

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DEPAKINE 200 mg γαστροανθεκτικά δισκία

DEPAKINE 500 mg γαστροανθεκτικά δισκία

DEPAKINE 200 mg/ml πόσιμο διάλυμα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Γαστροανθεκτικά δισκία

Depakine 200 mg

Βαλπροϊκό νάτριο (DCI)

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Νάτριο 27,68 mg (βλ. παράγραφο 4.4)

ανά δισκίο

200,0 mg

Depakine 500 mg

Βαλπροϊκό νάτριο (DCI)

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Νάτριο 69,19 mg (βλ. παράγραφο 4.4)

ανά δισκίο

500,0 mg

Πόσιμο διάλυμα

Depakine 200 mg

Βαλπροϊκό νάτριο (DCI)

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Νάτριο 27,67 mg (βλ. παράγραφο 4.4)

ανά 1 ml

200,0 mg

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

- Γαστροανθεκτικά δισκία

- Πόσιμο διάλυμα

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).

Κορίτσια και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το βαλπροϊκό πρέπει να αρχίζει και να επιβλέπεται από ειδικό με εμπειρία στη διαχείριση της επιληψίας. Το βαλπροϊκό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε κορίτσια και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός αν άλλες θεραπευτικές αγωγές είναι αναποτελεσματικές ή μη ανεκτές.

Το βαλπροϊκό συνταγογραφείται και χορηγείται σύμφωνα με το Πρόγραμμα Πρόληψης Κήσης (παράγραφοι 4.3 και 4.4).

Το όφελος και ο κίνδυνος θα πρέπει να επανεξεταστούν προσεκτικά σε τακτικές αξιολογήσεις της θεραπείας.

Κατά προτίμηση, το βαλπροϊκό πρέπει να συνταγογραφείται ως μονοθεραπεία και στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, εάν είναι δυνατό σε μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης. Η ημερήσια δόση πρέπει να χωρίζεται σε τουλάχιστον δύο μεμονωμένες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.6).

Άνδρες

Συνιστάται η χορήγηση του Depakine να αρχίζει και να επιβλέπεται από ειδικό με εμπειρία στη διαχείριση της επιληψίας (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Ενδέχεται να είναι απαραίτητο σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια να μειωθεί η δοσολογία ή να αυξηθεί η δοσολογία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Το βαλπροϊκό νάτριο μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης (βλ. παράγραφο 4.9). Η δοσολογία θα πρέπει να τροποποιείται σύμφωνα με την κλινική παρακολούθηση του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένη και ηπατική ανεπάρκεια, παρατηρήθηκε σε ασθενείς των οποίων η θεραπευτική αγωγή είχε και βαλπροϊκό νάτριο (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4).

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. παράγραφο 4.5).

Δοσολογία

Η αρχική ημερήσια δοσολογία είναι συνήθως 10-15 mg/kg και στη συνέχεια οι δόσεις ρυθμίζονται ανοδικά έως ότου βρεθεί η βέλτιστη (βλ. παράγραφο 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. παράγραφο 4.4). Δεν υπάρχουν στοιχεία ασφάλειας για δόσεις μεγαλύτερες των 60 mg/kg/ημέρα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

- Σε παιδιά άνω των 20 kg, η συνηθισμένη δόση είναι 20-30 mg/kg, ημερησίως.
Σε παιδιά κάτω των 20 kg: 20 mg/kg, ημερησίως.

Ενήλικες

- Σε ενήλικες, η συνηθισμένη δόση είναι μέσα στο εύρος των 20-30 mg/kg, ημερησίως.

Ηλικιωμένοι

- 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. Μεταξύ των από του στόματος φαρμακοτεχνικών μορφών, το πόσιμο διάλυμα είναι η πιο κατάλληλη μορφή για τη χορήγηση σε παιδιά κάτω των 11 ετών.

4.3 Αντενδείξεις

Το Depakine αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα.
- Προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό σοβαρής ηπατίτιδας, ειδικά αν σχετίζεται με φάρμακα.
- Υπερευαισθησία στο βαλπροϊκό ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ηπατική πελίωση.
- Ασθενείς με γνωστές μιτοχονδριακές διαταραχές προκαλούμενες από μεταλλάξεις στο πυρηνικό γονίδιο που κωδικοποιεί το μιτοχονδριακό ένζυμο πολυμεράση γάμα, π.χ. σύνδρομο Alpers-Huttenlocher, καθώς και σε παιδιά κάτω των δύο ετών για τα οποία υπάρχει υπόνοια ότι πάσχουν από σχετιζόμενη με την πολυμεράση γάμα διαταραχή (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με γνωστές διαταραχές του κύκλου της ουρίας (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με συστηματική πρωτοπαθή ανεπάρκεια καρνιτίνης που δεν έχει διορθωθεί (βλ. παράγραφο 4.4 Ασθενείς σε κίνδυνο υποκαρνιτιναιμίας)
- στην εγκυμοσύνη, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπευτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.6)
- σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται τα κριτήρια του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.6)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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 συγγενείς μεταβολικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων μιτοχονδριακών διαταραχών όπως ανεπάρκεια καρνιτίνης, διαταραχές του κύκλου της ουρίας, μεταλλάξεις POLG (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4) 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 με μεγαλύτερο κίνδυνο τις 2-12 εβδομάδες.

Ενδεικτικά συμπτώματα

Τα κλινικά συμπτώματα είναι σημαντικά για πρώιμη διάγνωση. Ιδιαίτερος 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, 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.

Εργαστηριακές εξετάσεις

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 ιδιαίτερος το χρόνο προθρομβίνης, είναι από τις πλέον σχετικές. Επιβεβαίωση ενός μη φυσιολογικά παρατεταμένου χρόνου προθρομβίνης, ιδιαίτερος σε συσχέτισμό 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.

Όπως συμβαίνει και με τα περισσότερα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά σκευάσματα, είναι πιθανό να παρατηρηθούν στα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων υψηλές τιμές ηπατικών ενζύμων, κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας. Αυτό μπορεί να είναι παροδικό.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, προτείνονται πιο εξειδικευμένες εργαστηριακές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου προθρομβίνης. Είναι πιθανό να γίνει μείωση της θεραπευτικής δόσης και να επαναληφθούν οι εργαστηριακές εξετάσεις. Μπορεί να επηρεάσει τις θυρεοειδικές δοκιμασίες.

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.

Κορίτσια/Εφηβες/Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Εγκυμοσύνη

Πρόγραμμα Πρόληψης Κήσης

Το βαλπροϊκό έχει υψηλή πιθανότητα πρόκλησης τερατογένεσης και τα παιδιά που εκτέθηκαν στο βαλπροϊκό ενδομητρίως, διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για συγγενείς ανωμαλίες και

νευροαναπτυξιακές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.6). Το Depakine αντενδείκνυται στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα.
- Προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό σοβαρής ηπατίτιδας, ειδικά αν σχετίζεται με φάρμακα.
- Υπερευαισθησία στο βαλπροϊκό ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ηπατική πελίωση.
- Ασθενείς με γνωστές μιτοχονδριακές διαταραχές προκαλούμενες από μεταλλάξεις στο πυρηνικό γονίδιο που κωδικοποιεί το μιτοχονδριακό ένζυμο πολυμεράση γάμμα, π.χ. σύνδρομο Alpers-Huttenlocher, καθώς και σε παιδιά κάτω των δύο ετών για τα οποία υπάρχει υπόνοια ότι πάσχουν από σχετιζόμενη με την πολυμεράση γάμμα διαταραχή
- Ασθενείς με γνωστές διαταραχές του κύκλου της ουρίας
- στην εγκυμοσύνη, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπευτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.6)
- σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται τα κριτήρια του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.6)

Κριτήρια του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης:

Ο συνταγογράφος πρέπει να εξασφαλίσει ότι:

- σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αξιολογούνται οι μεμονωμένες περιπτώσεις, με τη συμμετοχή της ασθενούς στη συζήτηση, να διασφαλίζεται η δέσμευσή της, να συζητούνται οι θεραπευτικές επιλογές και να διασφαλίζεται η κατανόηση των κινδύνων και των μέτρων που απαιτούνται για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων.
- η πιθανότητα εγκυμοσύνης αξιολογείται για όλες τις γυναίκες ασθενείς.
- η ασθενής έχει κατανοήσει και αναγνωρίσει τους κινδύνους συγγενών ανωμαλιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της σημαντικότητας των κινδύνων για παιδιά που εκτίθενται στο βαλπροϊκό ενδομητρίως.
- η ασθενής κατανοεί την ανάγκη να υποβληθεί σε έλεγχο εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως απαιτείται.
- η ασθενής συμβουλευτεί σχετικά με την αντισύλληψη και είναι σε θέση να συμμορφωθεί με την ανάγκη να χρησιμοποιήσει αποτελεσματική αντισύλληψη (για περισσότερες λεπτομέρειες παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παραπομπή για την αντισύλληψη σε αυτήν τη συσκευασία) χωρίς διακοπή καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με βαλπροϊκό.
- η ασθενής κατανοεί την ανάγκη για τακτική (τουλάχιστον ετήσια) ανασκόπηση της θεραπείας από έναν ειδικό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας.
- η ασθενής κατανοεί την ανάγκη να συμβουλευτεί τον γιατρό της μόλις σχεδιάσει την εγκυμοσύνη προκειμένου να εξασφαλίσει έγκαιρη συζήτηση και μετάβαση σε εναλλακτικές επιλογές θεραπείας πριν από τη σύλληψη και πριν διακοπεί η αντισύλληψη.
- η ασθενής κατανοεί την ανάγκη να συμβουλευτεί επείγοντως το γιατρό της σε περίπτωση εγκυμοσύνης.
- η ασθενής έχει λάβει τον οδηγό ασθενούς.
- η ασθενής έχει αναγνωρίσει ότι έχει κατανοήσει τους κινδύνους και τις απαραίτητες προφυλάξεις που σχετίζονται με τη χρήση βαλπροϊκού (Ετήσιο Έντυπο Γνωστοποίησης Κινδύνου).

Οι όροι αυτοί αφορούν επίσης τις γυναίκες που δεν είναι σεξουαλικά ενεργές εκτός εάν ο συνταγογράφος θεωρήσει ότι υπάρχουν επιτακτικοί λόγοι που υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει κίνδυνος εγκυμοσύνης.

Κορίτσια

- Οι συνταγογράφοι πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι γονείς / φροντιστές των κοριτσιών καταλαβαίνουν την ανάγκη να επικοινωνήσουν με τον ειδικό όταν το κορίτσι που χρησιμοποιεί βαλπροϊκό εμφανίσει εμμηναρχή.
- Ο συνταγογράφος πρέπει να διασφαλίσει ότι οι γονείς / φροντιστές των κοριτσιών που εμφανίζουν εμμηναρχή, έχουν ενημερωθεί σχετικά με τους κινδύνους συγγενών ανωμαλιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της σημαντικότητας των κινδύνων για παιδιά που εκτίθενται σε βαλπροϊκό ενδομητρίως.

- Σε ασθενείς που εμφανίζουν εμμηναρχή, ο ειδικός συνταγογράφησης πρέπει να επανεξετάζει την ανάγκη για θεραπεία με βαλπροϊκό ετησίως και να εξετάζει εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Εάν το βαλπροϊκό είναι η μόνη κατάλληλη θεραπεία, θα πρέπει να συζητηθεί η ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης και όλων των άλλων κριτηρίων πρόληψης εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να καταβληθεί κάθε προσπάθεια από τον ειδικό για να μεταβεί σε εναλλακτική θεραπεία στα κορίτσια πριν φτάσουν στην ενηλικίωση.

Έλεγχος Εγκυμοσύνης

Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με βαλπροϊκό. Η θεραπεία με βαλπροϊκό δεν πρέπει να ξεκινά σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία χωρίς αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμής εγκυμοσύνης (τεστ εγκυμοσύνης πλάσματος), που επιβεβαιώνεται από πάροχο υγειονομικής περίθαλψης, για να αποκλειστεί η ακούσια χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, στις οποίες χορηγείται βαλπροϊκό, πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη χωρίς διακοπή καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με βαλπροϊκό. Σε αυτές τις ασθενείς, πρέπει να παρέχονται πλήρεις πληροφορίες σχετικά με την πρόληψη της εγκυμοσύνης και θα πρέπει να παραπέμπονται για συμβουλές αντισύλληψης εάν δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται τουλάχιστον μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης (κατά προτίμηση μια ανεξάρτητη από τον χρήστη μορφή, όπως μία ενδομήτρια συσκευή ή εμφύτευμα) ή δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης περιλαμβανομένης μιας μεθόδου φραγμού. Οι μεμονωμένες περιπτώσεις θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να αξιολογούνται, κατά την επιλογή της μεθόδου αντισύλληψης με τη συμμετοχή της ασθενούς στη συζήτηση, προκειμένου να διασφαλιστεί η εμπλοκή της και η συμμόρφωσή της με τα επιλεγέντα μέτρα. Ακόμα κι αν έχει αμηνόρροια, πρέπει να ακολουθήσει όλες τις συμβουλές για αποτελεσματική αντισύλληψη.

Προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα

Η συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα, περιλαμβανομένων των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστρογόνα, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού οξέος (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να παρακολουθούν την κλινική ανταπόκριση (έλεγχος επιληπτικών κρίσεων ή έλεγχος διάθεσης) κατά την έναρξη ή τη διακοπή των προϊόντων που περιέχουν οιστρογόνα.

Αντιθέτως, το βαλπροϊκό δεν μειώνει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών.

Ετήσιες ανασκοπήσεις θεραπείας από ειδικό

Ο ειδικός θα πρέπει να εξετάζει τουλάχιστον ετησίως αν το βαλπροϊκό είναι η καταλληλότερη θεραπεία για την ασθενή. Ο ειδικός θα πρέπει να συζητά το ετήσιο έντυπο επιβεβαίωσης κινδύνου κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια κάθε ετήσιας ανασκόπησης και να διασφαλίζει ότι ο ασθενής έχει κατανοήσει το περιεχόμενό του.

Σχεδιασμός για εγκυμοσύνη

Για την ένδειξη της επιληψίας, εάν μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος, ένας ειδικός που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας πρέπει να επανεξετάσει τη θεραπεία με βαλπροϊκό και να εξετάσει εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Πρέπει να καταβληθεί κάθε δυνατή προσπάθεια για τη μετάβαση σε κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία πριν από τη σύλληψη και πριν τη διακοπή της αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.6). Εάν η μετάβαση δεν είναι εφικτή, η γυναίκα θα πρέπει να λάβει περαιτέρω συμβουλές σχετικά με τους κινδύνους για το βαλπροϊκό για το αγέννητο παιδί ώστε να υποστηρίξει την τεκμηριωμένη λήψη αποφάσεων σχετικά με τον οικογενειακό προγραμματισμό.

Σε περίπτωση εγκυμοσύνης

Εάν μια γυναίκα που λαμβάνει βαλπροϊκό μείνει έγκυος, πρέπει να το αναφέρει αμέσως σε έναν ειδικό για να επαναξιολογήσει τη θεραπεία με βαλπροϊκό και να εξετάσει εναλλακτικές επιλογές.

Οι ασθενείς σε εγκυμοσύνη που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό και οι σύντροφοί τους θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό που έχει εμπειρία στους τερατογόνους παράγοντες για αξιολόγηση και συμβουλευτική σχετικά με την έκθεση κατά την εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.6)

Ο φαρμακοποιός πρέπει να διασφαλίσει ότι

- η κάρτα ασθενούς παρέχεται με κάθε χορήγηση βαλπροϊκού και οι ασθενείς κατανοούν το περιεχόμενό της.
- Οι ασθενείς συμβουλεύονται να μην σταματήσουν τη θεραπεία με βαλπροϊκό και να επικοινωνήσουν αμέσως με έναν ειδικό σε περίπτωση προγραμματισμένης ή υποψίας εγκυμοσύνης.

Εκπαιδευτικά Υλικά

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας έχει παράσχει εκπαιδευτικά υλικά για την ενίσχυση των προειδοποιήσεων και την παροχή καθοδήγησης σχετικά με τη χρήση του βαλπροϊκού στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και τις λεπτομέρειες του προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης, προκειμένου να βοηθήσει τους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς να αποφύγουν την έκθεση στο βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να παρέχεται ένας οδηγός ασθενούς και μια κάρτα ασθενούς σε όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που λαμβάνουν βαλπροϊκό. Κατά την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια κάθε ετήσιας ανασκόπησης της θεραπείας με βαλπροϊκό από τον ειδικό ιατρό θα πρέπει να δίνεται το ετήσιο έντυπο αναγνώρισης κινδύνου.

Χρήση σε άνδρες ασθενείς

Μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών (NDD) σε παιδιά που γεννήθηκαν από άνδρες οι οποίοι έλαβαν βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη σε σύγκριση με παιδιά που γεννήθηκαν από άνδρες οι οποίοι έλαβαν λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.6).

Ως προληπτικό μέτρο, οι συνταγογράφοντες ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους άνδρες ασθενείς σχετικά με αυτόν τον δυνητικό κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.6) και να συζητούν σχετικά με την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης και από τη γυναίκα σύντροφο, ενόσω χρησιμοποιούν βαλπροϊκό και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι άνδρες ασθενείς δεν θα πρέπει να δωρίσουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βαλπροϊκό θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά από τον συνταγογράφοντα ιατρό τους προκειμένου να διαπιστωθεί εάν το βαλπροϊκό εξακολουθεί να είναι η πιο κατάλληλη θεραπεία για τον ασθενή. Για τους άνδρες ασθενείς που σχεδιάζουν να τεκνοποιήσουν, θα πρέπει να εξετάζεται και να συζητείται μαζί τους η χρήση κατάλληλων εναλλακτικών επιλογών θεραπείας. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αξιολογούνται οι ειδικές συνθήκες. Συνιστάται να ζητείται η συμβουλή ενός ειδικού με εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας, κατά περίπτωση.

Διατίθενται εκπαιδευτικά υλικά για επαγγελματίες υγείας και άνδρες ασθενείς. Στους άνδρες ασθενείς που χρησιμοποιούν βαλπροϊκό θα πρέπει να παρέχεται ένας οδηγός ασθενούς.

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 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.

Σκευάσματα με καρβαπενέμες

Η ταυτόχρονη χρήση βαλπροϊκού και σκευασμάτων με καρβαπενέμες δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με γνωστή ή πιθανή μιτοχονδριακή νόσο

Το βαλπροϊκό ενδέχεται να ενεργοποιήσει ή να επιδεινώσει κλινικές ενδείξεις υποκείμενων μιτοχονδριακών νόσων προκαλούμενων από μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA και στο πυρηνικό κωδικοποιημένο γονίδιο πολυμεράσης γάμα. Ειδικότερα, σε ασθενείς με κληρονομικά νευρομεταβολικά σύνδρομα προκαλούμενα από μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό γονίδιο του ενζύμου πολυμεράση γάμα, π.χ. σύνδρομο Alpers-Huttenlocher, η συχνότητα αναφοράς οξείας ηπατικής ανεπάρκειας προκαλούμενης από βαλπροϊκό και θανάτων ηπατικής αιτιολογίας είναι μεγαλύτερη.

Η ύπαρξη διαταραχής σχετιζόμενης με την πολυμεράση γάμα πρέπει να πιθανολογείται σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ή με συμπτώματα ενδεικτικά μιας σχετιζόμενης με πολυμεράση γάμα διαταραχής όπως, μεταξύ άλλων, ανεξήγητη εγκεφαλοπάθεια, ανθεκτική επιληψία (εστιακά, μυοκλονική), «status epilepticus» κατά την εκδήλωση της διαταραχής, καθυστέρηση στην ανάπτυξη, ψυχοκινητική παλλινδρόμηση, αξονική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, μυοπάθεια, παρεγκεφαλιδική αταξία, οφθαλμοπληγία ή επιπλεγμένη ημικρανία με ινιακή αύρα. Η εξέταση για τη μετάλλαξη πολυμεράσης γάμα πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με την ισχύουσα κλινική πρακτική στη διαγνωστική αξιολόγηση τέτοιων διαταραχών (βλ. παράγραφο 4.3).

Σπασμοί επιδεινωθέντες

Όπως και με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, ορισμένοι ασθενείς ενδεχομένως να εμφανίσουν, αντί βελτίωσης, μία αναστρέψιμη επιδείνωση της συχνότητας και της σοβαρότητας των σπασμών (περιλαμβανομένου του status epilepticus), ή την έναρξη νέων τύπων σπασμών με βαλπροϊκό. Σε περίπτωση επιδείνωσης των σπασμών, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευτούν αμέσως τον γιατρό τους (βλ. παράγραφο 4.8).

Προφυλάξεις

- **Δοκιμές ηπατικής λειτουργίας**

Εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, θα πρέπει να γίνονται πριν τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3) και περιοδικά κατά τη διάρκεια των 6 πρώτων μηνών, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση αλλαγών σε συγχρηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα (αύξηση της δόσης ή προσθήκες) που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν το ήπαρ, η παρακολούθηση του ήπατος θα πρέπει να ξαναρχίζει όπως ενδείκνυται (βλ. επίσης παράγραφο 4.5 για τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης με σαλικυλικά, άλλα αντισπασμωδικά συμπεριλαμβανομένης της κανναβιδιόλης).

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.

- **Αιματολογικές εξετάσεις**

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. παράγραφο 4.8).

- **Ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο**

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 ερυθματώδη λύκο.

- *Διαταραχές του κύκλου της ουρίας και κίνδυνος υπεραμμωναιμίας*

Όταν υποψιαζόμαστε ενζυμική ανεπάρκεια του κύκλου της ουρίας, θα πρέπει να γίνουν εξετάσεις μεταβολισμού, πριν τη θεραπεία, λόγω του κινδύνου υπεραμμωναιμίας με το βαλπροϊκό (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4 Ασθενείς σε κίνδυνο υποκαρνιτιναιμίας και Ηπατική δυσλειτουργία).

