

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DEPAKINE CHRONO[®]

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

	<u>Ανά δισκίο</u>
Valproate sodium (DCI)	333,0 mg
Valproic acid (DCI)	145,0 mg
Αντιστοιχεί σε 500 mg valproate sodium ανά 1 δισκίο	

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

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.

Θεραπεία του μανιακού επεισοδίου στη διπολική διαταραχή όταν το λίθιο αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτό. Η συνέχιση της θεραπείας μετά το μανιακό επεισόδιο θα μπορούσε να εξεταστεί σε ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στο βαλπροϊκό για την οξεία μανία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Επιληψία

Το φάρμακο μπορεί να χορηγηθεί είτε πριν είτε μετά το γεύμα. Πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση με θερμά ροφήματα ή μαζί με την τροφή. Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης 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 να φτάσουμε στη βέλτιστη δοσολογία 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 προσθήκη 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. Παρ' όλα 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. Δεν υπάρχουν στοιχεία ασφάλειας για δόσεις μεγαλύτερες των 60 mg/kg/ημέρα (βλ. παρ. 4.4.2 Προφυλάξεις).

- 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 και το πόσιμο διάλυμα 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.

Μανιακά επεισόδια στη διπολική διαταραχή:

Σε ενήλικες:

Η ημερήσια δοσολογία πρέπει να καθορίζεται και να ελέγχεται εξατομικευμένα από τον θεράποντα ιατρό.

Η αρχική συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 750 mg. Επιπρόσθετα, σε κλινικές μελέτες αρχική δόση των 20 mg βαλπροϊκού / kg βάρους σώματος έχει επίσης δείξει ένα αποδεκτό προφίλ ασφάλειας.

Οι μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορεί να δοθούν μία ή δύο φορές ημερησίως.

Η δόση θα πρέπει να αυξάνεται με τον ταχύτερο δυνατό ρυθμό, έτσι ώστε να επιτευχθεί η χαμηλότερη θεραπευτική δόση που να δίνει το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Η ημερήσια δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση προκειμένου να καθοριστεί η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση για τον κάθε ασθενή.

Η μέση ημερήσια δόση συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 1.000 mg και 2.000 mg βαλπροϊκού. Οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ημερήσιες δόσεις υψηλότερες από 45 mg/kg βάρους σώματος/ημέρα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά.

Η συνέχιση της θεραπείας των μανιακών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή θα πρέπει να προσαρμόζεται εξατομικευμένα χρησιμοποιώντας τη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση.

Σε παιδιά και εφήβους:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Depakine Chrono για τη θεραπεία των μανιακών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών.

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 συγχρόνης 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 πρώιμη 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. Επιβάλλεται να γίνουν αμέσως εξετάσεις οι οποίες περιλαμβάνουν κλινική εξέταση και βιολογική αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας.

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 συγχρορούνται σαλικυλικά, θα πρέπει επίσης να διακοπούν μια και χρησιμοποιούν την ίδια μεταβολική οδό.

Παγκρεατίτιδα

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί επεισόδια σοβαρής παγκρεατίτιδας που μπορεί να οδηγήσουν 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 άλγος 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 σχετιζόταν με μειωμένη

λήψη τροφής, υγρών και απώλεια βάρους. Αυτοί οι ασθενείς είχαν χαμηλότερη κάθαρση βαλπροϊκού και αυξημένη ουρία. 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 Chrono 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 Chrono 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. Ο μηχανισμός ανάπτυξης αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν την πιθανότητα αυξημένου κινδύνου για το βαλπροϊκό. 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 συστήματος, πρέπει να σταθμιστεί το πιθανό όφελος έναντι του πιθανού κινδύνου σε ασθενείς με συστηματικό ερυθρηματώδη 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 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 MAO, 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.

- *Φαιντοϊνη*

Το βαλπροϊκό αυξάνει τη συνολική συγκέντρωση φαιντοϊνης στο πλάσμα. Επιπλέον το βαλπροϊκό αυξάνει την ελεύθερη φαιντοϊνη με πιθανά συμπτώματα υπερδοσολογίας (το βαλπροϊκό οξύ εκτοπίζει την φαιντοϊνη 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 φαιντοϊνης 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 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.

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.

Καρβαπενέμες (ranipenem, meropenem, imipenem...): Έχει παρατηρηθεί μείωση των επιπέδων του βαλπροϊκού στο αίμα, που μερικές φορές σχετίζεται με εμφάνιση σπασμών, όταν συνδυάζεται με ranipenem 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 υπεραμμοναιμία. Οι ασθενείς στους οποίους χορηγούνται αυτά τα δύο φάρμακα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα υπεραμμοναιμικής 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

Αυτό το φάρμακο δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας εκτός εάν είναι απολύτως απαραίτητο (δηλαδή σε καταστάσεις, όπου άλλες θεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές ή δεν είναι ανεκτές). Γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει

να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

- 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 Chrono, επάγει έναν υψηλότερο κίνδυνο τερατογένεσης σε σχέση με τη μονοθεραπεία με βαλπροϊκό οξύ.

Στοιχεία έχουν δείξει μία συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης του εμβρύου σε Depakine Chrono 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 Depakine Chrono κατά τη διάρκεια της κύησης. Απαιτείται η συμβουλή ειδικού και οι γιατροί παροτρύνονται ιδιαίτερος να συζητούν τα θέματα αναπαραγωγής με τους ασθενείς τους, πριν συνταγογραφήσουν το Depakine Chrono για πρώτη φορά ή πριν μία γυναίκα που λαμβάνει ήδη θεραπεία με Depakine προγραμματίσει να μείνει έγκυος.

