 Καλλιθέα
Τηλ.: 210 90 01 600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Γαστροανθεκτικά δισκία 200 mg:

41430/07/27.05.2008

Γαστροανθεκτικά δισκία 500 mg:

41428/07/27.05.2008

Πόσιμο διάλυμα:

41432/07/27.05.2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης

Γαστροανθεκτικά δισκία 200 mg:

17.03.1983

Γαστροανθεκτικά δισκία 500 mg:

01.10.1982

Πόσιμο διάλυμα:

01.10.1982

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας:

Γαστροανθεκτικά δισκία 200 mg:

Γαστροανθεκτικά δισκία 500 mg:

Πόσιμο διάλυμα:

27.05.2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

18.08.2010