- *Ασθενείς σε κίνδυνο υποκαρνιτιναιμίας*

Η χορήγηση βαλπροϊκού μπορεί να προκαλέσει εμφάνιση ή επιδείνωση της υποκαρνιτιναιμίας που μπορεί να οδηγήσει σε υπεραμμωναιμία (που μπορεί να οδηγήσει σε υπεραμμωνιαμική εγκεφαλοπάθεια). Άλλα συμπτώματα όπως ηπατική τοξικότητα, υποκετωτική υπογλυκαιμία, μυοπάθεια συμπεριλαμβανομένης της μυοκαρδιοπάθειας, της ραβδομυόλυσης, του συνδρόμου Fanconi έχουν παρατηρηθεί, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για υποκαρνιτιναιμία ή προϋπάρχουσα υποκαρνιτιναιμία.

Στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για συμπτωματική υποκαρνιτιναιμία όταν λαμβάνουν θεραπεία με βαλπροϊκό περιλαμβάνονται αυτοί με μεταβολικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων μιτοχονδριακών διαταραχών που σχετίζονται με την καρνιτίνη (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Ασθενείς με γνωστή ή πιθανή μιτοχονδριακή νόσο και Διαταραχές του κύκλου της ουρίας και κίνδυνος υπεραμμωναιμίας), με μειωμένη διατροφική πρόσληψη καρνιτίνης, ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών, με ταυτόχρονη χρήση συζευγμένων με πιβαλάτες φαρμάκων ή άλλων αντιεπιληπτικών.

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να αναφέρουν αμέσως τυχόν σημεία υπεραμμωναιμίας όπως αταξία, διαταραχή της συνείδησης, έμετο. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης συμπληρωμάτων καρνιτίνης όταν παρατηρούνται συμπτώματα υποκαρνιτιναιμίας.

Ασθενείς με συστηματική πρωτοπαθή ανεπάρκεια καρνιτίνης και διόρθωση των χαμηλών επιπέδων της καρνιτίνης μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με βαλπροϊκό μόνο εάν τα οφέλη της θεραπείας με βαλπροϊκό υπερτερούν των κινδύνων σε αυτούς τους ασθενείς και δεν υπάρχει θεραπευτική εναλλακτική. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να εφαρμόζεται παρακολούθηση της καρνιτίνης.

Οι ασθενείς με υποκείμενη τύπου II ανεπάρκεια της καρνιτίνη-παλμιτοϋλτρανσφεράσης (CPT) πρέπει να προειδοποιούνται για το μεγαλύτερο κίνδυνο ραβδομυόλυσης όταν λαμβάνουν βαλπροϊκό. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης συμπληρωμάτων καρνιτίνης. Δείτε επίσης τις παραγράφους 4.5, 4.8 και 4.9.

- *Αύξηση βάρους*

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. παράγραφο 4.8).

- *Ανεπάρκεια καρνιτίνη-παλμιτοϋλτρανσφεράσης (CPT) τύπου II*

Οι ασθενείς με υποκείμενη τύπου II ανεπάρκεια της καρνιτίνη-παλμιτοϋλτρανσφεράσης (CPT) πρέπει να προειδοποιούνται για το μεγαλύτερο κίνδυνο ραβδομυόλυσης όταν λαμβάνουν βαλπροϊκό.

- *Αλκοόλ*

Η κατανάλωση οινοπνευματωδών δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής με βαλπροϊκό.

- *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. παράγραφο 4.4 Δοκιμές ηπατικής λειτουργίας και βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση των σαλικυλικών θα πρέπει να αποφεύγεται στα παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών λόγω κινδύνου ηπατικής τοξικότητας (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

- *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. παράγραφο 5.2).

Νάτριο

DEPAKINE 200 mg γαστροανθεκτικά δισκία: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 27,68 mg νατρίου ανά δισκίο που ισοδυναμεί με 1,38% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

DEPAKINE 500 mg γαστροανθεκτικά δισκία: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 69,19 mg νατρίου ανά δισκίο που ισοδυναμεί με 3,46% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

DEPAKINE 200 mg/ml πόσιμο διάλυμα: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 27,67 mg νατρίου ανά ml που ισοδυναμεί με 1,38% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στο βαλπροϊκό οξύ

- *Αντιεπιληπτικά*

Τα αντιεπιληπτικά που επάγουν ενζυμική δράση (συμπεριλαμβανομένης της φαινοϊίνης της φαινοβαρβιτάλης και της καρβαμαζεπίνης) μειώνουν τις συγκεντρώσεις βαλπροϊκού οξέος 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 φελβαμάτης και βαλπροϊκού μειώνει την κάθαρση του βαλπροϊκού οξέος στον ορό από 22% έως 50% και συνεπώς αυξάνει τη συγκέντρωση του βαλπροϊκού οξέος στο πλάσμα. Η δοσολογία του βαλπροϊκού θα πρέπει να παρακολουθείται.

Τα επίπεδα του βαλπροϊκού οξέος μειώνονται ενώ τα επίπεδα των μεταβολιτών του ενδέχεται να αυξηθούν σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης με φαινοϊίνη ή φαινοβαρβιτάλη. Επομένως, οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με αυτά τα δύο φάρμακα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα υπεραμμωναιμίας.

- *Μεφλοκίνη*

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

- *Φαρμάκα με υψηλό βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες*

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

- *Αντιπηκτικοί παράγοντες βιταμίνης Κ*

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

- *Σιμετιδίνη ή Ερυθρομυκίνη*

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

- *Παράγοντες καρβαπενέμης*

Καρβαπενέμες (πανιπενέμη, μεροπενέμη, ιμιπενέμη κ.ά.): Έχουν αναφερθεί μειώσεις των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος στο αίμα όταν συγχορηγήθηκε με παράγοντες καρβαπενέμης που είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος κατά 60-100% εντός δύο ημερών, που μερικές φορές σχετίζεται με εμφάνιση σπασμών. Λόγω της ταχύτατης εμφάνισης και έκτασης της μείωσης, η συγχορήγηση καρβαπενεμών σε σταθεροποιημένους με βαλπροϊκό ασθενείς πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η αγωγή με αυτά τα αντιβιοτικά δεν μπορεί να αποφευχθεί, πρέπει να υπάρχει στενή παρακολούθηση των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος στο αίμα.

- *Ριφαμπικίνη*

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

- *Αναστολείς πρωτεάσης*

Οι αναστολείς πρωτεάσης όπως η λοπιναβίρη, η ριτοναβίρη, μειώνουν το επίπεδο πλάσματος του βαλπροϊκού οξέος όταν συγχωρηγούνται.

- *Χολεστυραμίνη*

Η χολεστυραμίνη ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση της απορρόφησης και συνεπώς των επιπέδων πλάσματος του βαλπροϊκού οξέος όταν συγχωρηγούνται.

- *Προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα, περιλαμβανομένων των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστρογόνα*

Τα οιστρογόνα είναι επαγωγείς των ισόμορφων της UDP-γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσης που εμπλέκονται στη γλυκουρονιδίωση του βαλπροϊκού και μπορεί να αυξήσουν την κάθαρση του βαλπροϊκού το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση του βαλπροϊκού στο πλάσμα και ενδεχομένως να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού οξέος (βλ. παράγραφο 4.4). Εξετάστε το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων του βαλπροϊκού στον ορό. Αντιθέτως, το βαλπροϊκό δεν επάγει ενζυμική δράση και συνεπώς δεν μειώνει την αποτελεσματικότητα των παραγόντων οιστρογόνων και προγεσταγόνων σε γυναίκες που λαμβάνουν ορμονική αντισύλληψη.

- *Μεταμιζόλη*

Η μεταμιζόλη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του βαλπροϊκού στον ορό του αίματος όταν συγχωρηγηθεί, το οποίο ενδεχομένως να έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της κλινικής αποτελεσματικότητας του βαλπροϊκού. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να παρακολουθούν την κλινική ανταπόκριση (έλεγχος επιληπτικών κρίσεων ή έλεγχος διάθεσης) και να εξετάζουν την παρακολούθηση των επιπέδων βαλπροϊκού ορού κατά περίπτωση.

- *Μεθοτρεξάτη*

Ορισμένες αναφορές περιστατικών περιγράφουν σημαντική μείωση των επιπέδων του βαλπροϊκού στον ορό μετά τη χορήγηση μεθοτρεξάτης, με εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να παρακολουθούν την κλινική ανταπόκριση (έλεγχος επιληπτικών κρίσεων ή έλεγχος της διάθεσης) και να εξετάζουν το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων του βαλπροϊκού στον ορό ανάλογα με την περίπτωση.

Επιδράσεις του βαλπροϊκού οξέος 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.

- *Λίθιο*

Το Depakine δεν επηρεάζει τα επίπεδα λιθίου ορού.

- *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 συγχωρήγησης 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**

Το Depakine μειώνει το μεταβολισμό της λαμοτριγίνης και αυξάνει το μέσο χρόνο ημίσειας ζωής σχεδόν δύο φορές. Η αλληλεπίδραση αυτή πιθανώς να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα της λαμοτριγίνης, ιδιαίτερα σοβαρών δερματικών εξανθημάτων. Επομένως, συνιστάται κλινική παρακολούθηση και 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.

- **Φελβαμάτη**

Το βαλπροϊκό οξύ πιθανώς να μειώσει τη μέση κάθαρση της φελβαμάτης έως και 16%.

- **Κλοζαπίνη, Αλοπεριδόλη**

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

- **Ολανζαπίνη**

Το βαλπροϊκό οξύ ενδέχεται να μειώσει τη συγκέντρωση της ολανζαπίνης στο πλάσμα.

- **Ρουφιναμίδη**

Το βαλπροϊκό οξύ ενδέχεται να οδηγήσει σε μια αύξηση στο επίπεδο πλάσματος της ρουφιναμίδης. Αυτή η αύξηση εξαρτάται από τη συγκέντρωση του βαλπροϊκού οξέος. Πρέπει να δίδεται προσοχή, ιδιαίτερα στα παιδιά, αφού η επίδραση αυτή είναι μεγαλύτερη σε αυτό τον πληθυσμό.

- **Προποφόλη**

Το βαλπροϊκό οξύ ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα της προποφόλης στο αίμα. Όταν συγχορηγείται με το βαλπροϊκό, πρέπει να εξετάζεται μια μείωση της δόσης της προποφόλης.

- **Νιμοδιπίνη**

Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με βαλπροϊκό νάτριο και νιμοδιπίνη ενδέχεται να αυξηθεί η έκθεσή τους στη νιμοδιπίνη κατά 50%. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να μειωθεί η δόση της νιμοδιπίνης σε περίπτωση υπότασης.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Ταυτόχρονη χορήγηση βαλπροϊκού και τοπιραμάτης ή ακεταζολαμίδης 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.

- **Κετιαπίνη**

Η συγχορήγηση του βαλπροϊκού με την κετιαπίνη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ουδετεροπενίας/λευκοπενίας.

Επιτείνει την κατασταλτική δράση των ηρεμιστικών και του οίνοπνεύματος.

Μπορεί να επηρεάσει τις θυρεοειδικές δοκιμασίες.

Επειδή το βαλπροϊκό οξύ αποβάλλεται κυρίως δια μέσου των νεφρών εν μέρει υπό μορφή κετονικών σωμάτων, η δοκιμασία κετονικών σωμάτων ενδέχεται να δώσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε διαβητικούς ασθενείς.

- *Κίνδυνος ηπατικής βλάβης*

Η συγχορήγηση των σαλικυλικών θα πρέπει να αποφεύγεται στα παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών λόγω κινδύνου ηπατικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση βαλπροϊκού και πολλαπλής αντισπασμωδικής θεραπείας αυξάνει τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης, ιδιαίτερα σε μικρά παιδιά (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση με κανναβιδιόλη αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης της αύξησης των ενζύμων τρανσαμινασών. Σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς όλων των ηλικιών που λαμβάνουν ταυτόχρονα κανναβιδιόλη σε δόσεις 10 έως 25 mg/kg και βαλπροϊκό, η ALT αυξάνεται πάνω από 3 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο έχουν αναφερθεί στο 19% των ασθενών. Θα πρέπει να γίνεται κατάλληλη παρακολούθηση του ήπατος όταν το βαλπροϊκό χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα αντισπασμωδικά με πιθανή ηπατοτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της κανναβιδιόλης, και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής σε περίπτωση σημαντικών ανωμαλιών των ηπατικών παραμέτρων (βλ. παράγραφο 4.4).

- *Φάρμακα συζευγμένα με πιβαλάτες*

Η ταυτόχρονη χορήγηση βαλπροϊκού και συζευγμένων με πιβαλάτες φαρμάκων (όπως το cefditoren rinoxil, adefovir dipiroxil, rilmecillinam και rinvampicillin) θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω αυξημένου κινδύνου μείωσης της καρνιτίνης (βλ. παράγραφο 4.4 Ασθενείς σε κίνδυνο υποκαρνιτιναιμίας). Οι ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα υποκαρνιτιναιμίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Θεραπεία της επιληψίας

- Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία
- Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται οι προϋποθέσεις του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)

Τερατογένεση και διαταραχές της ανάπτυξης από την ενδομήτρια έκθεση

Κίνδυνος Έκθεσης κατά την Κύηση σχετιζόμενος με το βαλπροϊκό

Στις γυναίκες, τόσο η μονοθεραπεία με βαλπροϊκό, όσο και η πολυθεραπεία με βαλπροϊκό συμπεριλαμβανομένων άλλων αντιεπιληπτικών, συχνά σχετίζονται με εκβάσεις μη φυσιολογικής εγκυμοσύνης. Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών συγγενών δυσπλασιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών τόσο στη μονοθεραπεία βαλπροϊκού όσο και στην πολυθεραπεία σε σύγκριση με τον πληθυσμό που δεν εκτέθηκε σε βαλπροϊκό.

Έχει φανεί ότι το βαλπροϊκό διαπερνά το φραγμό του πλακούντα στους ανθρώπους και στα ζώα. (βλ. παράγραφο 5.2).

Στα ζώα: έχει παρατηρηθεί τερατογένεση στα ποντίκια, στους αρουραίους και στα κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3).

Συγγενείς δυσπλασίες από την ενδομήτρια έκθεση

Μια μετα-ανάλυση (περιλαμβανομένων μελετών καταγραφής και κοόρτης) έδειξε ότι περίπου το 11% των παιδιών επιληπτικών γυναικών που εκτέθηκαν σε μονοθεραπεία με βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρουσίασε σοβαρές συγγενείς δυσπλασίες. Αυτός είναι μεγαλύτερος κίνδυνος από αυτόν των μειζόνων δυσπλασιών στον γενικό πληθυσμό (περίπου 2-3%). Ο κίνδυνος σοβαρών συγγενών δυσπλασιών στα παιδιά μετά από ενδομήτρια έκθεση σε αντιεπιληπτική πολυθεραπεία φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου του βαλπροϊκού, είναι υψηλότερος από αυτόν των πολυθεραπειών αντιεπιληπτικών φαρμάκων που δεν περιλαμβάνουν βαλπροϊκό. Ο κίνδυνος είναι δοσοεξαρτώμενος στη μονοθεραπεία βαλπροϊκού, και τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι είναι δοσοεξαρτώμενος και στην πολυθεραπεία βαλπροϊκού. Παρόλαυτα, ένας ουδός δόσης κάτω από την οποία δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος δεν μπορεί να τεκμηριωθεί.

Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν μια αυξημένη επίπτωση ελασσόνων και μειζόνων δυσπλασιών. Οι πιο συχνοί τύποι δυσπλασιών περιλαμβάνουν ανωμαλία του νευρικού σωλήνα, δυσμορφία του προσώπου, λαγώχειλο, λυκόστομα, στένωση του κρανίου, καρδιακές, νεφρικές και ουρογεννητικές ανωμαλίες, ανωμαλίες άκρων (περιλαμβανομένης της αμφοτερόπλευρης απλασίας της κερκίδας) και πολλαπλές ανωμαλίες που περιλαμβάνουν διάφορα συστήματα του οργανισμού.

Η έκθεση στο βαλπροϊκό ενδομητρίως μπορεί επίσης να οδηγήσει σε εξασθένηση της ακοής ή κώφωση λόγω δυσπλασίας του ωτός και/ή της ρινός (δευτερογενής επίδραση) ή/και άμεσης τοξικότητας στη λειτουργία ακοής. Οι περιπτώσεις περιγράφουν τόσο μονόπλευρη όσο και αμφοτερόπλευρη κώφωση ή διαταραχή της ακοής. Τα αποτελέσματα δεν αναφέρθηκαν για όλες τις περιπτώσεις. Όταν αναφέρθηκαν αποτελέσματα, η πλειονότητα των περιπτώσεων δεν αποκαταστάθηκαν.

Η έκθεση στο βαλπροϊκό ενδομητρίως ενδέχεται να προκαλέσει οφθαλμικές δυσπλασίες (συμπεριλαμβανομένων κολοβωμάτων, μικρόφθαλμου) που έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με άλλες συγγενείς δυσπλασίες. Αυτές οι οφθαλμικές δυσπλασίες ενδέχεται να επηρεάσουν την όραση.

Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές από την ενδομήτρια έκθεση

Τα δεδομένα έχουν δείξει ότι η έκθεση στο βαλπροϊκό ενδομητρίως μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες στη διανοητική και σωματική ανάπτυξη των εκτεθειμένων παιδιών. Ο κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών (περιλαμβανομένου του αυτισμού) φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενος όταν το βαλπροϊκό χρησιμοποιείται σε μονοθεραπεία, αλλά ένας ουδός δόσης κάτω από την οποία δεν υπάρχει κίνδυνος, δεν μπορεί να τεκμηριωθεί βάσει των διαθέσιμων δεδομένων. Όταν το βαλπροϊκό χορηγείται σε πολυθεραπεία με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι κίνδυνοι νευροαναπτυξιακών διαταραχών στους απογόνους αυξήθηκαν επίσης σημαντικά σε σύγκριση με εκείνους σε παιδιά γενικού πληθυσμού ή γεννημένα από επιληπτικές μητέρες χωρίς θεραπεία. Η ακριβής περίοδος κινδύνου της κύησης για αυτές τις ενέργειες είναι αβέβαια και η πιθανότητα κινδύνου κατά τη διάρκεια ολόκληρης της εγκυμοσύνης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Όταν το βαλπροϊκό χορηγείται σε μονοθεραπεία, μελέτες σε παιδιά προσχολικής ηλικίας που εκτέθηκαν ενδομητρίως στο βαλπροϊκό έδειξαν ότι μέχρι 30-40% βιώνουν καθυστερήσεις στην πρώιμη ανάπτυξή τους, όπως το να μιλούν και να περπατούν αργότερα, χαμηλότερες διανοητικές ικανότητες, πτωχές γλωσσικές δεξιότητες (ομιλία και κατανόηση) και προβλήματα της μνήμης.

Ο δείκτης νοημοσύνης (IQ) που μετρήθηκε σε παιδιά σχολικής ηλικίας (6 ετών) με ιστορικό έκθεσης στο βαλπροϊκό ενδομητρίως ήταν κατά μέσο όρο 7-10 βαθμούς χαμηλότερος από το δείκτη νοημοσύνης παιδιών που εκτέθηκαν σε άλλα αντιεπιληπτικά. Αν και ο ρόλος παραγόντων σύγχυσης δεν μπορεί να αποκλειστεί, υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά που εκτέθηκαν στο βαλπροϊκό ότι ο κίνδυνος διανοητικής δυσλειτουργίας ενδέχεται να είναι ανεξάρτητος από το μητρικό IQ.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα στις μακροχρόνιες εκβάσεις.

Τα διαθέσιμα δεδομένα από μία μελέτη με βάση τον πληθυσμό δείχνουν ότι τα παιδιά που εκτέθηκαν στο βαλπροϊκό ενδομητρίως είναι σε αυξημένο κίνδυνο φάσματος αυτιστικής διαταραχής (κατά προσέγγιση 3 φορές) και αυτισμό της παιδικής ηλικίας (κατά προσέγγιση 5 φορές) συγκρινόμενο με τον μη εκτεθειμένο πληθυσμό στη μελέτη.

Διαθέσιμα δεδομένα από άλλη μελέτη με βάση τον πληθυσμό έδειξαν ότι τα παιδιά που εκτέθηκαν στο βαλπροϊκό ενδομητρίως είναι σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν διαταραχή ελαττωματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας (ADHD) (κατά προσέγγιση 1,5 φορές) συγκρινόμενο με τον μη εκτεθειμένο πληθυσμό στη μελέτη.

Κορίτσια, έφηβες και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Τα προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα, περιλαμβανομένων των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστρογόνα, μπορούν να αυξήσουν την κάθαρση του βαλπροϊκού, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση του βαλπροϊκού στον ορό και ενδεχομένως μειωμένη αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.5).

Εάν μια γυναίκα σχεδιάζει μια κύηση

Για την ένδειξη της επιληψίας, εάν μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος, ένας ειδικός που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας πρέπει να επανεξετάσει τη θεραπεία με βαλπροϊκό και να εξετάσει εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Πρέπει να καταβληθεί κάθε δυνατή προσπάθεια για τη μετάβαση σε κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία πριν από τη σύλληψη και πριν τη διακοπή της αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η μετάβαση δεν είναι εφικτή, η γυναίκα θα πρέπει να λάβει περαιτέρω συμβουλές σχετικά με τους κινδύνους για το βαλπροϊκό για το αγέννητο παιδί ώστε να υποστηρίξει την τεκμηριωμένη λήψη αποφάσεων σχετικά με τον οικογενειακό προγραμματισμό.

Γυναίκα σε εγκυμοσύνη

Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται ως θεραπεία για την επιληψία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπευτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

Εάν μια γυναίκα που χρησιμοποιεί βαλπροϊκό μείνει έγκυος, πρέπει να το αναφέρει αμέσως σε έναν ειδικό για να εξετάσει εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. 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.