Αν μία γυναίκα προγραμματίζει να μείνει έγκυος, η θεραπεία με Depakine Chrono θα πρέπει να επαναξιολογείται ανεξάρτητα από την ένδειξη. Σε ένδειξη διπολικών διαταραχών, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της προφυλακτικής θεραπείας με Depakine Chrono. Εάν, σε οποιαδήποτε ένδειξη, μετά από μία προσεκτική αξιολόγηση των κινδύνων και των οφελών, η θεραπεία με Depakine Chrono συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της κύησης συνιστάται η χρήση του Depakine Chrono 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 φυλλικού οξέος πριν την κύηση και στην ανάλογη δοσολογία (5 mg ημερησίως), έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος βλάβης του νωτιαίου σωλήνα.

Κατά τη 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. Αδυναμία σύνθεσης ινωδογόνου έχει επίσης αναφερθεί η οποία 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 την μείωση των παραγόντων της βιταμίνης K, που οφείλεται στη φαινοβαρβιτάλη και σε ενζυματικούς 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 εμπειρίας, το ενδεχόμενο θηλασμού μπορεί να εξεταστεί, λαμβάνοντας υπόψη το προφίλ ασφάλειας του Depakine Chrono, 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 θεραπείας 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 την 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 ($< 0,01\%$): υπονατριάμια

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. Μεμονωμένα περιστατικά σχετίζονταν με αύξηση της εμφάνισης σπασμών κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τα οποία μειώθηκαν με τη διακοπή της θεραπείας ή τη μείωση της δοσολογίας. Αυτά τα περιστατικά συνέβησαν κυρίως 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 δοδο-σχετιζόμενος ήπιος τρόμος στάσης και υπνηλία.

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

Καταστολή και εξωπυραμιδικές διαταραχές.

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 ιδιαίτερος 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 κόμα 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 διάφορους 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.

Υπάρχει μία μελέτη 52 εβδομάδων, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο καθώς και άλλες ανοικτού σχεδιασμού μελέτες που περιλαμβάνουν και διπολική διαταραχή ταχείας εναλλαγής, οι οποίες δείχνουν σαφή αποτελεσματικότητα στην πρόληψη του μανιακού επεισοδίου και στην πρόληψη υποτροπής της διπολικής διαταραχής.

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 την 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 δόσοεξαρτώμενη 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 ενζυμικής 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.

Ιδιότητες του Depakine Chrono

Σε σύγκριση με τα γαστροανθεκτικά δισκία, η μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης (Depakine Chrono) χαρακτηρίζεται, σε αντίστοιχες δόσεις, από:

- απουσία λανθάνοντος χρόνου αντίδρασης μετά τη χορήγηση
- εκτεταμένη απορρόφηση
- παρόμοια βιοδιαθεσιμότητα
- χαμηλότερες συνολικές και ελεύθερες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα (C_{max}) (μείωση του μέγιστου περίπου κατά 25% αλλά με ένα σχετικά σταθερό επίπεδο, από 4 έως 14 ώρες μετά τη χορήγηση). Σαν αποτέλεσμα αυτής της μείωσης των διακυμάνσεων, οι συγκεντρώσεις του βαλπροϊκού νατρίου είναι πιο ομαλές και έχουν μία πιο ομοιογενή κατανομή ανάμεσα σε νύχτα και ημέρα. Μετά τη χορήγηση της ίδιας δόσης 2 φορές ημερησίως, το εύρος των διακυμάνσεων στο πλάσμα μειώνεται κατά το ήμισυ.
- μεγαλύτερη γραμμική συσχέτιση μεταξύ δοσολογίας και συγκεντρώσεων στο πλάσμα (ολικών και ελεύθερων).

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 μυς, προκάλεσαν σκελετικές ανωμαλίες στο κύημα, 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 κυήματος. Στους επίμυες παρατηρήθηκε δόσοεξαρτώμενη 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.

Ουκογένεση:

Δόσεις βαλπροϊκού οξέος 0,80 και 170 mg/kg/ημέρα χορηγήθηκαν επί 2 χρόνια σε επίμυες και μυς.

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 μυς 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 μεταλλαξιογόνο.

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

Copolymer of methacrylic and acrylic esters, quaternary ammonium chloride–type II–(powder),
Ethylcellulose
Silicon dioxide colloidal (hydrated)
Hypromellose
Polyacrylate
Macrogol 6000
Talc
Titanium dioxide E 171

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

36 μήνες

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Τα δισκία Depakine Chrono πρέπει να φυλάσσονται στον εσωτερικό τους περιέκτη, σε ξηρό μέρος σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Θερμοκολλημένο blister PVC/PVDC/ALU ή ALU/ALU ή φιαλίδιο
Χάρτινο κουτί που φέρει όλες τις υποχρεωτικές πληροφορίες και περιέχει τα συσκευασμένα σε blister δισκία και το φύλλο οδηγιών χρήσης.

Συσκευασία: Κουτί που περιέχει 60 δισκία σε κυψέλες των 10 δισκίων η καθεμιά (BT x 60 [Blister 6 x 10]).

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 ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

6911/02.02.2006

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης:

01.02.1990

Ημερομηνία ανανέωσης της άδειας:

02.02.2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11.11.2010