Εάν, παρά τους γνωστούς κινδύνους που ενέχει η χρήση του βαλπροϊκού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά από προσεκτική εξέταση για εναλλακτική θεραπεία, μια έγκυος γυναίκα, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, πρέπει να λάβει βαλπροϊκό για την επιληψία, συνιστάται:

- Να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση και να διαιρείται η ημερήσια δόση του βαλπροϊκού σε διάφορες μικρές δόσεις που θα λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η χρήση μιας μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης ενδέχεται να είναι προτιμότερη έναντι άλλων μορφών θεραπευτικής αγωγής, ώστε να αποφευχθούν υψηλές μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. (βλ. Παράγραφο 4.2)

Όλες οι ασθενείς σε εγκυμοσύνη που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό και οι σύντροφοί τους θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό που έχει εμπειρία στους τερατογόνους παράγοντες για αξιολόγηση και συμβουλευτική σχετικά με την έκθεση κατά την εγκυμοσύνη. Θα πρέπει να πραγματοποιείται εξειδικευμένη προγεννητική παρακολούθηση για την ανίχνευση της πιθανής εμφάνισης προβλημάτων του νευρικού σωλήνα ή άλλων δυσμορφιών. Η χορήγηση συμπληρώματος φυλλικού οξέος πριν από την εγκυμοσύνη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο προβλημάτων του νευρικού σωλήνα που μπορεί να εμφανιστούν σε όλες τις κυήσεις. Ωστόσο, τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποδηλώνουν ότι προλαμβάνει τις γενετικές ανωμαλίες ή τις δυσπλασίες που οφείλονται στην έκθεση στο βαλπροϊκό.

Κίνδυνος για το νεογνό

- Περιστατικά αιμορραγικού συνδρόμου έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε νεογνά των οποίων οι μητέρες έλαβαν βαλπροϊκό κατά την εγκυμοσύνη. Αυτό το αιμορραγικό σύνδρομο σχετίζεται με θρομβοπενία, υποϊνωδογοναιμία και/ή με μείωση σε άλλους παράγοντες πήκτικότητας. Ανινοδογοναιμία έχει επίσης αναφερθεί και ενδέχεται να είναι θανατηφόρος. Ωστόσο, το σύνδρομο αυτό πρέπει να διακρίνεται από τη μείωση των παραγόντων βιταμίνης Κ που επάγεται από τη φαινοβαρβιτάλη και ενζυμικούς επαγωγείς. Επομένως, ο αριθμός αιμοπεταλίων, το επίπεδο ινωδογόνου στο πλάσμα, οι εξετάσεις πήκτικότητας και οι παράγοντες πήκτικότητας πρέπει να διερευνούνται στα νεογνά.
- Περιστατικά υπογλυκαιμίας έχουν αναφερθεί σε νεογνά των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει βαλπροϊκό κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους.
- Περιστατικά υποθυρεοειδισμού έχουν αναφερθεί σε νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου (ιδιαίτερα, διέγερση, ευερεθιστότητα, υπερευερεθιστότητα, νευρικότητα, υπερκινησία, διαταραχές του τόνου, τρόμος, σπασμοί, διαταραχή πρόσληψης τροφής) ενδέχεται να συμβεί σε νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει βαλπροϊκό κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους.

Ανδρες και δυνητικός κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά των οποίων ο πατέρας έλαβε θεραπεία με βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη

Μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε 3 σκανδιναβικές χώρες διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών (NDD) σε παιδιά (ηλικίας 0 έως 11 ετών) που γεννήθηκαν από άνδρες οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη σε σύγκριση με παιδιά που γεννήθηκαν από άνδρες οι οποίοι έλαβαν λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη ως μονοθεραπεία, με συγκεντρωτική προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (HR) 1,50 (95% CI: 1,09-2,07). Ο προσαρμοσμένος αθροιστικός κίνδυνος για NDD κυμαινόταν μεταξύ 4,0% και 5,6% στην ομάδα της θεραπείας με βαλπροϊκό έναντι 2,3% έως 3,2% στη σύνθετη ομάδα της θεραπείας με λαμοτριγίνη/λεβετιρακετάμη. Η μελέτη δεν ήταν αρκετά μεγάλη για να διερευνήσει τις συσχετίσεις με συγκεκριμένους υποτύπους NDD και οι περιορισμοί της μελέτης περιελάμβαναν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες αναφορικά με τις ενδείξεις και τις διαφορές στον χρόνο παρακολούθησης μεταξύ των ομάδων έκθεσης. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των παιδιών στην ομάδα του βαλπροϊκού κυμαινόταν μεταξύ 5,0 και 9,2 ετών σε σύγκριση με 4,8 και 6,6 έτη για τα παιδιά της ομάδας της λαμοτριγίνης/λεβετιρακετάμης. Συνολικά, υπάρχει πιθανότητα αυξημένου κινδύνου για NDD σε παιδιά των οποίων ο πατέρας έλαβε θεραπεία με βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη, ωστόσο ο αιτιολογικός ρόλος του βαλπροϊκού δεν επιβεβαιώνεται. Επιπλέον, η μελέτη δεν αξιολόγησε τον κίνδυνο για NDD σε παιδιά των οποίων ο πατέρας είχε διακόψει το βαλπροϊκό πάνω από 3 μήνες πριν από τη σύλληψη (δηλ., επιτρέποντας νέα σπερματογένεση χωρίς έκθεση στο βαλπροϊκό).

Ως προληπτικό μέτρο, οι συνταγογράφοντες ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους άνδρες ασθενείς σχετικά με αυτόν τον δυνητικό κίνδυνο και να συζητούν σχετικά με την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης και από τη γυναίκα σύντροφο, ενόσω χρησιμοποιούν βαλπροϊκό και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Οι άνδρες ασθενείς δεν θα πρέπει να δωρίσουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βαλπροϊκό θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά από τον συνταγογράφοντα ιατρό τους προκειμένου να διαπιστωθεί εάν το βαλπροϊκό είναι η πιο κατάλληλη θεραπεία για τον ασθενή. Για τους άνδρες ασθενείς που σχεδιάζουν να τεκνοποιήσουν, θα πρέπει να εξετάζεται και να συζητείται μαζί τους η χρήση κατάλληλων εναλλακτικών επιλογών θεραπείας. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αξιολογούνται οι ειδικές συνθήκες. Συνιστάται να ζητείται η συμβουλή ενός ειδικού με εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας, κατά περίπτωση.

Θηλασμός

Το βαλπροϊκό απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα με μια συγκέντρωση που κυμαίνεται από 1% έως 10% των μητρικών επιπέδων στον ορό. Αιματολογικές διαταραχές έχουν παρουσιαστεί σε θηλάζοντα νεογνά/ βρέφη γυναικών που έχουν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά (βλ. παράγραφο 4.8).

Μια απόφαση πρέπει να ληφθεί για το αν πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός ή να διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία του Derakine λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Αμηνόρροια, πολυκυστικές ωοθήκες και αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης έχουν αναφερθεί σε γυναίκες που χρησιμοποιούν βαλπροϊκό (βλ. παράγραφο 4.8). Η χορήγηση βαλπροϊκού ενδέχεται, να επηρεάσει τη γονιμότητα στους άνδρες (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι δυσλειτουργίες γονιμότητας είναι αναστρέψιμες τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Περιορισμένος αριθμός αναφορών περιπτώσεων υποδηλώνει ότι μία ισχυρή μείωση της δοσολογίας ενδέχεται να βελτιώσει τη λειτουργία της γονιμότητας. Ωστόσο, σε ορισμένες άλλες περιπτώσεις η ανεστρεψιμότητα της ανδρικής υπογονιμότητας ήταν άγνωστη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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. παράγραφο 4.5).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ακόλουθη κατάταξη κατά CIOMS χρησιμοποιείται, όπου εφαρμόζεται:

Πολύ συχνές $\geq 1\%$ · Συχνές $\geq 1\%$ και $< 10\%$ · Όχι συχνές $\geq 0,1\%$ και $< 1\%$ · Σπάνιες $\geq 0,01\%$ και $< 0,1\%$ · Πολύ σπάνιες $< 0,01\%$ · Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές: ηπατική βλάβη (βλ. παράγραφο 4.4)

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης μερικές φορές με θανατηφόρο έκβαση (βλ.παράγραφο 4.4). Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων εμφανίζονται συχνά, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της θεραπείας, και μπορεί να είναι παροδικά.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ συχνές: Ναυτία.

Συχνές: έμετος, διαταραχή των ούλων (κυρίως υπερπλασία των ούλων), στοματίτιδα, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, διάρροια.

Αυτές οι ΑΕ συχνά εμφανίζονται σε ορισμένους ασθενείς κατά την έναρξη της θεραπείας, αλλά συνήθως εξαφανίζονται μετά από μερικές ημέρες χωρίς τη διακοπή της θεραπείας.

Όχι συχνές: παγκρεατίτιδα, ορισμένες φορές θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: υπονατριαιμία

Σπάνιες: υπεραμμωναιμία (βλ. παράγραφο 4.6), παχυσαρκία.*

**Περιστατικά μεμονωμένης και μέτριας υπεραμμωναιμίας χωρίς μεταβολή στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μπορεί να εμφανιστούν είναι συνήθως παροδικά και δε θα πρέπει να προκαλούν διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο σε περιπτώσεις που εμφανίζονται κλινικά με συμπτώματα όπως ο έμετος, η αταξία και η αυξημένη σύγχυση συνείδησης η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.*

Υπεραμμωναιμία που σχετίζεται με νευρολογικά συμπτώματα έχει επίσης αναφερθεί. Σε τέτοια περιστατικά θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διεξαγωγής περαιτέρω ερευνών (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4 Διαταραχές του κύκλου της ουρίας και κίνδυνος υπεραμμωναιμίας και Ασθενείς σε κίνδυνο υποκαρνιτιναιμίας).

Μη γνωστές: υποκαρνιτιναιμία (βλ.παραγράφους 4.3 και 4.4)

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)

Σπάνιες: μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: τρόμος

Συχνές: εξωπυραμδική διαταραχή, λήθαργος, υπνηλία, σπασμός, επηρεασμένη μνήμη, κεφαλαλγία, νυσταγμός.

Όχι συχνές: κώμα, εγκεφαλοπάθεια*, λήθαργος* (βλ. παρακάτω), αναστρέψιμος παρκινσονισμός, αταξία, παραισθησία, επιδείνωση των σπασμών (βλ. παράγραφο 4.4.)*

Σπάνιες: αναστρέψιμη άνοια που σχετίζεται με αναστρέψιμη εγκεφαλική ατροφία, νοητική διαταραχή, διπλωπία.

**Εμβροντησία και λήθαργος που κάποιες φορές οδηγεί σε παροδικό κώμα / εγκεφαλοπάθεια ήταν μεμονωμένα περιστατικά ή σχετιζόμενα με μία αύξηση της εμφάνισης σπασμών κατά τη διάρκεια της θεραπείας, και μειώθηκαν με τη διακοπή της θεραπείας ή τη μείωση της δοσολογίας. 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.*

Συγγενείς δυσπλασίες και διαταραχές ανάπτυξης (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.6).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές: αναιμία, θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.4).

Όχι συχνές: λευκοπενία, πανκυτταροπενία.

Σπάνιες: ανεπάρκεια του μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένης αμιγούς απλασίας της ερυθράς σειράς, ακοκκιοκυτταραιμία, μακροκυτταρική αναιμία, μακροκυττάρωση.

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: αυξημένο σωματικό βάρος*

Σπάνιες: παράγοντες πήξης μειωμένοι (τουλάχιστον ένας), (όπως ο παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης, παρατεταμένος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, παρατεταμένος χρόνος θρομβίνης, παρατεταμένο INR) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 και 4.6), ανεπάρκεια βιοτίνης/ανεπάρκεια biotinidase.

*Η αύξηση σωματικού βάρους πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά αφού είναι ένας παράγοντας ανάπτυξης συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: υπερευαισθησία, παροδική και/ή δοσο-σχετιζόμενη αλωπεκία, διαταραχές των ονύχων και της κοίτης των ονύχων.

Όχι συχνές: αγγειοίδημα, εξάνθημα, διαταραχή της τριχοφυΐας (όπως ανώμαλη υφή τριχώματος, αλλαγή χρώματος τριχών, ανώμαλη ανάπτυξη τριχώματος).

Σπάνιες: τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Φαρμακευτικού Εξανθήματος με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS).

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: πυκνότητα οστικών μετάλλων μειωμένη, οστεοπενία, οστεοπόρωση και κατάγματα σε ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία με Depakine. Ο μηχανισμός με τον οποίο το Depakine επηρεάζει το μεταβολισμό των οστών δεν έχει αναγνωριστεί.

Σπάνιες: συστηματικός ερυθματώδης λύκος (βλ. παράγραφο 4.4), ραβδομύωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Όχι συχνές: Σύνδρομο Απρόσφορης Έκκρισης Αντιδιουρητικής Ορμόνης (SIADH), υπερέκκριση ανδρογόνων (υπερτρίχωση, ανδρογενετισμός, ακμή, αλωπεκία ανδρικού τύπου ή/και αυξημένα ανδρογόνα.

Σπάνιες: υποθυρεοειδισμός (βλ. παράγραφο 4.6)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές: δυσμηνόρροια.

Όχι συχνές: αμηνόρροια

Σπάνιες: ανδρική υπογονιμότητα (βλ. παράγραφο 4.6), πολυκυστικές ωοθήκες.

Πολύ σπάνια έχει παρατηρηθεί γυναικομαστία.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: συγχυτική κατάσταση, ψευδαισθήσεις, επιθετικότητα*, διέγερση*, διαταραχή στην προσοχή*

Σπάνιες: μη φυσιολογική συμπεριφορά*, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα*, διαταραχή μάθησης*

*Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές παρατηρούνται κυρίως στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.6).

Όχι συχνές: αγγειίτιδα.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Συχνές: απώλεια ακοής.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές: πλευριτική συλλογή.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Συχνές: ακράτεια ούρων

Όχι συχνές: νεφρική ανεπάρκεια

Σπάνιες: ενούρηση, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων, σύνδρομο Fanconi, αλλά ο τρόπος δράσης είναι ακόμη ασαφής.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης
Όχι συχνές: υποθερμία, μη σοβαρό περιφερικό οίδημα

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας του βαλπροϊκού στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι συγκρίσιμο με τους ενήλικες, αλλά ορισμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (ADR) είναι πιο σοβαρές ή παρατηρούνται κυρίως στον παιδιατρικό πληθυσμό. Υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος σοβαρής ηπατικής βλάβης σε βρέφη και μικρά παιδιά, ιδίως κάτω των 3 ετών. Τα μικρά παιδιά διατρέχουν επίσης ιδιαίτερο κίνδυνο παγκρεατίτιδας. Οι κίνδυνοι αυτοί μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας (βλ. παράγραφο 4.4). Ψυχιατρικές διαταραχές όπως επιθετικότητα, διέγερση, διαταραχή στην προσοχή, μη φυσιολογική συμπεριφορά, ψυχοκινητική υπερκινητικότητα και μαθησιακή διαταραχή παρατηρούνται κυρίως στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040337
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>
<http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Ευρήματα οξείας εκτεταμένης υπερδοσολογίας (10-20 φορές μεγαλύτερη από το θεραπευτικό εύρος) περιλαμβάνουν συνήθως κόμα με μυϊκή υποτονία, μειωμένα αντανακλαστικά, μύση, μειωμένες αναπνευστικές λειτουργίες, μεταβολική οξέωση, υπόταση και κυκλοφορική κατέρρευση/καταπληξία. Έχουν σημειωθεί θάνατοι μετά από εκτεταμένη υπερδοσολογία, παρ'όλα ταύτα συχνά το αποτέλεσμα είναι ευνοϊκό. Όταν η υπερδοσολογία είναι 5-6 φορές μεγαλύτερη από την θεραπευτική δόση, μπορεί να παρατηρηθούν ναυτία, έμετος και ζάλη.

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.

Η ύπαρξη του περιεχόμενου νατρίου στις συνθέσεις του βαλπροϊκού ενδέχεται να οδηγήσει σε υπερνατρίαμια όταν ληφθούν σε υπερδοσολογία.

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.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας βαλπροϊκού που οδηγεί σε υπεραμμωναιμία, η καρνιτίνη μπορεί να χορηγηθεί μέσω ενδοφλέβιας οδού (IV) σε μια προσπάθεια ομαλοποίησης των επιπέδων της αμμωνίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικό ευρέως φάσματος, κωδικός ATC: N03AG01
Μηχανισμός δράσης

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 τα αποτελέσματα της επίδρασης του βαλπροϊκού νατρίου στην ex-vivo αντιγραφή του HIV δεν είναι σταθερά με τη δοσολογία, και δεν έχουν αναφερθεί σε ασθενείς.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

- Η βιοδιαθεσιμότητα του βαλπροϊκού νατρίου πλησιάζει το 100% μετά από ενδοφλέβια ή από στόματος χορήγηση.

Κατανομή

Μεταφορά μέσω πλακούντα (βλ. παράγραφο 4.6)

Το βαλπροϊκό διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα στα ζώα και στους ανθρώπους.

- Στα ζώα, το βαλπροϊκό διαπερνά τον πλακούντα, σε παρόμοιο βαθμό όπως στον άνθρωπο.

- Στους ανθρώπους, αρκετές δημοσιεύσεις αξιολόγησαν τη συγκέντρωση βαλπροϊκού στον ομφάλιο λώρο νεογνών κατά τον τοκετό. Η συγκέντρωση του βαλπροϊκού στον ομφάλιο λώρο, που αντιπροσωπεύει τη συγκέντρωση του βαλπροϊκού στα έμβρυα, ήταν παρόμοια ή ελαφρώς υψηλότερη από αυτή στις μητέρες.

- 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.

Βιομετασχηματισμός

- 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.

- Αλληλεπίδραση με προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα:

Έχει σημειωθεί μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη δημιουργία μιας ισχυρής σχέσης φαρμακοδυναμικής-φαρμακοκινητικής που προκύπτει από αυτή την φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση.

Η κύρια οδός βιομετατροπής του βαλπροϊκού είναι η γλυκουρονιδίωση (~40%), κυρίως μέσω του UGT1A6, UGT1A9, και UGT2B7.- 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.

- Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 8 με 20 ώρες. Συνήθως είναι μικρότερος στα παιδιά.

- Το βαλπροϊκό απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα, ακολουθώντας το μεταβολισμό μέσω σύζευξης με γλυκουρονικό οξύ και β-οξείδωσης.

Αποβολή

- Παιδιατρικοί ασθενείς: σε ηλικία άνω των 10 ετών, τα παιδιά και οι έφηβοι έχουν κάθαρση βαλπροϊκού παρόμοια με εκείνη που αναφέρθηκε στους ενήλικες. Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών, η συστηματική κάθαρση του βαλπροϊκού ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Σε

νεογνά και βρέφη ηλικίας έως 2 μηνών, η κάθαρση του βαλπροϊκού μειώνεται σε σύγκριση με τους ενήλικες και είναι χαμηλότερη αμέσως μετά τη γέννηση. Σε μια ανασκόπηση της επιστημονικής βιβλιογραφίας, ο χρόνος ημίσειας ζωής του βαλπροϊκού σε βρέφη κάτω των δύο μηνών έδειξε σημαντική μεταβλητότητα που κυμαίνεται από 1 έως 67 ώρες. Σε παιδιά ηλικίας 2-10 ετών, η κάθαρση του βαλπροϊκού είναι 50% υψηλότερη από ό,τι στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

Ανάλογα με το είδος του πειραματόζωου και τον τρόπο χορήγησης, η LD50 είναι 0.5 – 1.5g/kg σωματικού βάρους. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αταξία, καταστολή, υποθερμία, καταληψία, διαταραχές συντονισμού και έμετο.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Το βαλπροϊκό επήγαγε τερατογόνες επιδράσεις (δυσπλασίες πολλαπλών οργανικών συστημάτων) σε ποντικούς, αρουραίους και κουνέλια.

Έχουν αναφερθεί συμπεριφορικές ανωμαλίες σε απογόνους πρώτης γενιάς ποντικών και αρουραίων μετά από έκθεση ενδομητρίως (in utero). Επίσης, έχουν παρατηρηθεί ορισμένες συμπεριφορικές μεταβολές στη 2η γενιά, οι οποίες ήταν λιγότερο έντονες στην 3η γενιά ποντικών μετά από οξεία in utero έκθεση της πρώτης γενιάς σε τερατογόνες δόσεις βαλπροϊκού. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί και η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστά.

Μελέτες σε επίμυες και εγκύους γυναίκες έδειξαν μεταφορά του φαρμάκου στον πλακούντα. Δόσεις μεγαλύτερες από 65 mg/kg/ημέρα σε εγκύους επίμυες και μύες, 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. Έχουν παρατηρηθεί επίσης δυσμορφίες νεφρών, νευρικού σωλήνα και εγκεφαλοκλήλη.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων αναφέρθηκαν εκφύλιση/ατροφία των όρχεων ή ανωμαλίες στη σπερματογένεση και μείωση του βάρους των όρχεων σε ενήλικους αρουραίους και σκύλους μετά την από στόματος χορήγηση δόσεων των 400 mg/kg/ημέρα και 150 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα, με συσχετιζόμενες NOAELs για ευρήματα σχετικά με τους όρχεις 270 mg/kg/ημέρα σε ενήλικους αρουραίους και 90 mg/kg/ημέρα σε ενήλικους σκύλους.

Οι συγκρίσεις των περιθωρίων ασφαλείας με βάση την προεκταθείσα AUC σε αρουραίους και σκύλους υποδεικνύουν ότι μπορεί να μην υπάρχει περιθώριο ασφαλείας.

Σε νεαρούς αρουραίους, μείωση του βάρους των όρχεων παρατηρήθηκε μόνο σε δόσεις που υπερβαίνουν τη μέγιστη ανεκτή δόση (από 240 mg/kg/ημέρα μέσω της ενδοπεριτοναϊκής ή της ενδοφλέβιας οδού) και χωρίς σχετιζόμενες ιστοπαθολογικές μεταβολές. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα των αρσενικών σε ανεκτές δόσεις (έως 90 mg/kg/ημέρα). Με βάση αυτά τα δεδομένα, τα ζώα νεαρής ηλικίας δεν θεωρήθηκαν πιο ευάλωτα όσον αφορά τα ευρήματα σχετικά με τους όρχεις σε σύγκριση με τα ενήλικα ζώα. Η σημασία των ευρημάτων σχετικά με τους όρχεις για τον παιδιατρικό πληθυσμό είναι άγνωστη.

Σε μία μελέτη της γονιμότητας σε αρουραίους, το βαλπροϊκό σε δόσεις έως και 350 mg/kg/ημέρα δεν επηρέασε την αναπαραγωγική απόδοση των αρσενικών. Ωστόσο, η ανδρική στειρότητα έχει αναγνωριστεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια στον άνθρωπο (βλ. παραγράφους 4.6 και 4.8).

Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η έκθεση στο βαλπροϊκό ενδομητρίως, έχει ως αποτέλεσμα μορφολογικές και λειτουργικές αλλοιώσεις του ακουστικού συστήματος σε αρουραίους και ποντίκια.

Ογκογένεση/ Μεταλλαξιογένεση:

Δόσεις βαλπροϊκού οξέος 0.80 και 170 mg/kg/ημέρα χορηγήθηκαν επί 2 χρόνια σε επίμυες και μύες. Ποικίλα νεοπλάσματα παρατηρήθηκαν και στα 2 είδη. Τα κυριότερα ευρήματα περιλάμβαναν αύξηση της συχνότητας εμφάνισης υποδορίου ινοσαρκώματος σε άρρενες επίμυες που πήραν υψηλές δόσεις

βαλπροϊκού οξέος καθώς και μια στατιστικά σημαντική δοσοεξαρτώμενη τάση ανάπτυξης καλοήθων πνευμονικών αδενωμάτων σε άρρενες μύες που πήραν βαλπροϊκό οξύ. Η σημασία των ευρημάτων αυτών για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Το βαλπροϊκό δεν ήταν μεταλλαξιογόνο σε βακτήρια ή στην in vitro δοκιμασία λεμφώματος ποντικού και δεν επήγαγε επιδιόρθωση του DNA σε πρωτογενείς καλλιέργειες ηπατοκυττάρων αρουραίου.

Ωστόσο, in vivo, ελήφθησαν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε τερατογόνες δόσεις που εξαρτώνταν από την οδό χορήγησης. Μετά την από στόματος χορήγηση, που είναι η κύρια οδός χορήγησης στον άνθρωπο, το βαλπροϊκό δεν επήγαγε χρωμοσωμικές ανωμαλίες στον μυελό των οστών σε αρουραίους ή επικρατούσες θανατηφόρες επιδράσεις σε ποντικούς. Η ενδοπεριτοναϊκή ένεση βαλπροϊκού αύξησε τις θραύσεις των κλώνων DNA και τις χρωμοσωμικές βλάβες σε τρωκτικά. Επιπλέον, σε δημοσιευμένες μελέτες έχουν αναφερθεί αυξημένες ανταλλαγές αδελφών-χρωματίδων σε επιληπτικούς ασθενείς που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό, σε σύγκριση με υγιή άτομα που δεν έλαβαν θεραπεία.

Ωστόσο, ελήφθησαν αντικρουόμενα αποτελέσματα κατά τη σύγκριση των δεδομένων από επιληπτικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαλπροϊκό με τα δεδομένα από επιληπτικούς ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων αναφορικά με το DNA/τα χρωμοσώματα δεν είναι γνωστή. Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες καρκινογένεσης

Επίδραση στη γονιμότητα: Μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε νεαρούς και ενήλικες επίμυες και σκύλους, έδειξαν μειωμένη σπερματογένεση, εκφυλισμό σπερματικού πόρου 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.

Σε ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση δόσεων 750 mg/kg παρατηρήθηκαν λειτουργικές ηπατικές διαταραχές, υπεραμμωναιμία κ.α.

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

Depakine 200 mg/TAB:

Πυρήνας: Πολυβιδόνη Κ-90, Ασβέστιο πυριτικό, Τάλκης, Μαγνήσιο στεατικό

Ανυδρη επένδυση: Πολυβιδόνη Κ-30, Πολυαιθυλενογλυκόλη 400, Άμυλο αραβοσίτου, Τιτανίου διοξειδίου

Επικάλυψη: Φθαλικός αιθυλεστεράς, Κυτταρίνη οξική φθαλική.

Depakine 500 mg/TAB:

Πυρήνας: Πολυβιδόνη Κ-90, Ασβέστιο πυριτικό, Τάλκης κεκαθαμένος, Μαγνήσιο στεατικό

Ανυδρη επένδυση: Πολυβιδόνη Κ-30, Πολυαιθυλενογλυκόλη 400, Άμυλο αραβοσίτου, Τιτανίου διοξειδίου, Σιδήρου οξείδιο κίτρινο

Επικάλυψη: Φθαλικός αιθυλεστεράς, Κυτταρίνη οξική φθαλική.

Πόσιμο διάλυμα, 200 mg/ml

Ουρία, Νατρίου υδροξειδίου, Ύδωρ κεκαθαμένο..

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Γαστροανθεκτικά δισκία: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, σε ξηρό μέρος, για να προστατεύεται από την υγρασία.

Πόσιμο διάλυμα: δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γαστροανθεκτικά δισκία 200 & 500 mg/TAB: Πλαστική φιάλη πολυπροπυλενίου με πώμα πολυαιθυλενίου με αφυγραντική ουσία (silica gel). Χάρτινο κουτί που φέρει όλες τις υποχρεωτικές πληροφορίες και περιέχει τον πλαστικό περιέκτη και το φύλλο οδηγιών χρήσης. Διατίθενται σε συσκευασίες των 30 ή 40 δισκίων, καθώς και σε συσκευασίες των 60 ή 100 δισκίων (αποκλειστικά για Νοσοκομειακή χρήση).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Πόσιμο διάλυμα: Γυάλινο φιαλίδιο καφέ χρώματος με πώμα ασφαλείας που φέρει παρέμβυσμα πολυαιθυλενίου.

Σύριγγα πολυαιθυλενίου βαθμολογημένη 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. Διατίθεται σε συσκευασία του ενός φιαλιδίου των 40 ml.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α

176 74 Καλλιθέα – Αθήνα

Τηλ.: +30 210 90 01 600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Depakine, γαστροανθεκτικό δισκίο, 200 mg/tab: 41430/07/27-05-2008

Depakine, γαστροανθεκτικό δισκίο, 500 mg/tab: 41428/07/27-05-2008

Depakine, πόσιμο διάλυμα, 200 mg/ml: 41432/07/27-05-2008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: - 24 Απριλίου 1975 (γαστροανθεκτικά δισκία, 200 mg και πόσιμο διάλυμα, 200 mg/ml)

- 7 Ιουνίου 1979 (γαστροανθεκτικά δισκία, 500 mg)

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 27 Μαΐου 2008

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

25/04/2024

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DEPAKINE CHRONO 500 mg δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Βαλπροϊκό νάτριο (DCI)	333,0 mg
Βαλπροϊκό οξύ (DCI)	145,0 mg
Αντιστοιχεί σε 500 mg βαλπροϊκού νατρίου ανά 1 δισκίο	

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Νάτριο 46,08 mg (βλ. παράγραφο 4.4)

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. παράγραφο 4.5).

Δοσολογία

Η αρχική ημερήσια δοσολογία είναι συνήθως 10-15 mg/kg και στη συνέχεια οι δόσεις ρυθμίζονται ανοδικά έως ότου βρεθεί η βέλτιστη (βλ. παράγραφο 4.2). Συνήθως αυτό είναι μέσα στο εύρος των 20-30 mg/kg. 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. Δεν υπάρχουν στοιχεία ασφάλειας για δόσεις μεγαλύτερες των 60 mg/kg/ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά: Σε παιδιά άνω των 20 kg, η συνηθισμένη δόση είναι 20-30 mg/kg, ημερησίως.
Σε παιδιά κάτω των 20 kg: 20 mg/kg, ημερησίως

Ενήλικες

Συνήθης δόση 20-30mg/kg/24ωρο. Η δόση μπορεί να αυξηθεί ανάλογα με τις κλινικές απαιτήσεις κατά 200 mg κάθε 3-5 ημέρες.

Ηλικιωμένοι

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.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Ενδέχεται να είναι απαραίτητο σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια να μειωθεί η δοσολογία ή να αυξηθεί η δοσολογία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Το βαλπροϊκό νάτριο μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης (βλ. παράγραφο 4.9). Η δοσολογία θα πρέπει να τροποποιείται σύμφωνα με την κλινική παρακολούθηση του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Ηπατική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένη και ηπατική ανεπάρκεια, παρατηρήθηκε σε ασθενείς των οποίων η θεραπευτική αγωγή είχε και βαλπροϊκό νάτριο (βλ. παραγραφους 4.3 και 4.4)

Τρόπος χορήγησης

Η χρήση της μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης (Depakine Chrono) 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.

Δεδομένης της διαδικασίας παρατεταμένης αποδέσμευσης και της φύσης των εκδόχων στη σύνθεση, η αδρανής μήτρα δεν απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα· αποβάλλεται στα κόπρανα αφού οι δραστικές ουσίες έχουν αποδεσμευθεί.

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.

Παιδιά και έφηβοι:

Η αποτελεσματικότητα του Depakine Chrono για τη θεραπεία των μανιακών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών. Όσον αφορά τις πληροφορίες ασφαλείας στα παιδιά, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.8.

Κορίτσια και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το βαλπροϊκό πρέπει να αρχίζει και να επιβλέπεται από ειδικό με εμπειρία στη διαχείριση της επιληψίας ή της διπολικής διαταραχής. Το βαλπροϊκό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε κορίτσια και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός αν άλλες θεραπευτικές αγωγές είναι αναποτελεσματικές ή μη ανεκτές.

Το βαλπροϊκό συνταγογραφείται και χορηγείται σύμφωνα με το Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης (παράγραφοι 4.3 και 4.4).

Το όφελος και ο κίνδυνος θα πρέπει να επανεξεταστούν προσεκτικά σε τακτικές αξιολογήσεις της θεραπείας

Κατά προτίμηση, το βαλπροϊκό πρέπει να συνταγογραφείται ως μονοθεραπεία και στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, εάν είναι δυνατό σε μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης. Η ημερήσια δόση πρέπει να χωρίζεται σε τουλάχιστον δύο μεμονωμένες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.6).

Ανδρες

Συνιστάται η χορήγηση του Depakine Chrono να αρχίζει και να επιβλέπεται από ειδικό με εμπειρία στη διαχείριση της επιληψίας ή της διπολικής διαταραχής (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

4.3 Αντενδείξεις

Το Depakine Chrono αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Θεραπεία της επιληψίας:

- στην εγκυμοσύνη, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπευτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.6)
- σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται τα κριτήρια του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.6)

- Θεραπεία της διπολικής διαταραχής

- στην εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.6)
- σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται τα κριτήρια του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.6)

- Οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα.

- Προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό σοβαρής ηπατίτιδας, ειδικά αν σχετίζεται με φάρμακα.

- Υπερευαισθησία στο βαλπροϊκό ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

- Ηπατική πελίωση.
- Ασθενείς με γνωστές μιτοχονδριακές διαταραχές προκαλούμενες από μεταλλάξεις στο πυρηνικό γονίδιο που κωδικοποιεί το μιτοχονδριακό ένζυμο πολυμεράση γάμα, π.χ. σύνδρομο Alpers-Huttenlocher, καθώς και σε παιδιά κάτω των δύο ετών για τα οποία υπάρχει υπόνοια ότι πάσχουν από σχετιζόμενη με την πολυμεράση γάμα διαταραχή (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με γνωστές διαταραχές του κύκλου της ουρίας (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με συστηματική πρωτοπαθή ανεπάρκεια καρνιτίνης που δεν έχει διορθωθεί (βλ. παράγραφο 4.4 Ασθενείς σε κίνδυνο υποκαρνιτιναιμίας)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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 συγγενείς μεταβολικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων μιτοχονδριακών διαταραχών όπως ανεπάρκεια καρνιτίνης, διαταραχές του κύκλου της ουρίας, μεταλλάξεις POLG (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4) 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 με μεγαλύτερο κίνδυνο τη 2-12 εβδομάδα.

Ενδεικτικά συμπτώματα

Τα κλινικά συμπτώματα είναι σημαντικά για πρόωμη διάγνωση. Ιδιαιτέρως 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.

Εργαστηριακές εξετάσεις

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 παρατεταμένου χρόνου προθρομβίνης, ιδιαιτέρως σε συσχέτισμό 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.

Όπως συμβαίνει και με τα περισσότερα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά σκευάσματα, είναι πιθανό να παρατηρηθούν στα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων υψηλές τιμές ηπατικών ενζύμων, κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας. Αυτό μπορεί να είναι παροδικό.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, προτίνονται πιο εξειδικευμένες εργαστηριακές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένου του του χρόνου προθρομβίνης. Είναι πιθανό να γίνει μείωση της θεραπευτικής

δόσης και να επαναληφθούν οι εργαστηριακές εξετάσεις. Μπορεί να επηρεάσει τις θυρεοειδικές δοκιμασίες.

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 σχετίζονταν 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.

Κορίτσια/Εφηβες/Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Εγκυμοσύνη:

Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης

Το βαλπροϊκό έχει υψηλή πιθανότητα πρόκλησης τερατογένεσης και τα παιδιά που εκτέθηκαν στο βαλπροϊκό ενδομητρίως, διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για συγγενείς ανωμαλίες και νευροαναπτυξιακές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.6). Το Depakine Chrono αντενδείκνυται στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα.
- Προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό σοβαρής ηπατίτιδας, ειδικά αν σχετίζεται με φάρμακα.
- Υπερευαισθησία στο βαλπροϊκό ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ηπατική πελίωση.
- Ασθενείς με γνωστές μιτοχονδριακές διαταραχές προκαλούμενες από μεταλλάξεις στο πυρηνικό γονίδιο που κωδικοποιεί το μιτοχονδριακό ένζυμο πολυμεράση γάμα, π.χ. σύνδρομο Alpers-Huttenlocher, καθώς και σε παιδιά κάτω των δύο ετών για τα οποία υπάρχει υπόνοια ότι πάσχουν από σχετιζόμενη με την πολυμεράση γάμα διαταραχή.
- Ασθενείς με γνωστές διαταραχές του κύκλου της ουρίας.
- Θεραπεία της επιληψίας:
 - στην εγκυμοσύνη, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπευτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.6)
 - σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται τα κριτήρια του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.6)
- Θεραπεία της διπολικής διαταραχής
 - στην εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.6)
 - σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται τα κριτήρια του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.6)

Κριτήρια του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης:

Ο συνταγογράφος πρέπει να εξασφαλίσει ότι:

- σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αξιολογούνται οι μεμονωμένες περιπτώσεις, με τη συμμετοχή της ασθενούς στη συζήτηση, να διασφαλίζεται η δέσμευσή της, να συζητούνται οι θεραπευτικές επιλογές και να διασφαλίζεται η κατανόηση των κινδύνων και των μέτρων που απαιτούνται για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων.
- η πιθανότητα εγκυμοσύνης αξιολογείται για όλες τις γυναίκες ασθενείς.
- η ασθενής έχει κατανοήσει και αναγνωρίσει τους κινδύνους συγγενών ανωμαλιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της σημαντικότητας των κινδύνων για παιδιά που εκτίθενται στο βαλπροϊκό ενδομητρίως.
- η ασθενής κατανοεί την ανάγκη να υποβληθεί σε έλεγχο εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως απαιτείται.

- η ασθενής συμβουλευείται σχετικά με την αντισύλληψη και είναι σε θέση να συμμορφωθεί με την ανάγκη να χρησιμοποιήσει αποτελεσματική αντισύλληψη (για περισσότερες λεπτομέρειες παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παραπομπή για την αντισύλληψη σε αυτήν τη συσκευασία) χωρίς διακοπή καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με βαλπροϊκό.
- η ασθενής κατανοεί την ανάγκη για τακτική (τουλάχιστον ετήσια) ανασκόπηση της θεραπείας από έναν ειδικό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας ή της διπολικής διαταραχής.
- η ασθενής κατανοεί την ανάγκη να συμβουλευτεί τον γιατρό της μόλις σχεδιάσει την εγκυμοσύνη προκειμένου να εξασφαλίσει έγκαιρη συζήτηση και μετάβαση σε εναλλακτικές επιλογές θεραπείας πριν από τη σύλληψη και πριν διακοπεί η αντισύλληψη.
- η ασθενής κατανοεί την ανάγκη να συμβουλευτεί επειγόντως το γιατρό της σε περίπτωση εγκυμοσύνης.
- η ασθενής έχει λάβει τον οδηγό ασθενούς.
- η ασθενής έχει αναγνωρίσει ότι έχει κατανοήσει τους κινδύνους και τις απαραίτητες προφυλάξεις που σχετίζονται με τη χρήση βαλπροϊκού (Ετήσιο Έντυπο Γνωστοποίησης Κινδύνου).

Οι όροι αυτοί αφορούν επίσης τις γυναίκες που δεν είναι σεξουαλικά ενεργές εκτός εάν ο συνταγογράφος θεωρήσει ότι υπάρχουν επιτακτικοί λόγοι που υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει κίνδυνος εγκυμοσύνης.

Κορίτσια

- Οι συνταγογράφοι πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι γονείς / φροντιστές των κοριτσιών καταλαβαίνουν την ανάγκη να επικοινωνήσουν με τον ειδικό όταν το κορίτσι που χρησιμοποιεί βαλπροϊκό εμφανίσει εμμηναρχή.
- Ο συνταγογράφος πρέπει να διασφαλίσει ότι οι γονείς / φροντιστές των κοριτσιών που εμφανίζουν εμμηναρχή, έχουν ενημερωθεί σχετικά με τους κινδύνους συγγενών ανωμαλιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της σημαντικότητας των κινδύνων για παιδιά που εκτίθενται σε βαλπροϊκό ενδομητρίως.
- Σε ασθενείς που εμφανίζουν εμμηναρχή, ο ειδικός συνταγογράφησης πρέπει να επανεξετάζει την ανάγκη για θεραπεία με βαλπροϊκό ετησίως και να εξετάζει εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Εάν το βαλπροϊκό είναι η μόνη κατάλληλη θεραπεία, θα πρέπει να συζητηθεί η ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης και όλων των άλλων κριτηρίων πρόληψης εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να καταβληθεί κάθε προσπάθεια από τον ειδικό για να μεταβεί σε εναλλακτική θεραπεία στα κορίτσια πριν φτάσουν στην ενηλικίωση.

Έλεγχος Εγκυμοσύνης

Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με βαλπροϊκό. Η θεραπεία με βαλπροϊκό δεν πρέπει να ξεκινά σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία χωρίς αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμής εγκυμοσύνης (τεστ εγκυμοσύνης πλάσματος), που επιβεβαιώνεται από πάροχο υγειονομικής περίθαλψης, για να αποκλειστεί η ακούσια χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, στις οποίες χορηγείται βαλπροϊκό, πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη χωρίς διακοπή καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με βαλπροϊκό. Σε αυτές τις ασθενείς, πρέπει να παρέχονται πλήρεις πληροφορίες σχετικά με την πρόληψη της εγκυμοσύνης και θα πρέπει να παραπέμπονται για συμβουλές αντισύλληψης εάν δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται τουλάχιστον μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης (κατά προτίμηση μια ανεξάρτητη από τον χρήστη μορφή, όπως μία ενδομήτρια συσκευή ή εμφύτευμα) ή δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης περιλαμβανομένης μιας μεθόδου φραγμού. Οι μεμονωμένες περιπτώσεις θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να αξιολογούνται, κατά την επιλογή της μεθόδου αντισύλληψης με τη συμμετοχή της ασθενούς στη συζήτηση, προκειμένου να διασφαλιστεί η εμπλοκή της και η συμμόρφωσή της με τα επιλεγέντα μέτρα. Ακόμα κι αν έχει αμηνόρροια, πρέπει να ακολουθηθεί όλες τις συμβουλές για αποτελεσματική αντισύλληψη.

Προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα

Η συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα, περιλαμβανομένων των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστρογόνα, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού οξέος (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να παρακολουθούν την κλινική ανταπόκριση (έλεγχος επιληπτικών κρίσεων ή έλεγχος διάθεσης) κατά την έναρξη ή τη διακοπή των προϊόντων που περιέχουν οιστρογόνα.

Αντιθέτως, το βαλπροϊκό δεν μειώνει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών.

Ετήσιες ανασκοπήσεις θεραπείας από ειδικό

Ο ειδικός θα πρέπει να εξετάζει τουλάχιστον ετησίως αν το βαλπροϊκό είναι η καταλληλότερη θεραπεία για την ασθενή. Ο ειδικός θα πρέπει να συζητά το ετήσιο έντυπο επιβεβαίωσης κινδύνου κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια κάθε ετήσιας ανασκόπησης και να διασφαλίζει ότι ο ασθενής έχει κατανοήσει το περιεχόμενό του.

Σχεδιασμός για εγκυμοσύνη

Για την ένδειξη της επιληψίας, εάν μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος, ένας ειδικός που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας πρέπει να επανεξετάσει τη θεραπεία με βαλπροϊκό και να εξετάσει εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Πρέπει να καταβληθεί κάθε δυνατή προσπάθεια για τη μετάβαση σε κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία πριν από τη σύλληψη και πριν τη διακοπή της αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.6). Εάν η μετάβαση δεν είναι εφικτή, η γυναίκα θα πρέπει να λάβει περαιτέρω συμβουλές σχετικά με τους κινδύνους για το βαλπροϊκό για το αγέννητο παιδί ώστε να υποστηρίξει την τεκμηριωμένη λήψη αποφάσεων σχετικά με τον οικογενειακό προγραμματισμό.

Για την ένδειξη της διπολικής διαταραχής, εάν μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος, ένας ειδικός που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής πρέπει να τη συμβουλέψει και η θεραπεία με βαλπροϊκό θα πρέπει να διακοπεί και αν απαιτείται, να μεταβεί σε εναλλακτική θεραπεία πριν από τη σύλληψη και πριν τη διακοπή της αντισύλληψης.

Σε περίπτωση εγκυμοσύνης

Εάν μια γυναίκα που λαμβάνει βαλπροϊκό μείνει έγκυος, πρέπει να το αναφέρει αμέσως σε έναν ειδικό για να επαναξιολογήσει τη θεραπεία με βαλπροϊκό και να εξετάσει εναλλακτικές επιλογές. Οι ασθενείς σε εγκυμοσύνη που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό και οι σύντροφοί τους θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό που έχει εμπειρία στους τερατογόνους παράγοντες για αξιολόγηση και συμβουλευτική σχετικά με την έκθεση κατά την εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.6)

Ο φαρμακοποιός πρέπει να διασφαλίζει ότι

- η κάρτα ασθενούς παρέχεται με κάθε χορήγηση βαλπροϊκού και οι ασθενείς κατανοούν το περιεχόμενό της.
- Οι ασθενείς συμβουλεύονται να μην σταματήσουν τη θεραπεία με βαλπροϊκό και να επικοινωνήσουν αμέσως με έναν ειδικό σε περίπτωση προγραμματισμένης ή υποψίας εγκυμοσύνης.

Εκπαιδευτικά Υλικά

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας έχει παράσχει εκπαιδευτικά υλικά για την ενίσχυση των προειδοποιήσεων και την παροχή καθοδήγησης σχετικά με τη χρήση του βαλπροϊκού στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και τις λεπτομέρειες του προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης, προκειμένου να βοηθήσει τους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς να αποφύγουν την έκθεση στο βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να παρέχεται ένας οδηγός ασθενούς και μια κάρτα ασθενούς σε όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που λαμβάνουν βαλπροϊκό. Κατά την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια κάθε ετήσιας ανασκόπησης της θεραπείας με βαλπροϊκό από τον ειδικό ιατρό θα πρέπει να δίνεται το ετήσιο έντυπο αναγνώρισης κινδύνου..

Χρήση σε άνδρες ασθενείς

Μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών (NDD) σε παιδιά που γεννήθηκαν από άνδρες οι οποίοι έλαβαν βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη σε σύγκριση με παιδιά που γεννήθηκαν από άνδρες οι οποίοι έλαβαν λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.6).

Ως προληπτικό μέτρο, οι συνταγογράφοντες ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους άνδρες ασθενείς σχετικά με αυτόν τον δυνητικό κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.6) και να συζητούν σχετικά με την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης και από τη γυναίκα σύντροφο, ενόσω χρησιμοποιούν βαλπροϊκό και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι άνδρες ασθενείς δεν θα πρέπει να δωρίσουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βαλπροϊκό θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά από τον συνταγογράφο ιατρό τους προκειμένου να διαπιστωθεί εάν το βαλπροϊκό εξακολουθεί να είναι η πιο κατάλληλη θεραπεία για τον ασθενή. Για τους άνδρες ασθενείς που σχεδιάζουν να τεκνοποιήσουν, θα πρέπει να εξετάζεται και να συζητείται μαζί τους η χρήση κατάλληλων εναλλακτικών επιλογών θεραπείας. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αξιολογούνται οι ειδικές συνθήκες. Συνιστάται να ζητείται η συμβουλή ενός ειδικού με εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας ή διπολικής διαταραχής, κατά περίπτωση.

Διατίθενται εκπαιδευτικά υλικά για επαγγελματίες υγείας και άνδρες ασθενείς. Στους άνδρες ασθενείς που χρησιμοποιούν βαλπροϊκό θα πρέπει να παρέχεται ένας οδηγός ασθενούς.

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.

Σκευάσματα με καρβαπενέμες

Η ταυτόχρονη χρήση βαλπροϊκού και σκευασμάτων με καρβαπενέμες δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με γνωστή ή πιθανή μιτοχονδριακή νόσο

Το βαλπροϊκό ενδέχεται να ενεργοποιήσει ή να επιδεινώσει κλινικές ενδείξεις υποκείμενων μιτοχονδριακών νόσων προκαλούμενων από μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA και στο πυρηνικό κωδικοποιημένο γονίδιο πολυμεράσης γάμα. Ειδικότερα, σε ασθενείς με κληρονομικά νευρομεταβολικά σύνδρομα προκαλούμενα από μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό γονίδιο του ενζύμου πολυμεράση γάμα, π.χ. σύνδρομο Alpers-Huttenlocher, η συχνότητα αναφοράς οξείας ηπατικής ανεπάρκειας προκαλούμενης από βαλπροϊκό και θανάτων ηπατικής αιτιολογίας είναι μεγαλύτερη.

Η ύπαρξη διαταραχής σχετιζόμενης με την πολυμεράση γάμα πρέπει να πιθανολογείται σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ή με συμπτώματα ενδεικτικά μιας σχετιζόμενης με πολυμεράση γάμα διαταραχής όπως, μεταξύ άλλων, ανεξήγητη εγκεφαλοπάθεια, ανθεκτική επιληψία (εστιακά, μυοκλονική), «status epilepticus» κατά την εκδήλωση της διαταραχής, καθυστέρηση στην ανάπτυξη, ψυχοκινητική παλλινδρόμηση, αξονική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, μυοπάθεια, παρεγκεφαλιδική αταξία, οφθαλμοπληγία ή επιπλεγμένη ημικρανία με ινιακή αύρα. Η εξέταση για τη μετάλλαξη πολυμεράσης γάμα πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με την ισχύουσα κλινική πρακτική στη διαγνωστική αξιολόγηση τέτοιων διαταραχών (βλ. παράγραφο 4.3).

Σπασμοί επιδεινωθέντες

Όπως και με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, ορισμένοι ασθενείς ενδεχομένως να εμφανίσουν, αντί βελτίωσης, μία αναστρέψιμη επιδείνωση της συχνότητας και της σοβαρότητας των σπασμών (περιλαμβανομένου του status epilepticus), ή την έναρξη νέων τύπων σπασμών με βαλπροϊκό. Σε περίπτωση επιδείνωσης των σπασμών, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευτούν αμέσως τον γιατρό τους. (βλ. παράγραφο 4.8)

Προφυλάξεις

- *Δοκιμές ηπατικής λειτουργίας*

Εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, θα πρέπει να γίνονται πριν τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3) και περιοδικά κατά τη διάρκεια των 6 πρώτων μηνών, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση αλλαγών σε συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα (αύξηση της δόσης ή προσθήκες) που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν το ήπαρ, η παρακολούθηση του ήπατος θα πρέπει να ξαναρχίζει όπως ενδείκνυται (βλ. επίσης παράγραφο 4.5 για τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης με σαλικυλικά, άλλα αντισπασμωδικά συμπεριλαμβανομένης της κανναβιδιόλης).

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.

- *Αιματολογικές εξετάσεις*

Εξετάσεις αίματος (έμμορφα συστατικά αίματος, όπου περιλαμβάνεται μέτρηση αιμοπεταλίων, χρόνου ροής και εξετάσεις πηκτικότητας) συνιστώνται πριν την έναρξη της θεραπείας ή πριν το χειρουργείο, καθώς επίσης και στην περίπτωση αυτόματων εκχυμώσεων ή αιμορραγιών (βλ. παράγραφο 4.8).

- *Ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο*

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 ερυθματώδη λύκο.

- *Διαταραχές του κύκλου της ουρίας και κίνδυνος υπεραμμωναιμίας*

Όταν υποψιαζόμαστε ενζυμική ανεπάρκεια του κύκλου της ουρίας, θα πρέπει να γίνουν εξετάσεις μεταβολισμού, πριν τη θεραπεία, λόγω του κινδύνου υπεραμμωναιμίας με το βαλπροϊκό (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4 Ασθενείς σε κίνδυνο υποκαρνιτιναιμίας και Ηπατική δυσλειτουργία).

- *Ασθενείς σε κίνδυνο υποκαρνιτιναιμίας*

Η χορήγηση βαλπροϊκού μπορεί να προκαλέσει εμφάνιση ή επιδείνωση της υποκαρνιτιναιμίας που μπορεί να οδηγήσει σε υπεραμμωναιμία (που μπορεί να οδηγήσει σε υπεραμμωναιμική εγκεφαλοπάθεια). Άλλα συμπτώματα όπως ηπατική τοξικότητα, υποκετωτική υπογλυκαιμία, μυοπάθεια συμπεριλαμβανομένης της μυοκαρδιοπάθειας, της ραβδομύδωσης, του συνδρόμου Fanconi έχουν παρατηρηθεί, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για υποκαρνιτιναιμία ή προϋπάρχουσα υποκαρνιτιναιμία. Στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για συμπτωματική υποκαρνιτιναιμία όταν λαμβάνουν θεραπεία με βαλπροϊκό περιλαμβάνονται αυτοί με μεταβολικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων μιτοχονδριακών διαταραχών που σχετίζονται με την καρνιτίνη (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Ασθενείς με γνωστή ή πιθανή μιτοχονδριακή νόσο και Διαταραχές του κύκλου της ουρίας και κίνδυνος υπεραμμωναιμίας), με μειωμένη διατροφική πρόσληψη καρνιτίνης, ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών, με ταυτόχρονη χρήση συζευγμένων με πιβαλάτες φαρμάκων ή άλλων αντιεπιληπτικών.

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να αναφέρουν αμέσως τυχόν σημεία υπεραμμωναιμίας όπως αταξία, διαταραχή της συνείδησης, έμετο. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης συμπληρωμάτων καρνιτίνης όταν παρατηρούνται συμπτώματα υποκαρνιτιναιμίας.

Ασθενείς με συστηματική πρωτοπαθή ανεπάρκεια καρνιτίνης και διόρθωση των χαμηλών επιπέδων της καρνιτίνης μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με βαλπροϊκό μόνο εάν τα οφέλη της θεραπείας

με βαλπροϊκό υπερτερούν των κινδύνων σε αυτούς τους ασθενείς και δεν υπάρχει θεραπευτική εναλλακτική. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να εφαρμόζεται παρακολούθηση της καρνιτίνης. Οι ασθενείς με υποκείμενη τύπου II ανεπάρκεια της καρνιτίνη-παλμιτοϋλτρανσφεράσης (CPT) πρέπει να προειδοποιούνται για το μεγαλύτερο κίνδυνο ραβδομύλωσης όταν λαμβάνουν βαλπροϊκό. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης συμπληρωμάτων καρνιτίνης. Δείτε επίσης τις παραγράφους 4.5, 4.8 και 4.9.

- *Αύξηση βάρους*

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. παράγραφο 4.8).

- *Ανεπάρκεια καρνιτίνη-παλμιτοϋλτρανσφεράσης (CPT) τύπου II*

Οι ασθενείς με υποκείμενη τύπου II ανεπάρκεια της καρνιτίνη-παλμιτοϋλτρανσφεράσης (CPT) πρέπει να προειδοποιούνται για το μεγαλύτερο κίνδυνο ραβδομύλωσης όταν λαμβάνουν βαλπροϊκό.

- *Αλκοόλ*

Η κατανάλωση οινοπνευματωδών δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής με βαλπροϊκό.

- *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. παράγραφο 4.4 Δοκιμές ηπατικής λειτουργίας και βλ. επίσης παράγραφο 4.5). Η συγχορήγηση των σαλικυλικών θα πρέπει να αποφεύγεται στα παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών λόγω κινδύνου ηπατικής τοξικότητας (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

- *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. παράγραφο 5.2).

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 46,08 mg νατρίου ανά δισκίο που ισοδυναμεί με 2,3% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στο βαλπροϊκό οξύ

- *Αντιεπιληπτικά*

Τα αντιεπιληπτικά που επάγουν ενζυμική δράση (συμπεριλαμβανομένης της φαινοτοΐνης, της φαινοβαρβιτάλης και της καρβαμαζεπίνης) μειώνουν τις συγκεντρώσεις βαλπροϊκού οξέος 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 φελβαμάτης και βαλπροϊκού μειώνει την κάθαρση του βαλπροϊκού οξέος στον ορό από 22% έως 50% και συνεπώς αυξάνει τη συγκέντρωση του βαλπροϊκού οξέος στο πλάσμα. Η δοσολογία του βαλπροϊκού θα πρέπει να παρακολουθείται.

Τα επίπεδα του βαλπροϊκού οξέος μειώνονται ενώ των μεταβολιτών του ενδέχεται να αυξηθούν σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης με φαινοτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη. Επομένως, οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με αυτά τα δύο φάρμακα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα υπεραμμωναιμίας.

- *Μεφλοκίνη*

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

- *Φαρμάκα με υψηλό βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες*

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

- *Αντιπηκτικοί παράγοντες βιταμίνης Κ*

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

- *Σιμετιδίνη ή Ερυθρομυκίνη*

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

- *Παράγοντες καρβαπενέμης*

Καρβαπενέμες (πανιπενέμη, μεροπενέμη, ιμιπενέμη κ.ά.): Έχουν αναφερθεί μειώσεις των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος στο αίμα όταν συγχωρήγηκε με παράγοντες καρβαπενέμης που είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος κατά 60-100% εντός δύο ημερών, που μερικές φορές σχετίζεται με εμφάνιση σπασμών. Λόγω της ταχύτατης εμφάνισης και έκτασης της μείωσης, η συγχωρήγηση καρβαπενεμών σε σταθεροποιημένους με βαλπροϊκό ασθενείς πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η αγωγή με αυτά τα αντιβιοτικά δε μπορεί να αποφευχθεί, πρέπει να υπάρχει στενή παρακολούθηση των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος στο αίμα.

- *Ριφαμπικίνη*

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

- *Αναστολείς πρωτεάσης*

Οι αναστολείς πρωτεάσης όπως η λοπιναβίρη, η ριτοναβίρη, μειώνουν το επίπεδο πλάσματος του βαλπροϊκού οξέος όταν συγχωρηγούνται.

- *Χολεστυραμίνη*

Η χολεστυραμίνη ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση της απορρόφησης και συνεπώς των επιπέδων πλάσματος του βαλπροϊκού οξέος όταν συγχωρηγούνται.

- *Προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα, περιλαμβανομένων των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστρογόνα*

Τα οιστρογόνα είναι επαγωγείς των ισόμορφων της UDP-γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσης που εμπλέκονται στη γλυκουρονιδίωση του βαλπροϊκού και μπορεί να αυξήσουν την κάθαρση του βαλπροϊκού το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση του βαλπροϊκού στο πλάσμα και ενδεχομένως να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού οξέος (βλ. παράγραφο 4.4). Εξετάστε το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων του βαλπροϊκού στον ορό. Αντιθέτως, το βαλπροϊκό δεν επάγει ενζυμική δράση και συνεπώς δεν μειώνει την αποτελεσματικότητα των παραγόντων οιστρογόνων και προγεσταγόνων σε γυναίκες που λαμβάνουν ορμονική αντισύλληψη.

- *Μεταμιζόλη*

Η μεταμιζόλη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του βαλπροϊκού στον ορό του αίματος όταν συγχωρηγείται, το οποίο ενδεχομένως να έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της κλινικής αποτελεσματικότητας του βαλπροϊκού. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να παρακολουθούν την κλινική ανταπόκριση (έλεγχος επιληπτικών κρίσεων ή έλεγχος διάθεσης) και να εξετάζουν την παρακολούθηση των επιπέδων βαλπροϊκού ορού κατά περίπτωση

- **Μεθοτρεξάτη**

Ορισμένες αναφορές περιστατικών περιγράφουν σημαντική μείωση των επιπέδων του βαλπροϊκού στον ορό μετά τη χορήγηση μεθοτρεξάτης, με εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να παρακολουθούν την κλινική ανταπόκριση (έλεγχος επιληπτικών κρίσεων ή έλεγχος της διάθεσης) και να εξετάζουν το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων του βαλπροϊκού στον ορό ανάλογα με την περίπτωση.

Επιδράσεις του βαλπροϊκού οξέος 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.

- **Λίθιο**

Το Depakine Chrono δεν επηρεάζει τα επίπεδα λιθίου ορού.

- **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.

- **Φαιντοΐνη**

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

Το Depakine Chrono μειώνει το μεταβολισμό της λαμοτριγίνης και αυξάνει το μέσο χρόνο ημίσειας ζωής σχεδόν δύο φορές. Η αλληλεπίδραση αυτή πιθανώς να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα της λαμοτριγίνης, ιδιαίτερα σοβαρών δερματικών εξανθημάτων. Επομένως, συνιστάται κλινική παρακολούθηση και 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.

- **Φελβαμάτη**

Το βαλπροϊκό οξύ πιθανώς να μειώσει τη μέση κάθαρση της φελβαμάτης έως και 16%.

- **Κλοζαπίνη, Αλοπεριδόλη**

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

- **Ολανζαπίνη**

Το βαλπροϊκό οξύ ενδέχεται να μειώσει τη συγκέντρωση της ολανζαπίνης στο πλάσμα.

- **Ρουφινamidη**

Το βαλπροϊκό οξύ ενδέχεται να οδηγήσει σε μια αύξηση στο επίπεδο πλάσματος της ρουφινamidης. Αυτή η αύξηση εξαρτάται από τη συγκέντρωση του βαλπροϊκού οξέος. Πρέπει να δίδεται προσοχή, ιδιαίτερα στα παιδιά, αφού η επίδραση αυτή είναι μεγαλύτερη σε αυτό τον πληθυσμό.

- **Προποφόλη**

Το βαλπροϊκό οξύ ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα της προποφόλης στο αίμα. Όταν συγχωρηγείται με το βαλπροϊκό, πρέπει να εξετάζεται μια μείωση της δόσης της προποφόλης.

- **Νιμοδιπίνη**

Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με βαλπροϊκό νάτριο και νιμοδιπίνη ενδέχεται να αυξηθεί η έκθεσή τους στη νιμοδιπίνη κατά 50%. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να μειωθεί η δόση της νιμοδιπίνης σε περίπτωση υπότασης.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Ταυτόχρονη χορήγηση βαλπροϊκού και τοπιραμάτης ή ακεταζολαμίδης 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.

- **Κετιαπίνη**

Η συγχωρήγηση του βαλπροϊκού με την κετιαπίνη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ουδετεροπενίας/λευκοπενίας.

Επιτείνει την κατασταλτική δράση των ηρεμιστικών και του οίνοπνεύματος.

Μπορεί να επηρεάσει τις θυρεοειδικές δοκιμασίες.

Επειδή το βαλπροϊκό οξύ αποβάλλεται κυρίως δια μέσου των νεφρών εν μέρει υπό μορφή κετονικών σωμάτων, η δοκιμασία κετονικών σωμάτων ενδέχεται να δώσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε διαβητικούς ασθενείς.

- **Κίνδυνος ηπατικής βλάβης**

Η συγχωρήγηση των σαλικυλικών θα πρέπει να αποφεύγεται στα παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών λόγω κινδύνου ηπατικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση βαλπροϊκού και πολλαπλής αντισπασμωδικής θεραπείας αυξάνει τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης, ιδιαίτερα σε μικρά παιδιά (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση με κανναβιδιόλη αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης της αύξησης των ενζύμων τρανσαμινασών. Σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς όλων των ηλικιών που λαμβάνουν ταυτόχρονα κανναβιδιόλη σε δόσεις 10 έως 25 mg/kg και βαλπροϊκό, η ALT αυξάνεται πάνω από 3 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο έχουν αναφερθεί στο 19% των ασθενών. Θα πρέπει να γίνεται κατάλληλη παρακολούθηση του ήπατος όταν το βαλπροϊκό χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα αντισπασμωδικά με πιθανή ηπατοτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της κανναβιδιόλης, και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής σε περίπτωση σημαντικών ανωμαλιών των ηπατικών παραμέτρων (βλ. παράγραφο 4.4).

- **Φάρμακα συζευγμένα με πιβαλάτες**

Η ταυτόχρονη χορήγηση βαλπροϊκού και συζευγμένων με πιβαλάτες φαρμάκων (όπως το cefditoren rinoxil, adefovir dipiroxil, rilmecillinam και rinvampicillin) θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω αυξημένου κινδύνου μείωσης της καρνιτίνης (βλ. παράγραφο 4.4 Ασθενείς σε κίνδυνο υποκαρνιτιναιμίας). Οι ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχωρήγηση θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα υποκαρνιτιναιμίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Θεραπεία της επιληψίας

- Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία
- Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται οι προϋποθέσεις του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)

Θεραπεία της διπολικής διαταραχής

- Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης

- Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται οι προϋποθέσεις του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)

Τερατογένεση και διαταραχές της ανάπτυξης από την ενδομήτρια έκθεση

Κίνδυνος Έκθεσης κατά την Κύηση σχετιζόμενος με το βαλπροϊκό

Στις γυναίκες, τόσο η μονοθεραπεία με βαλπροϊκό, όσο και η πολυθεραπεία με βαλπροϊκό συμπεριλαμβανομένων άλλων αντιεπιληπτικών, συχνά σχετίζονται με εκβάσεις μη φυσιολογικής εγκυμοσύνης. Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών συγγενών δυσπλασιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών τόσο στη μονοθεραπεία βαλπροϊκού όσο και στην πολυθεραπεία σε σύγκριση με τον πληθυσμό που δεν εκτέθηκε σε βαλπροϊκό.

Έχει φανεί ότι το βαλπροϊκό διαπερνά το φραγμό του πλακούντα στους ανθρώπους και στα ζώα. (βλ. παράγραφο 5.2).

Στα ζώα: έχει παρατηρηθεί τερατογένεση στα ποντίκια, στους αρουραίους και στα κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3).

Συγγενείς δυσπλασίες από την ενδομήτρια έκθεση

Μια μετα-ανάλυση (περιλαμβανομένων μελετών καταγραφής και κοόρτης) έδειξε ότι περίπου το 11% των παιδιών επιληπτικών γυναικών που εκτέθηκαν σε μονοθεραπεία με βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρουσίασε σοβαρές συγγενείς δυσπλασίες. Αυτός είναι μεγαλύτερος κίνδυνος από αυτόν των μειζόνων δυσπλασιών στον γενικό πληθυσμό (περίπου 2-3%). Ο κίνδυνος σοβαρών συγγενών δυσπλασιών στα παιδιά μετά από ενδομήτρια έκθεση σε αντιεπιληπτική πολυθεραπεία φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου του βαλπροϊκού, είναι υψηλότερος από αυτόν των πολυθεραπειών αντιεπιληπτικών φαρμάκων που δεν περιλαμβάνουν βαλπροϊκό. Ο κίνδυνος είναι δοσοεξαρτώμενος στη μονοθεραπεία βαλπροϊκού, και τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι είναι δοσοεξαρτώμενος και στην πολυθεραπεία βαλπροϊκού. Παρόλαυτα, ένας ουδός δόσης κάτω από την οποία δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος δεν μπορεί να τεκμηριωθεί.

Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν μια αυξημένη επίπτωση ελασσόνων και μειζόνων δυσπλασιών. Οι πιο συχνόι τύποι δυσπλασιών περιλαμβάνουν ανωμαλία του νευρικού σωλήνα, δυσμορφία του προσώπου, λαγόχειλο, λυκόστομα, στένωση του κρανίου, καρδιακές, νεφρικές και ουρογεννητικές ανωμαλίες, ανωμαλίες άκρων (περιλαμβανομένης της αμφοτερόπλευρης απλασίας της κερκίδας) και πολλαπλές ανωμαλίες που περιλαμβάνουν διάφορα συστήματα του οργανισμού.

Η έκθεση στο βαλπροϊκό ενδομητρίως μπορεί επίσης να οδηγήσει σε εξασθένηση της ακοής ή κώφωση λόγω δυσπλασίας του ωτός και/ή της ρινός (δευτερογενής επίδραση) ή/και άμεσης τοξικότητας στη λειτουργία ακοής. Οι περιπτώσεις περιγράφουν τόσο μονόπλευρη όσο και αμφοτερόπλευρη κώφωση ή διαταραχή της ακοής. Τα αποτελέσματα δεν αναφέρθηκαν για όλες τις περιπτώσεις. Όταν αναφέρθηκαν αποτελέσματα, η πλειονότητα των περιπτώσεων δεν αποκαταστάθηκαν.

Η έκθεση στο βαλπροϊκό ενδομητρίως ενδέχεται να προκαλέσει οφθαλμικές δυσπλασίες (συμπεριλαμβανομένων κολοβωμάτων, μικρόφθαλμοι) που έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με άλλες συγγενείς δυσπλασίες. Αυτές οι οφθαλμικές δυσπλασίες ενδέχεται να επηρεάσουν την όραση.

Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές από την ενδομήτρια έκθεση

Τα δεδομένα έχουν δείξει ότι η έκθεση στο βαλπροϊκό ενδομητρίως μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες στη διανοητική και σωματική ανάπτυξη των εκτεθειμένων παιδιών. Ο κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών (περιλαμβανομένου του αυτισμού) φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενος όταν το βαλπροϊκό χρησιμοποιείται σε μονοθεραπεία, αλλά ένας ουδός δόσης κάτω από την οποία δεν υπάρχει κίνδυνος, δεν μπορεί να τεκμηριωθεί βάσει των διαθέσιμων δεδομένων. Όταν το βαλπροϊκό χορηγείται σε πολυθεραπεία με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι κίνδυνοι νευροαναπτυξιακών διαταραχών στους απογόνους αυξήθηκαν επίσης σημαντικά σε σύγκριση με εκείνους σε παιδιά γενικού πληθυσμού ή γεννημένα από επιληπτικές μητέρες χωρίς θεραπεία. Η ακριβής περίοδος κινδύνου της κύησης για αυτές τις ενέργειες είναι αβέβαια και η πιθανότητα κινδύνου κατά τη διάρκεια ολόκληρης της εγκυμοσύνης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Όταν το βαλπροϊκό χορηγείται σε μονοθεραπεία, μελέτες σε παιδιά προσχολικής ηλικίας που εκτέθηκαν ενδομητρίως στο βαλπροϊκό έδειξαν ότι μέχρι 30-40% βιώνουν καθυστερήσεις στην πρώιμη ανάπτυξη τους, όπως το να μιλούν και να περπατούν αργότερα, χαμηλότερες διανοητικές ικανότητες, πτωχές γλωσσικές δεξιότητες (ομιλία και κατανόηση) και προβλήματα της μνήμης.

Ο δείκτης νοημοσύνης (IQ) που μετρήθηκε σε παιδιά σχολικής ηλικίας (6 ετών) με ιστορικό έκθεσης στο βαλπροϊκό ενδομητρίως ήταν κατά μέσο όρο 7-10 βαθμούς χαμηλότερος από το δείκτη νοημοσύνης παιδιών που εκτέθηκαν σε άλλα αντιεπιληπτικά. Αν και ο ρόλος παραγόντων σύγχυσης δεν μπορεί να αποκλειστεί, υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά που εκτέθηκαν στο βαλπροϊκό ότι ο κίνδυνος διανοητικής δυσλειτουργίας ενδέχεται να είναι ανεξάρτητος από το μητρικό IQ.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα στις μακροχρόνιες εκβάσεις.

Τα διαθέσιμα δεδομένα από μία μελέτη με βάση τον πληθυσμό δείχνουν ότι τα παιδιά που εκτέθηκαν στο βαλπροϊκό ενδομητρίως είναι σε αυξημένο κίνδυνο φάσματος αυτιστικής διαταραχής (κατά προσέγγιση 3 φορές) και αυτισμό της παιδικής ηλικίας (κατά προσέγγιση 5 φορές) συγκρινόμενο με τον μη εκτεθειμένο πληθυσμό στη μελέτη.

Διαθέσιμα δεδομένα από άλλη μελέτη με βάση τον πληθυσμό έδειξαν ότι τα παιδιά που εκτέθηκαν στο βαλπροϊκό ενδομητρίως είναι σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν διαταραχή ελαττωματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας (ADHD) (κατά προσέγγιση 1,5 φορές) συγκρινόμενο με τον μη εκτεθειμένο πληθυσμό στη μελέτη.

Κορίτσια, έφηβες και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Τα προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα, περιλαμβανομένων των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστρογόνα, μπορούν να αυξήσουν την κάθαρση του βαλπροϊκού, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση του βαλπροϊκού στον ορό και ενδεχομένως μειωμένη αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.5).

Εάν μια γυναίκα σχεδιάζει μια κύηση

Για την ένδειξη της επιληψίας, εάν μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος, ένας ειδικός που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας πρέπει να επανεξετάσει τη θεραπεία με βαλπροϊκό και να εξετάσει εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Πρέπει να καταβληθεί κάθε δυνατή προσπάθεια για τη μετάβαση σε κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία πριν από τη σύλληψη και πριν τη διακοπή της αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η μετάβαση δεν είναι εφικτή, η γυναίκα θα πρέπει να λάβει περαιτέρω συμβουλές σχετικά με τους κινδύνους για το βαλπροϊκό για το αγέννητο παιδί ώστε να υποστηρίξει την τεκμηριωμένη λήψη αποφάσεων σχετικά με τον οικογενειακό προγραμματισμό.

Για την ένδειξη της διπολικής διαταραχής, εάν μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος, ένας ειδικός που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής πρέπει να τη συμβουλέψει και η θεραπεία με βαλπροϊκό θα πρέπει να διακοπεί και αν απαιτείται, να μεταβεί σε εναλλακτική θεραπεία πριν από τη σύλληψη και πριν τη διακοπή της αντισύλληψης.

Γυναίκα σε εγκυμοσύνη

Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται ως θεραπεία για την διπολική διαταραχή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται ως θεραπεία για την επιληψία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπευτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

Εάν μια γυναίκα που χρησιμοποιεί βαλπροϊκό μείνει έγκυος, πρέπει να το αναφέρει αμέσως σε έναν ειδικό για να εξετάσει εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. 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.

Εάν, παρά τους γνωστούς κινδύνους που ενέχει η χρήση του βαλπροϊκού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά από προσεκτική εξέταση για εναλλακτική θεραπεία, μια έγκυος γυναίκα, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, πρέπει να λάβει βαλπροϊκό για την επιληψία, συνιστάται:

- Να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση και να διαιρείται η ημερήσια δόση του βαλπροϊκού σε διάφορες μικρές δόσεις που θα λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η

χρήση μιας μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης ενδέχεται να είναι προτιμότερη έναντι άλλων μορφών θεραπευτικής αγωγής, ώστε να αποφευχθούν υψηλές μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. (βλ. Παράγραφο 4.2)

Όλες οι ασθενείς σε εγκυμοσύνη που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό και οι σύντροφοί τους θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό που έχει εμπειρία στους τετατογόνους παράγοντες για αξιολόγηση και συμβουλευτική σχετικά με την έκθεση κατά την εγκυμοσύνη. Θα πρέπει να πραγματοποιείται εξειδικευμένη προγεννητική παρακολούθηση για την ανίχνευση της πιθανής εμφάνισης προβλημάτων του νευρικού σωλήνα ή άλλων δυσμορφιών. Η χορήγηση συμπληρώματος φυλλικού οξέος πριν από την εγκυμοσύνη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο προβλημάτων του νευρικού σωλήνα που μπορεί να εμφανιστούν σε όλες τις κησεις. Ωστόσο, τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποδηλώνουν ότι προλαμβάνει τις γενετικές ανωμαλίες ή τις δυσπλασίες που οφείλονται στην έκθεση στο βαλπροϊκό.

Κίνδυνος για το νεογνό

- Περιστατικά αιμορραγικού συνδρόμου έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε νεογνά των οποίων οι μητέρες έλαβαν βαλπροϊκό κατά την εγκυμοσύνη. Αυτό το αιμορραγικό σύνδρομο σχετίζεται με θρομβοπενία, υποϊνωδογοναιμία και/ή με μείωση σε άλλους παράγοντες πηκτικότητας. Ανινοδογοναιμία έχει επίσης αναφερθεί και ενδέχεται να είναι θανατηφόρος. Ωστόσο, το σύνδρομο αυτό πρέπει να διακρίνεται από τη μείωση των παραγόντων βιταμίνης Κ που επάγεται από τη φαινοβαρβιτάλη και ενζυμικούς επαγωγείς. Επομένως, ο αριθμός αιμοπεταλίων, το επίπεδο ινωδογόνου στο πλάσμα, οι εξετάσεις πηκτικότητας και οι παράγοντες πηκτικότητας πρέπει να διερευνούνται στα νεογνά.
- Περιστατικά υπογλυκαιμίας έχουν αναφερθεί σε νεογνά των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει βαλπροϊκό κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους.
- Περιστατικά υποθυρεοειδισμού έχουν αναφερθεί σε νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου (ιδιαίτερα διέγερση, ευερεθιστότητα, υπερευερεθιστότητα, νευρικότητα, υπερκινησία, διαταραχές του τόνου, τρόμος, σπασμοί, διαταραχή πρόσληψης τροφής) ενδέχεται να συμβεί σε νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει βαλπροϊκό κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους.

Άνδρες και δυνητικός κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά των οποίων ο πατέρας έλαβε θεραπεία με βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη

Μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε 3 σκανδιναβικές χώρες διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών (NDD) σε παιδιά (ηλικίας 0 έως 11 ετών) που γεννήθηκαν από άνδρες οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη σε σύγκριση με παιδιά που γεννήθηκαν από άνδρες οι οποίοι έλαβαν λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη ως μονοθεραπεία, με συγκεντρωτική προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (HR) 1,50 (95% CI: 1,09-2,07). Ο προσαρμοσμένος αθροιστικός κίνδυνος για NDD κυμαινόταν μεταξύ 4,0% και 5,6% στην ομάδα της θεραπείας με βαλπροϊκό έναντι 2,3% έως 3,2% στη σύνθετη ομάδα της θεραπείας με λαμοτριγίνη/λεβετιρακετάμη. Η μελέτη δεν ήταν αρκετά μεγάλη για να διερευνήσει τις συσχετίσεις με συγκεκριμένους υποτύπους NDD και οι περιορισμοί της μελέτης περιελάμβαναν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες αναφορικά με τις ενδείξεις και τις διαφορές στον χρόνο παρακολούθησης μεταξύ των ομάδων έκθεσης. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των παιδιών στην ομάδα του βαλπροϊκού κυμαινόταν μεταξύ 5,0 και 9,2 ετών σε σύγκριση με 4,8 και 6,6 έτη για τα παιδιά της ομάδας της λαμοτριγίνης/λεβετιρακετάμης. Συνολικά, υπάρχει πιθανότητα αυξημένου κινδύνου για NDD σε παιδιά των οποίων ο πατέρας έλαβε θεραπεία με βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη, ωστόσο ο αιτιολογικός ρόλος του βαλπροϊκού δεν επιβεβαιώνεται. Επιπλέον, η μελέτη δεν αξιολόγησε τον κίνδυνο για NDD σε παιδιά των οποίων ο πατέρας είχε διακόψει το βαλπροϊκό πάνω από 3 μήνες πριν από τη σύλληψη (δηλ., επιτρέποντας νέα σπερματογένεση χωρίς έκθεση στο βαλπροϊκό).

Ως προληπτικό μέτρο, οι συνταγογράφοντες ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους άνδρες ασθενείς σχετικά με αυτόν τον δυνητικό κίνδυνο και να συζητούν σχετικά με την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης και από τη γυναίκα σύντροφο, ενόσω χρησιμοποιούν βαλπροϊκό και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ.

παράγραφο 4.4). Οι άνδρες ασθενείς δεν θα πρέπει να δωρίσουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βαλπροϊκό θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά από τον συνταγογράφοντα ιατρό τους προκειμένου να διαπιστωθεί εάν το βαλπροϊκό είναι η πιο κατάλληλη θεραπεία για τον ασθενή. Για τους άνδρες ασθενείς που σχεδιάζουν να τεκνοποιήσουν, θα πρέπει να εξετάζεται και να συζητείται μαζί τους η χρήση κατάλληλων εναλλακτικών επιλογών θεραπείας. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αξιολογούνται οι ειδικές συνθήκες. Συνιστάται να ζητείται η συμβουλή ενός ειδικού με εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας ή διπολικής διαταραχής, κατά περίπτωση.

Θηλασμός

Το βαλπροϊκό απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα με μια συγκέντρωση που κυμαίνεται από 1% έως 10% των μητρικών επιπέδων στον ορό. Αιματολογικές διαταραχές έχουν παρουσιαστεί σε θηλάζοντα νεογνά/ βρέφη γυναικών που έχουν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά (βλ. παράγραφο 4.8).

Μια απόφαση πρέπει να ληφθεί για το αν πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός ή να διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία του Derakine Chrono λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Αμηνόρροια, πολυκυστικές ωοθήκες και αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης έχουν αναφερθεί σε γυναίκες που χρησιμοποιούν βαλπροϊκό (βλ. παράγραφο 4.8).

Η χορήγηση βαλπροϊκού ενδέχεται να επηρεάσει τη γονιμότητα στους άνδρες (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι δυσλειτουργίες γονιμότητας είναι αναστρέψιμες τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Περιορισμένος αριθμός αναφορών περιπτώσεων υποδηλώνει ότι μία ισχυρή μείωση της δοσολογίας ενδέχεται να βελτιώσει τη λειτουργία της γονιμότητας. Ωστόσο, σε ορισμένες άλλες περιπτώσεις η ανεστρεψιμότητα της ανδρικής υπογονιμότητας ήταν άγνωστη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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. παράγραφο 4.5).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ακόλουθη κατάταξη κατά CIOMS χρησιμοποιείται, όπου εφαρμόζεται:

Πολύ συχνές $\geq 1\%$. Συχνές $\geq 1\%$ και $< 10\%$. Όχι συχνές $\geq 0,1\%$ και $< 1\%$. Σπάνιες $\geq 0,01\%$ και $< 0,1\%$. Πολύ σπάνιες $< 0,01\%$. Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές: ηπατική βλάβη (βλ. παράγραφο 4.4)

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης μερικές φορές με θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4). Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων εμφανίζονται συχνά, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της θεραπείας, και μπορεί να είναι παροδικά.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ συχνές: Ναυτία.

Συχνές: έμετος, διαταραχή των ούλων (κυρίως υπερπλασία των ούλων), στοματίτιδα, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, διάρροια.

Αυτές οι ΑΕ συχνά εμφανίζονται σε ορισμένους ασθενείς κατά την έναρξη της θεραπείας, αλλά συνήθως εξαφανίζονται μετά από μερικές ημέρες χωρίς τη διακοπή της θεραπείας.

Όχι συχνές: παγκρεατίτιδα, ορισμένες φορές θανατηφόρος (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: υπονατριαιμία

Σπάνιες: υπεραμμωνιαμία* (βλ. παράγραφο 4.6), παχυσαρκία

*Περιστατικά μεμονωμένης και μέτριας υπεραμμοναιμίας χωρίς μεταβολή στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μπορεί να εμφανιστούν είναι συνήθως παροδικά και δε θα πρέπει να προκαλούν διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο σε περιπτώσεις που εμφανίζονται κλινικά με συμπτώματα όπως ο έμετος, η αταξία και η αυξημένη σύγχυση συνείδησης η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Υπεραμμοναιμία που σχετίζεται με νευρολογικά συμπτώματα έχει επίσης αναφερθεί. Σε τέτοια περιστατικά θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διεξαγωγής περαιτέρω ερευνών (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4 Διαταραχές του κύκλου της ουρίας και κίνδυνος υπεραμμοναιμίας και Ασθενείς σε κίνδυνο υποκαρνιτιναιμίας).

Μη γνωστές: υποκαρνιτιναιμία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)
Σπάνιες: μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: τρόμος

Συχνές: εξωπυραμιδική διαταραχή, λήθαργος, υπνηλία, σπασμός, επηρεασμένη μνήμη κεφαλαλγία, νυσταγμός.

Όχι συχνές: κώμα*, εγκεφαλοπάθεια*, λήθαργος* (βλ. παρακάτω), αναστρέψιμος παρκινσονισμός, αταξία, παραισθησία, επιδείνωση των σπασμών (βλ. παράγραφο 4.4.)

Σπάνιες: αναστρέψιμη άνοια που σχετίζεται με αναστρέψιμη εγκεφαλική ατροφία, νοητική διαταραχή, διπλωπία.

*Εμβροντησία και λήθαργος που κάποιες φορές οδηγεί σε παροδικό κώμα / εγκεφαλοπάθεια: ήταν μεμονωμένα περιστατικά ή σχετιζόμενα με αύξηση της εμφάνισης σπασμών κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τα οποία 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. Καταστολή και εξωπυραμιδικές διαταραχές.

Συγγενείς δυσπλασίες και διαταραχές ανάπτυξης (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.6).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές: αναιμία, θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.4).

Όχι συχνές: λευκοπενία, πανκυτταροπενία.

Σπάνιες: ανεπάρκεια του μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένης αμιγούς απλασίας της ερυθράς σειράς, ακοκκιοκυτταραιμία, μακροκυτταρική αναιμία, μακροκυττάρωση.

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: αυξημένο σωματικό βάρος*

Σπάνιες: παράγοντες πήξης μειωμένοι (τουλάχιστον ένας), (όπως παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης, χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης παρατεταμένος, χρόνος θρομβίνης παρατεταμένος, INR παρατεταμένο) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 και 4.6), ανεπάρκεια βιοτίνης/ανεπάρκεια biotinidase.

*Η αύξηση σωματικού βάρους πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά αφού είναι ένας παράγοντας ανάπτυξης συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: υπερευαισθησία, παροδική και/ή δοσο-σχετιζόμενη αλωπεκία, διαταραχές ονύχων και κοίτης ονύχων.

Όχι συχνές: αγγειοοίδημα, εξάνθημα, διαταραχή της τριχοφυΐας (όπως ανώμαλη υφή τριχώματος, αλλαγή χρώματος τριχών, ανώμαλη ανάπτυξη τριχώματος).

Σπάνιες: τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Φαρμακευτικού Εξανθήματος με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS).

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: πυκνότητα οστικών μετάλλων μειωμένη, οστεοπενία, οστεοπόρωση και κατάγματα σε ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία με Depakine Chrono. Ο μηχανισμός με τον οποίο το Depakine Chrono επηρεάζει το μεταβολισμό των οστών δεν έχει αναγνωρισθεί.

Σπάνιες: συστηματικός ερυθρελάτης (βλ. παράγραφο 4.4), ραβδομυόλυση (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Όχι συχνές: Σύνδρομο Απρόσφορης Έκκρισης Αντιδιουρητικής Ορμόνης (SIADH), υπερέκκριση ανδρογόνων (υπερτρίχωση, ανδρογενετισμός, ακμή, αλωπεκία ανδρικού τύπου ή/και αυξημένα ανδρογόνα.

Σπάνιες: υποθυρεοειδισμός (βλ. παράγραφο 4.6)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές: δυσμηνόρροια.

Όχι συχνές: αμηνόρροια

Σπάνιες: ανδρική υπογονιμότητα (βλ. παράγραφο 4.6), πολυκυστικές ωοθήκες.

Πολύ σπάνια έχει παρατηρηθεί γυναικομαστία.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: συγχυτική κατάσταση, ψευδαισθήσεις, επιθετικότητα*, διέγερση*, διαταραχή στην προσοχή*

Σπάνιες: μη φυσιολογική συμπεριφορά*, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα*, διαταραχή μάθησης*

*Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές παρατηρούνται κυρίως στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.6).

Όχι συχνές: αγγειίτιδα.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Συχνές: απώλεια ακοής.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές: πλευριτική συλλογή.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών Συχνές: ακράτεια ούρων

Όχι συχνές: νεφρική ανεπάρκεια

Σπάνιες: ενούρηση, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων, σύνδρομο Fanconi, αλλά ο τρόπος δράσης είναι ακόμη ασαφής.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές: υποθερμία, μη σοβαρό περιφερικό οίδημα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας του βαλπροϊκού στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι συγκρίσιμο με τους ενήλικες, αλλά ορισμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (ADR) είναι πιο σοβαρές ή παρατηρούνται κυρίως στον παιδιατρικό πληθυσμό. Υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος σοβαρής ηπατικής βλάβης σε βρέφη και μικρά παιδιά, ιδίως κάτω των 3 ετών. Τα μικρά παιδιά διατρέχουν επίσης ιδιαίτερο κίνδυνο παγκρεατίτιδας. Οι κίνδυνοι αυτοί μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ψυχιατρικές διαταραχές όπως επιθετικότητα, διέγερση, διαταραχή στην προσοχή, μη φυσιολογική συμπεριφορά, ψυχοκινητική υπερκινητικότητα και μαθησιακή διαταραχή παρατηρούνται κυρίως στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040337
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>
<http://www.kittrinkarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Ευρήματα οξείας εκτεταμένης υπερδοσολογίας (10-20 φορές μεγαλύτερη από το θεραπευτικό εύρος) περιλαμβάνουν συνήθως κόμα με μυϊκή υποτονία, μειωμένα αντανακλαστικά, μύση, μειωμένες αναπνευστικές λειτουργίες, μεταβολική οξέωση, υπόταση και κυκλοφορική κατέρρευση/καταπληξία. Έχουν σημειωθεί θάνατοι μετά από εκτεταμένη υπερδοσολογία, παρ'όλα ταύτα συχνά το αποτέλεσμα είναι ευνοϊκό. Όταν η υπερδοσολογία είναι 5-6 φορές μεγαλύτερη από την θεραπευτική δόση, μπορεί να παρατηρηθούν ναυτία, έμετος και ζάλη.

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. Η ύπαρξη του περιεχόμενου νατρίου στις συνθέσεις του βαλπροϊκού ενδέχεται να οδηγήσει σε υπερνατρίαμια όταν ληφθούν σε υπερδοσολογία.

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.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας βαλπροϊκού που οδηγεί σε υπεραμμωναιμία, η καρνιτίνη μπορεί να χορηγηθεί μέσω ενδοφλέβιας οδού (IV) σε μια προσπάθεια ομαλοποίησης των επιπέδων της αμμωνίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικό ευρέως φάσματος, κωδικός ATC: N03AG01
Μηχανισμός δράσης

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 τα αποτελέσματα της επίδρασης του βαλπροϊκού νατρίου στην *ex-vivo* αντιγραφή του HIV είναι πολύ μεταβλητά, μέτρια σε ποσότητα, φαίνεται να μη σχετίζονται με τη δόσολογία και δεν έχουν τεκμηριωθεί στον άνθρωπο.

- 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

Απορρόφηση

- Η βιοδιαθεσιμότητα του βαλπροϊκού νατρίου πλησιάζει το 100% μετά από ενδοφλέβια ή από στόματος χορήγηση.

Κατανομή

Μεταφορά μέσω πλακούντα (βλ. παράγραφο 4.6)

Το βαλπροϊκό διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα στα ζώα και στους ανθρώπους.

- Στα ζώα, το βαλπροϊκό διαπερνά τον πλακούντα, σε παρόμοιο βαθμό όπως στον άνθρωπο.

- Στους ανθρώπους, αρκετές δημοσιεύσεις αξιολόγησαν τη συγκέντρωση βαλπροϊκού στον ομφάλιο λώρο νεογνών κατά τον τοκετό. Η συγκέντρωση του βαλπροϊκού στον ομφάλιο λώρο, που αντιπροσωπεύει τη συγκέντρωση του βαλπροϊκού στα έμβρυα, ήταν παρόμοια ή ελαφρώς υψηλότερη από αυτή στις μητέρες.

- 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.

Βιομετασχηματισμός

- 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.

- Αλληλεπίδραση με προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα:

Έχει σημειωθεί μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη δημιουργία μιας ισχυρής σχέσης φαρμακοδυναμικής-φαρμακοκινητικής που προκύπτει από αυτή την φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση.

Η κύρια οδός βιομετατροπής του βαλπροϊκού είναι η γλυκουρονιδίωση (~40%), κυρίως μέσω του UGT1A6, UGT1A9, και UGT2B7.

- 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.

- Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 8 με 20 ώρες. Συνήθως είναι μικρότερος στα παιδιά.

- Το βαλπροϊκό απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα, ακολουθώντας το μεταβολισμό μέσω σύζευξης με γλυκουρονικό οξύ και β-οξείδωσης.

- Αποβολή

Παιδιατρικοί ασθενείς: σε ηλικία άνω των 10 ετών, τα παιδιά και οι έφηβοι έχουν καθαρή βαλπροϊκού παρόμοια με εκείνη που αναφέρθηκε στους ενήλικες. Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών, η συστηματική κάθαρση του βαλπροϊκού ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Σε νεογνά και βρέφη ηλικίας έως 2 μηνών, η κάθαρση του βαλπροϊκού μειώνεται σε σύγκριση με τους ενήλικες και είναι χαμηλότερη αμέσως μετά τη γέννηση. Σε μια ανασκόπηση της επιστημονικής βιβλιογραφίας, ο χρόνος ημίσειας ζωής του βαλπροϊκού σε βρέφη κάτω των δύο μηνών έδειξε σημαντική μεταβλητότητα που κυμαίνεται από 1 έως 67 ώρες. Σε παιδιά ηλικίας 2-10 ετών, η κάθαρση του βαλπροϊκού είναι 50% υψηλότερη από ό,τι στους ενήλικες.

- 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

Οξεία τοξικότητα

Ανάλογα με το είδος του πειραματόζωου και τον τρόπο χορήγησης, η LD50 είναι 0.5 – 1.5g/kg σωματικού βάρους. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αταξία, καταστολή, υποθερμία, καταληψία, διαταραχές συντονισμού και έμετο.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Το βαλπροϊκό επήγαγε τερατογόνες επιδράσεις (δυσπλασίες πολλαπλών οργανικών συστημάτων) σε ποντικούς, αρουραίους και κουνέλια.

Έχουν αναφερθεί συμπεριφορικές ανωμαλίες σε απογόνους πρώτης γενιάς ποντικών και αρουραίων μετά από έκθεση ενδομητρίως (in utero). Επίσης, έχουν παρατηρηθεί ορισμένες συμπεριφορικές μεταβολές στη 2η γενιά, οι οποίες ήταν λιγότερο έντονες στην 3η γενιά ποντικών μετά από οξεία in utero έκθεση της πρώτης γενιάς σε τερατογόνες δόσεις βαλπροϊκού. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί και η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστά.

Μελέτες σε επίμυες και εγκύους γυναίκες έδειξαν μεταφορά του φαρμάκου στον πλακούντα. Δόσεις μεγαλύτερες από 65 mg/kg/ημέρα σε εγκύους επίμυες και μύες, 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. Έχουν παρατηρηθεί επίσης δυσμορφίες νεφρών, νευρικού σωλήνα και εγκεφαλοκήλη.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων αναφέρθηκαν εκφύλιση/ατροφία των όρχεων ή ανωμαλίες στη σπερματογένεση και μείωση του βάρους των όρχεων σε ενήλικους αρουραίους και σκύλους μετά την από στόματος χορήγηση δόσεων των 400 mg/kg/ημέρα και 150 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα, με συσχετιζόμενες NOAELs για ευρήματα σχετικά με τους όρχεις 270 mg/kg/ημέρα σε ενήλικους αρουραίους και 90 mg/kg/ημέρα σε ενήλικους σκύλους.

Οι συγκρίσεις των περιθωρίων ασφαλείας με βάση την προεκταθείσα AUC σε αρουραίους και σκύλους υποδεικνύουν ότι μπορεί να μην υπάρχει περιθώριο ασφαλείας.

Σε νεαρούς αρουραίους, μείωση του βάρους των όρχεων παρατηρήθηκε μόνο σε δόσεις που υπερβαίνουν τη μέγιστη ανεκτή δόση (από 240 mg/kg/ημέρα μέσω της ενδοπεριτοναϊκής ή της ενδοφλέβιας οδού) και χωρίς σχετιζόμενες ιστοπαθολογικές μεταβολές. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα των αρσενικών σε ανεκτές δόσεις (έως 90 mg/kg/ημέρα). Με βάση αυτά τα δεδομένα, τα ζώα νεαρής ηλικίας δεν θεωρήθηκαν πιο ευάλωτα όσον αφορά τα ευρήματα σχετικά με τους όρχεις σε σύγκριση με τα ενήλικα ζώα. Η σημασία των ευρημάτων σχετικά με τους όρχεις για τον παιδιατρικό πληθυσμό είναι άγνωστη.

Σε μία μελέτη της γονιμότητας σε αρουραίους, το βαλπροϊκό σε δόσεις έως και 350 mg/kg/ημέρα δεν επηρέασε την αναπαραγωγική απόδοση των αρσενικών. Ωστόσο, η ανδρική στειρότητα έχει αναγνωριστεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια στον άνθρωπο (βλ. παραγράφους 4.6 και 4.8).

Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η έκθεση στο βαλπροϊκό ενδομητρίως, έχει ως αποτέλεσμα μορφολογικές και λειτουργικές αλλοιώσεις του ακουστικού συστήματος σε αρουραίους και ποντίκια.

Ογκογένεση/ Μεταλλαξιογένεση:

Δόσεις βαλπροϊκού οξέος 0,80 και 170 mg/kg/ημέρα χορηγήθηκαν επί 2 χρόνια σε επίμυες και μύες. Ποικίλα νεοπλάσματα παρατηρήθηκαν και στα 2 είδη. Τα κυριότερα ευρήματα περιλάμβαναν αύξηση της συχνότητας εμφάνισης υποδορίου ινοσαρκώματος σε άρρνες επίμυες που πήραν υψηλές δόσεις βαλπροϊκού οξέος καθώς και μια στατιστικά σημαντική δόσοεξαρτώμενη τάση ανάπτυξης καλοήθων πνευμονικών αδενωμάτων σε άρρνες μύες που πήραν βαλπροϊκό οξύ. Η σημασία των ευρημάτων αυτών για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Το βαλπροϊκό δεν ήταν μεταλλαξιόγνο σε βακτήρια ή στην in vitro δοκιμασία λεμφώματος ποντικού και δεν επήγαγε επιδιόρθωση του DNA σε πρωτογενείς καλλιέργειες ηπατοκυττάρων αρουραίου

Ωστόσο, in vivo, ελήφθησαν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε τερατογόνες δόσεις που εξαρτώνταν από την οδό χορήγησης. Μετά την από στόματος χορήγηση, που είναι η κύρια οδός χορήγησης στον άνθρωπο, το βαλπροϊκό δεν επήγαγε χρωμοσωμικές ανωμαλίες στον μυελό των οστών σε αρουραίους ή επικρατούσες θανατηφόρες επιδράσεις σε ποντικούς. Η ενδοπεριτοναϊκή ένεση βαλπροϊκού αύξησε τις θραύσεις των κλώνων DNA και τις χρωμοσωμικές βλάβες σε τρωκτικά. Επιπλέον, σε δημοσιευμένες μελέτες έχουν αναφερθεί αυξημένες ανταλλαγές αδελφών-χρωματίδων σε επιληπτικούς ασθενείς που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό, σε σύγκριση με υγιή άτομα που δεν έλαβαν θεραπεία.

Ωστόσο, ελήφθησαν αντικρουόμενα αποτελέσματα κατά τη σύγκριση των δεδομένων από επιληπτικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαλπροϊκό με τα δεδομένα από επιληπτικούς ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων αναφορικά με το DNA/τα χρωμοσώματα δεν είναι γνωστή. Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες καρκινογένεσης

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.

Σε ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση δόσεων 750 mg/kg παρατηρήθηκαν λειτουργικές ηπατικές διαταραχές, υπεραμμωναιμία κ.α.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας: Ακρυλικού οξέος μεθακρυλικών εστέρων συμπολυμερές, χλωριούχο αμμώνιο τεταρτοταγές- Τύπου II – (κόνις), Αιθυλοκυτταρίνη, Πυριτίου διοξείδιο κολλοειδές (ένυδρο)

Επικάλυψη: Υπρομελλόζη, διασπορά πολυακρυλικού 30%, Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000, Τάλκη, Τιτανίου διοξείδιο.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης DEPAKINE CHRONO σε blister PVC/PVDC/ALU ή φιαλίδιο
Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, σε ξηρό μέρος, για να προστατεύεται από την υγρασία.

Δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης DEPAKINE CHRONO σε blister ALU/ALU
Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30 °C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, σε ξηρό μέρος, για να προστατεύεται από την υγρασία.

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 ή σε φιαλίδιο δισκία και το φύλλο οδηγιών χρήσης. Διατίθεται σε συσκευασίες των 40, 60 και 100 δισκίων.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α
176 74 Καλλιθέα – Αθήνα
Τηλ.: +30 210 90 01 600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

41972/10/21-06-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 01 Φεβρουαρίου 1990
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Ιουνίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

25/04/2024

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

DEPAKINE CHRONO (SPHERE) 100 mg, κοκκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης.
DEPAKINE CHRONO (SPHERE) 250 mg, κοκκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης.
DEPAKINE CHRONO (SPHERE) 1000 mg, κοκκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

DEPAKINE CHRONO (SPHERE) 100 mg, κοκκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Κάθε φακελίσκος των 303 mg κοκκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει:
Βαλπροϊκό νάτριο 66,66 mg
Βαλπροϊκό οξύ 29,03 mg
Αντιστοιχεί σε 100 mg βαλπροϊκού νατρίου Eur. Ph.

Έκδοχα με γνωστή δράση
Νάτριο 27,9 mg (βλ. παράγραφο 4.4)

DEPAKINE CHRONO (SPHERE) 250 mg, κοκκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Κάθε φακελίσκος των 758 mg κοκκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει:
Βαλπροϊκό νάτριο 166,76 mg
Βαλπροϊκό οξύ 72,61 mg
Αντιστοιχεί σε 250 mg βαλπροϊκού νατρίου Eur. Ph.

Έκδοχα με γνωστή δράση
Νάτριο 69,89 mg (βλ. παράγραφο 4.4)

DEPAKINE CHRONO (SPHERE) 1000 mg, κοκκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης
Κάθε φακελίσκος των 3.030 mg κοκκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχει:
Βαλπροϊκό νάτριο 666,60 mg
Βαλπροϊκό οξύ 290,27 mg
Αντιστοιχεί σε 1.000 mg βαλπροϊκού νατρίου Eur. Ph.

Έκδοχα με γνωστή δράση
Νάτριο 279,4mg (βλ. παράγραφο 4.4)

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κοκκία ελεγχόμενης 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 DEPAKINE CHRONO (SPHERE) κοκκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης είναι μία φαρμακευτική μορφή που προορίζεται για όλους τους ανθρώπους και κυρίως τα παιδιά (που μπορούν να καταπιούν μαλακές τροφές), για ενήλικες με δυσκολία στην κατάποση και για ηλικιωμένους.

Λόγω της περιεκτικότητας σε δραστική ουσία, οι φακελλίσκοι των 100 mg προορίζονται για βρέφη και παιδιά.

Το DEPAKINE CHRONO (SPHERE) είναι μία μορφή ελεγχόμενης αποδέσμευσης του Depakine στην οποία ελαττώνεται η μέγιστη συγκέντρωση και διασφαλίζονται περισσότερο φυσιολογικά επίπεδα στο πλάσμα κατά τη διάρκεια της ημέρας.

Το DEPAKINE CHRONO (SPHERE) μπορεί να χορηγηθεί μία ή δύο φορές την ημέρα.

Η ημερήσια δοσολογία θα πρέπει να καθορισθεί 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 καθορισθεί 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 DEPAKINE CHRONO (SPHERE) (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 DEPAKINE CHRONO (SPHERE), 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. παράγραφο 4.5).

Δοσολογία

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

Συνήθως αυτό είναι μέσα στο εύρος των 20-30 mg/kg. 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. Δεν υπάρχουν στοιχεία ασφάλειας για δόσεις μεγαλύτερες των 60 mg/kg/ημέρα (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά: Σε παιδιά άνω των 20 kg, η συνηθισμένη δόση είναι 20-30 mg/kg, ημερησίως.

Σε παιδιά κάτω των 20 kg: 20 mg/kg, ημερησίως

Ενήλικες

Συνήθης δόση 20-30mg/kg/24ωρο. Η δόση μπορεί να αυξηθεί ανάλογα με τις κλινικές απαιτήσεις κατά 200 mg κάθε 3-5 ημέρες.

Ηλικιωμένοι

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.

Ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Ίσως χρειαστεί να μειωθεί η δόση. Η δόση θα πρέπει να προσδιοριστεί σύμφωνα με την κλινική εικόνα καθώς η παρακολούθηση των επιπέδων του φαρμάκου μπορεί να είναι παραπλανητική (βλ. παρ5.2)

Ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια

Ενδέχεται να είναι απαραίτητο σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια να μειωθεί η δοσολογία ή να αυξηθεί η δοσολογία σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση. Το βαλπροϊκό νάτριο μπορεί να απομακρυνθεί μέσω αιμοδιύλισης (βλ. παράγραφο 4.9). Η δοσολογία θα πρέπει να τροποποιείται σύμφωνα με την κλινική παρακολούθηση του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Το DEPAKINE CHRONO (SPHERE) σφαιρικά κοκκία, δεν έχει ιδιαίτερη γεύση και θα πρέπει να χορηγείται κατά προτίμηση με διασπορά σε μαλακή τροφή (όπως γιαούρτι, κομπόστα, κρέμα τυριού κλπ.) ή πόσιμο υγρό (χυμός πορτοκαλιού κλπ.) που είναι κρύα ή έχουν θερμοκρασία δωματίου. Το DEPAKINE CHRONO (SPHERE) δε θα πρέπει να λαμβάνεται με ζεστό ή καυτό φαγητό ή πόσιμο υγρό (σούπα, καφέ, τσάι κλπ.). Το DEPAKINE CHRONO (SPHERE) δε θα πρέπει να χορηγείται με μπιμπερό γιατί μπορεί να κλείσει τη θηλή.

Όταν λαμβάνεται με πόσιμο υγρό, συστήνεται η έκπλυση του ποτηριού με μικρό όγκο νερού διότι μερικά σφαιρίδια μπορεί να κολλήσουν στο γυαλί. Το μίγμα θα πρέπει να καταπίνεται αμέσως και να μην μασάται. Δε θα πρέπει να φυλάσσεται για να χρησιμοποιηθεί αργότερα.

Εάν προτιμάται, τα κοκκία μπορούν να λαμβάνονται απευθείας από το στόμα και να καταπίνονται με ένα κρύο υγρό.

Δεδομένης της διαδικασίας ελεγχόμενης αποδέσμευσης και της φύσης των εκδόχων στη σύνθεση, η αδρανής μήτρα δεν απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα· αποβάλλεται στα κόπρανα αφού οι δραστικές ουσίες έχουν αποδεσμευθεί.

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 αποδεκτό προφίλ ασφάλειας.

Οι μορφές παρατεταμένης αποδέσμευσης είναι δυνατό 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.

Παιδιά και έφηβοι:

Η αποτελεσματικότητα του DEPAKINE CHRONO (SPHERE) για τη θεραπεία των μανιακών επεισοδίων στη διπολική διαταραχή δεν έχουν αξιολογηθεί σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 18 ετών. Όσον αφορά τις πληροφορίες ασφαλείας στα παιδιά, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.8.

Κορίτσια και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Το βαλπροϊκό πρέπει να αρχίζει και να επιβλέπεται από ειδικό με εμπειρία στη διαχείριση της επιληψίας ή της διπολικής διαταραχής. Το βαλπροϊκό δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε κορίτσια και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία εκτός αν άλλες θεραπευτικές αγωγές είναι αναποτελεσματικές ή μη ανεκτές.

Το βαλπροϊκό συνταγογραφείται και χορηγείται σύμφωνα με το Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης (παράγραφοι 4.3 και 4.4).

Το όφελος και ο κίνδυνος θα πρέπει να επανεξεταστούν προσεκτικά σε τακτικές αξιολογήσεις της θεραπείας

Κατά προτίμηση, το βαλπροϊκό πρέπει να συνταγογραφείται ως μονοθεραπεία και στη χαμηλότερη αποτελεσματική δόση, εάν είναι δυνατό σε μορφή παρατεταμένης αποδέσμευσης. Η ημερήσια δόση πρέπει να χωρίζεται σε τουλάχιστον δύο μεμονωμένες δόσεις (βλ. παράγραφο 4.6).

Άνδρες

Συνιστάται η χορήγηση του DEPAKINE CHRONO (SPHERE) να αρχίζει και να επιβλέπεται από ειδικό με εμπειρία στη διαχείριση της επιληψίας ή της διπολικής διαταραχής (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6).

4.3 Αντενδείξεις

Το DEPAKINE CHRONO (SPHERE) αντενδείκνυται στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Θεραπεία της επιληψίας:
 - στην εγκυμοσύνη, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπευτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.6)
 - σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται τα κριτήρια του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.6)
- Θεραπεία της διπολικής διαταραχής
 - στην εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.6)
 - σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται τα κριτήρια του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.6)
- Οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα.
- Προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό σοβαρής ηπατίτιδας, ειδικά αν σχετίζεται με φάρμακα.
- Υπερευαισθησία στο βαλπροϊκό ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ηπατική πελίωση.
- Ασθενείς με γνωστές μιτοχονδριακές διαταραχές προκαλούμενες από μεταλλάξεις στο πυρηνικό γονίδιο που κωδικοποιεί το μιτοχονδριακό ένζυμο πολυμεράση γάμα, π.χ. σύνδρομο Alpers-Huttenlocher, καθώς και σε παιδιά κάτω των δύο ετών για τα οποία υπάρχει υπόνοια ότι πάσχουν από σχετιζόμενη με την πολυμεράση γάμα διαταραχή (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με γνωστές διαταραχές του κύκλου της ουρίας (βλ. παράγραφο 4.4).
- Ασθενείς με συστηματική πρωτοπαθή ανεπάρκεια καρνιτίνης που δεν έχει διορθωθεί (βλ. παράγραφο 4.4 Ασθενείς σε κίνδυνο υποκαρνιτιναιμίας)

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

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 συγγενείς μεταβολικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων μιτοχονδριακών διαταραχών όπως ανεπάρκεια καρνιτίνης, διαταραχές του κύκλου της ουρίας, μεταλλάξεις POLG (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4) ή εκφυλιστική ασθένεια.

Μετά την ηλικία των τριών 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 με μεγαλύτερο κίνδυνο τη 2-12 εβδομάδα.

Ενδεικτικά συμπτώματα

Τα κλινικά συμπτώματα είναι σημαντικά για πρόωπη 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, 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.

Εργαστηριακές εξετάσεις

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 παρατεταμένου χρόνου προθρομβίνης, ιδιαιτέρως σε συσχέτιση 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.

Όπως συμβαίνει και με τα περισσότερα αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά σκευάσματα, είναι πιθανό να παρατηρηθούν στα αποτελέσματα εργαστηριακών εξετάσεων υψηλές τιμές ηπατικών ενζύμων, κυρίως κατά την έναρξη της θεραπείας. Αυτό μπορεί να είναι παροδικό.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, προτινόνται πιο εξειδικευμένες εργαστηριακές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου προθρομβίνης. Είναι πιθανό να γίνει μείωση της θεραπευτικής δόσης και να επαναληφθούν οι εργαστηριακές εξετάσεις. Μπορεί να επηρεάσει τις θυρεοειδικές δοκιμασίες.

Παγκρεατίτιδα

Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί σοβαρά επεισόδια 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 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.

Κορίτσια/Εφηβες/Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Εγκυμοσύνη

Πρόγραμμα Πρόληψης Κύησης

Το βαλπροϊκό έχει υψηλή πιθανότητα πρόκλησης τερατογένεσης και τα παιδιά που εκτέθηκαν στο βαλπροϊκό ενδομητρίως, διατρέχουν υψηλό κίνδυνο για συγγενείς ανωμαλίες και νευροαναπτυξιακές διαταραχές (βλ. παράγραφο 4.6). Το DEPAKINE CHRONO (SPHERE) αντενδείκνυται στις παρακάτω περιπτώσεις:

- Οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα.
- Προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό σοβαρής ηπατίτιδας, ειδικά αν σχετίζεται με φάρμακα.
- Υπερευαισθησία στο βαλπροϊκό ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ηπατική πελώση.
- Ασθενείς με γνωστές μιτοχονδριακές διαταραχές προκαλούμενες από μεταλλάξεις στο πυρηνικό γονίδιο που κωδικοποιεί το μιτοχονδριακό ένζυμο πολυμεράση γάμα, π.χ. σύνδρομο Alpers-Huttenlocher, καθώς και σε παιδιά κάτω των δύο ετών για τα οποία υπάρχει υπόνοια ότι πάσχουν από σχετιζόμενη με την πολυμεράση γάμα διαταραχή.
- Ασθενείς με γνωστές διαταραχές του κύκλου της ουρίας.
- Θεραπεία της επιληψίας:
 - στην εγκυμοσύνη, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπευτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.6)
 - σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται τα κριτήρια του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.6)
- Θεραπεία της διπολικής διαταραχής
 - στην εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.6)
 - σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται τα κριτήρια του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.6)

Κριτήρια του Προγράμματος Πρόληψης Κύησης:

Ο συνταγογράφος πρέπει να εξασφαλίσει ότι:

- σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αξιολογούνται οι μεμονωμένες περιπτώσεις, με τη συμμετοχή της ασθενούς στη συζήτηση, να διασφαλίζεται η δέσμευσή της, να συζητούνται οι θεραπευτικές επιλογές και να διασφαλίζεται η κατανόηση των κινδύνων και των μέτρων που απαιτούνται για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων.
- η πιθανότητα εγκυμοσύνης αξιολογείται για όλες τις γυναίκες ασθενείς.
- η ασθενής έχει κατανοήσει και αναγνωρίσει τους κινδύνους συγγενών ανωμαλιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της σημαντικότητας των κινδύνων για παιδιά που εκτίθενται στο βαλπροϊκό ενδομητρίως.
- η ασθενής κατανοεί την ανάγκη να υποβληθεί σε έλεγχο εγκυμοσύνης πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως απαιτείται.
- η ασθενής συμβουλευτεί σχετικά με την αντισύλληψη και είναι σε θέση να συμμορφωθεί με την ανάγκη να χρησιμοποιήσει αποτελεσματική αντισύλληψη (για περισσότερες λεπτομέρειες παρακαλείστε να ανατρέξετε στην παραπομπή για την αντισύλληψη σε αυτήν τη συσκευασία) χωρίς διακοπή καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με βαλπροϊκό.
- η ασθενής κατανοεί την ανάγκη για τακτική (τουλάχιστον ετήσια) ανασκόπηση της θεραπείας από έναν ειδικό που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας ή της διπολικής διαταραχής.
- η ασθενής κατανοεί την ανάγκη να συμβουλευτεί τον γιατρό της μόλις σχεδιάσει την εγκυμοσύνη προκειμένου να εξασφαλίσει έγκαιρη συζήτηση και μετάβαση σε εναλλακτικές επιλογές θεραπείας πριν από τη σύλληψη και πριν διακοπεί η αντισύλληψη.
- η ασθενής κατανοεί την ανάγκη να συμβουλευτεί επειγόντως το γιατρό της σε περίπτωση εγκυμοσύνης.
- η ασθενής έχει λάβει τον οδηγό ασθενούς.

- η ασθενής έχει αναγνωρίσει ότι έχει κατανοήσει τους κινδύνους και τις απαραίτητες προφυλάξεις που σχετίζονται με τη χρήση βαλπροϊκού (Ετήσιο Έντυπο Γνωστοποίησης Κινδύνου).

Οι όροι αυτοί αφορούν επίσης τις γυναίκες που δεν είναι σεξουαλικά ενεργές εκτός εάν ο συνταγογράφος θεωρήσει ότι υπάρχουν επιτακτικοί λόγοι που υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει κίνδυνος εγκυμοσύνης.

Κορίτσια

- Οι συνταγογράφοι πρέπει να διασφαλίζουν ότι οι γονείς / φροντιστές των κοριτσιών καταλαβαίνουν την ανάγκη να επικοινωνήσουν με τον ειδικό όταν το κορίτσι που χρησιμοποιεί βαλπροϊκό εμφανίσει εμμηναρχή.
- Ο συνταγογράφος πρέπει να διασφαλίσει ότι οι γονείς / φροντιστές των κοριτσιών που εμφανίζουν εμμηναρχή, έχουν ενημερωθεί σχετικά με τους κινδύνους συγγενών ανωμαλιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της σημαντικότητας των κινδύνων για παιδιά που εκτίθενται σε βαλπροϊκό ενδομητρίως.
- Σε ασθενείς που εμφανίζουν εμμηναρχή, ο ειδικός συνταγογράφησης πρέπει να επανεξετάζει την ανάγκη για θεραπεία με βαλπροϊκό ετησίως και να εξετάζει εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Εάν το βαλπροϊκό είναι η μόνη κατάλληλη θεραπεία, θα πρέπει να συζητηθεί η ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης και όλων των άλλων κριτηρίων πρόληψης εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να καταβληθεί κάθε προσπάθεια από τον ειδικό για να μεταβεί σε εναλλακτική θεραπεία στα κορίτσια πριν φτάσουν στην ενηλικίωση.

Έλεγχος Εγκυμοσύνης

Η εγκυμοσύνη πρέπει να αποκλειστεί πριν από την έναρξη της θεραπείας με βαλπροϊκό. Η θεραπεία με βαλπροϊκό δεν πρέπει να ξεκινά σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία χωρίς αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμής εγκυμοσύνης (τεστ εγκυμοσύνης πλάσματος), που επιβεβαιώνεται από πάροχο υγειονομικής περίθαλψης, για να αποκλειστεί η ακούσια χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Αντισύλληψη

Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, στις οποίες χορηγείται βαλπροϊκό, πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη χωρίς διακοπή καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με βαλπροϊκό. Σε αυτές τις ασθενείς, πρέπει να παρέχονται πλήρεις πληροφορίες σχετικά με την πρόληψη της εγκυμοσύνης και θα πρέπει να παραπέμπονται για συμβουλές αντισύλληψης εάν δεν χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται τουλάχιστον μία αποτελεσματική μέθοδος αντισύλληψης (κατά προτίμηση μια ανεξάρτητη από τον χρήστη μορφή, όπως μία ενδομήτρια συσκευή ή εμφύτευμα) ή δύο συμπληρωματικές μορφές αντισύλληψης περιλαμβανομένης μιας μεθόδου φραγμού. Οι μεμονωμένες περιπτώσεις θα πρέπει σε κάθε περίπτωση να αξιολογούνται, κατά την επιλογή της μεθόδου αντισύλληψης με τη συμμετοχή της ασθενούς στη συζήτηση, προκειμένου να διασφαλιστεί η εμπλοκή της και η συμμόρφωσή της με τα επιλεγέντα μέτρα. Ακόμα κι αν έχει αμηνόρροια, πρέπει να ακολουθήσει όλες τις συμβουλές για αποτελεσματική αντισύλληψη.

Προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα

Η συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα, περιλαμβανομένων των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστρογόνα, μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού οξέος (βλ. παράγραφο 4.5).

Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να παρακολουθούν την κλινική ανταπόκριση (έλεγχος επιληπτικών κρίσεων ή έλεγχος διάθεσης) κατά την έναρξη ή τη διακοπή των προϊόντων που περιέχουν οιστρογόνα.

Αντιθέτως, το βαλπροϊκό δεν μειώνει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών.

Ετήσιες ανασκοπήσεις θεραπείας από ειδικό

Ο ειδικός θα πρέπει να εξετάζει τουλάχιστον ετησίως αν το βαλπροϊκό είναι η καταλληλότερη θεραπεία για την ασθενή. Ο ειδικός θα πρέπει να συζητά το ετήσιο έντυπο επιβεβαίωσης κινδύνου κατά την έναρξη και κατά τη διάρκεια κάθε ετήσιας ανασκόπησης και να διασφαλίζει ότι ο ασθενής έχει κατανοήσει το περιεχόμενό του.

Σχεδιασμός για εγκυμοσύνη

Για την ένδειξη της επιληψίας, εάν μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος, ένας ειδικός που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας πρέπει να επανεξετάσει τη θεραπεία με βαλπροϊκό και να εξετάσει εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Πρέπει να καταβληθεί κάθε δυνατή προσπάθεια για τη μετάβαση σε κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία πριν από τη σύλληψη και πριν τη διακοπή της αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.6). Εάν η μετάβαση δεν είναι εφικτή, η γυναίκα θα πρέπει να λάβει περαιτέρω συμβουλές σχετικά με τους κινδύνους για το βαλπροϊκό για το αγέννητο παιδί ώστε να υποστηρίξει την τεκμηριωμένη λήψη αποφάσεων σχετικά με τον οικογενειακό προγραμματισμό.

Για την ένδειξη της διπολικής διαταραχής, εάν μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος, ένας ειδικός που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής πρέπει να τη συμβουλέψει και η θεραπεία με βαλπροϊκό θα πρέπει να διακοπεί και αν απαιτείται, να μεταβεί σε εναλλακτική θεραπεία πριν από τη σύλληψη και πριν τη διακοπή της αντισύλληψης.

Σε περίπτωση εγκυμοσύνης

Εάν μια γυναίκα που λαμβάνει βαλπροϊκό μείνει έγκυος, πρέπει να το αναφέρει αμέσως σε έναν ειδικό για να επαναξιολογήσει τη θεραπεία με βαλπροϊκό και να εξετάσει εναλλακτικές επιλογές. Οι ασθενείς σε εγκυμοσύνη που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό και οι σύντροφοί τους θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό που έχει εμπειρία στους τερατογόνους παράγοντες για αξιολόγηση και συμβουλευτική σχετικά με την έκθεση κατά την εγκυμοσύνη (βλ. παράγραφο 4.6)

Ο φαρμακοποιός πρέπει να διασφαλίσει ότι

- η κάρτα ασθενούς παρέχεται με κάθε χορήγηση βαλπροϊκού και οι ασθενείς κατανοούν το περιεχόμενό της.
- Οι ασθενείς συμβουλεύονται να μην σταματήσουν τη θεραπεία με βαλπροϊκό και να επικοινωνήσουν αμέσως με έναν ειδικό σε περίπτωση προγραμματισμένης ή υποψίας εγκυμοσύνης.

Εκπαιδευτικά Υλικά

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας έχει παράσχει εκπαιδευτικά υλικά για την ενίσχυση των προειδοποιήσεων και την παροχή καθοδήγησης σχετικά με τη χρήση του βαλπροϊκού στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και τις λεπτομέρειες του προγράμματος πρόληψης εγκυμοσύνης, προκειμένου να βοηθήσει τους επαγγελματίες υγείας και τους ασθενείς να αποφύγουν την έκθεση στο βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Θα πρέπει να παρέχεται ένας οδηγός ασθενούς και μια κάρτα ασθενούς σε όλες τις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας που λαμβάνουν βαλπροϊκό. Κατά την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια κάθε ετήσιας ανασκόπησης της θεραπείας με βαλπροϊκό από τον ειδικό ιατρό θα πρέπει να δίνεται το ετήσιο έντυπο αναγνώρισης κινδύνου.

Χρήση σε άνδρες ασθενείς

Μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών (NDD) σε παιδιά που γεννήθηκαν από άνδρες οι οποίοι έλαβαν βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη σε σύγκριση με παιδιά που γεννήθηκαν από άνδρες οι οποίοι έλαβαν λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη ως μονοθεραπεία (βλ. παράγραφο 4.6).

Ως προληπτικό μέτρο, οι συνταγογράφοντες ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους άνδρες ασθενείς σχετικά με αυτόν τον δυνητικό κίνδυνο (βλ. παράγραφο 4.6) και να συζητούν σχετικά με την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης και από τη γυναίκα σύντροφο, ενόσω χρησιμοποιούν βαλπροϊκό και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Οι άνδρες ασθενείς δεν θα πρέπει να δωρίσουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βαλπροϊκό θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά από τον συνταγογράφοντα ιατρό τους προκειμένου να διαπιστωθεί εάν το βαλπροϊκό εξακολουθεί να

είναι η πιο κατάλληλη θεραπεία για τον ασθενή. Για τους άνδρες ασθενείς που σχεδιάζουν να τεκνοποιήσουν, θα πρέπει να εξετάζεται και να συζητείται μαζί τους η χρήση κατάλληλων εναλλακτικών επιλογών θεραπείας. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αξιολογούνται οι ειδικές συνθήκες. Συνιστάται να ζητείται η συμβουλή ενός ειδικού με εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας ή διπολικής διαταραχής, κατά περίπτωση.

Διατίθενται εκπαιδευτικά υλικά για επαγγελματίες υγείας και άνδρες ασθενείς. Στους άνδρες ασθενείς που χρησιμοποιούν βαλπροϊκό θα πρέπει να παρέχεται ένας οδηγός ασθενούς.

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.

Σκευάσματα με καρβαπενέμες

Η ταυτόχρονη χρήση βαλπροϊκού και σκευασμάτων με καρβαπενέμες δε συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Ασθενείς με γνωστή ή πιθανή μιτοχονδριακή νόσο

Το βαλπροϊκό ενδέχεται να ενεργοποιήσει ή να επιδεινώσει κλινικές ενδείξεις υποκείμενων μιτοχονδριακών νόσων προκαλούμενων από μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό DNA και στο πυρηνικό κωδικοποιημένο γονίδιο πολυμεράσης γάμα. Ειδικότερα, σε ασθενείς με κληρονομικά νευρομεταβολικά σύνδρομα προκαλούμενα από μεταλλάξεις στο μιτοχονδριακό γονίδιο του ενζύμου πολυμεράση γάμα, π.χ. σύνδρομο Alpers-Huttenlocher, η συχνότητα αναφοράς οξείας ηπατικής ανεπάρκειας προκαλούμενης από βαλπροϊκό και θανάτων ηπατικής αιτιολογίας είναι μεγαλύτερη.

Η ύπαρξη διαταραχής σχετιζόμενης με την πολυμεράση γάμα πρέπει να πιθανολογείται σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ή με συμπτώματα ενδεικτικά μιας σχετιζόμενης με πολυμεράση γάμα διαταραχής όπως, μεταξύ άλλων, ανεξήγητη εγκεφαλοπάθεια, ανθεκτική επιληψία (εστιακά, μυοκλονική), «status epilepticus» κατά την εκδήλωση της διαταραχής, καθυστέρηση στην ανάπτυξη, ψυχοκινητική παλλινδρόμηση, αξονική αισθητικοκινητική νευροπάθεια, μυοπάθεια, παρεγκεφαλιδική αταξία, οφθαλμοπληγία ή επιπλεγμένη ημικρανία με ινιακή αύρα. Η εξέταση για τη μετάλλαξη πολυμεράσης γάμα πρέπει να διενεργείται σύμφωνα με την ισχύουσα κλινική πρακτική στη διαγνωστική αξιολόγηση τέτοιων διαταραχών (βλ. παράγραφο 4.3).

Σπασμοί επιδεινωθέντες

Όπως και με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, ορισμένοι ασθενείς ενδεχομένως να εμφανίσουν, αντί βελτίωσης, μία αναστρέψιμη επιδείνωση της συχνότητας και της σοβαρότητας των σπασμών (περιλαμβανομένου του status epilepticus), ή την έναρξη νέων τύπων σπασμών με βαλπροϊκό. Σε περίπτωση επιδείνωσης των σπασμών, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευτούν αμέσως τον γιατρό τους. (βλ. παράγραφο 4.8)

Προφυλάξεις

- Δοκιμές ηπατικής λειτουργίας

Εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας, θα πρέπει να γίνονται πριν τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.3) και περιοδικά κατά τη διάρκεια των 6 πρώτων μηνών, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (βλ. παράγραφο 4.4). Σε περίπτωση αλλαγών σε συγχορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα (αύξηση της δόσης ή προσθήκες) που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν το ήπαρ, η παρακολούθηση του ήπατος θα

πρέπει να ξαναρχίζει όπως ενδείκνυται (βλ. επίσης παράγραφο 4.5 για τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης με σαλικυλικά, άλλα αντισπασμωδικά συμπεριλαμβανομένης της κανναβιδιόλης). 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.

- *Αιματολογικές εξετάσεις*

Εξετάσεις αίματος (έμμορφα συστατικά αίματος, όπου περιλαμβάνεται μέτρηση αιμοπεταλίων, χρόνου ροής και εξετάσεις πηκτικότητας) συνιστώνται πριν την έναρξη της θεραπείας ή πριν το χειρουργείο, καθώς επίσης και στην περίπτωση αυτόματων εκχυμώσεων ή αιμορραγιών (βλ. παράγραφο 4.8).

- *Ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο*

Παρ'όλο που πολύ σπάνια κατά τη χρήση βαλπροϊκού έχουν αναφερθεί διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος, θα πρέπει να σταθμιστεί το πιθανό όφελος έναντι του πιθανού κινδύνου σε ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο.

- *Διαταραχές του κύκλου της ουρίας και κίνδυνος υπεραμμωναιμίας*

Όταν υποψιαζόμαστε ενζυμική ανεπάρκεια του κύκλου της ουρίας, θα πρέπει να γίνουν εξετάσεις μεταβολισμού, πριν τη θεραπεία, λόγω του κινδύνου υπεραμμωναιμίας με το βαλπροϊκό (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4 Ασθενείς σε κίνδυνο υποκαρντιναιμίας και Ηπατική δυσλειτουργία).

- *Ασθενείς σε κίνδυνο υποκαρντιναιμίας*

Η χορήγηση βαλπροϊκού μπορεί να προκαλέσει εμφάνιση ή επιδείνωση της υποκαρντιναιμίας που μπορεί να οδηγήσει σε υπεραμμωναιμία (που μπορεί να οδηγήσει σε υπεραμμωναιμική εγκεφαλοπάθεια). Άλλα συμπτώματα όπως ηπατική τοξικότητα, υποκετωτική υπογλυκαιμία, μυοπάθεια συμπεριλαμβανομένης της μυοκαρδιοπάθειας, της ραβδομυόλυσης, του συνδρόμου Fanconi έχουν παρατηρηθεί, κυρίως σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για υποκαρντιναιμία ή προϋπάρχουσα υποκαρντιναιμία. Στους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για συμπτωματική υποκαρντιναιμία όταν λαμβάνουν θεραπεία με βαλπροϊκό περιλαμβάνονται αυτοί με μεταβολικές διαταραχές συμπεριλαμβανομένων μιτοχονδριακών διαταραχών που σχετίζονται με την καρνιτίνη (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 Ασθενείς με γνωστή ή πιθανή μιτοχονδριακή νόσο και Διαταραχές του κύκλου της ουρίας και κίνδυνος υπεραμμωναιμίας), με μειωμένη διατροφική πρόσληψη καρνιτίνης, ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών, με ταυτόχρονη χρήση συζευγμένων με πιβαλάτες φαρμάκων ή άλλων αντιεπιληπτικών.

Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να αναφέρουν αμέσως τυχόν σημεία υπεραμμωναιμίας όπως αταξία, διαταραχή της συνείδησης, έμετο. Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης συμπληρωμάτων καρνιτίνης όταν παρατηρούνται συμπτώματα υποκαρντιναιμίας.

Ασθενείς με συστηματική πρωτοπαθή ανεπάρκεια καρνιτίνης και διόρθωση των χαμηλών επιπέδων της καρνιτίνης μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία με βαλπροϊκό μόνο εάν τα οφέλη της θεραπείας με βαλπροϊκό υπερτερούν των κινδύνων σε αυτούς τους ασθενείς και δεν υπάρχει θεραπευτική εναλλακτική. Σε αυτούς τους ασθενείς, θα πρέπει να εφαρμόζεται παρακολούθηση της καρνιτίνης.

Οι ασθενείς με υποκείμενη τύπου II ανεπάρκεια της καρνιτίνη-παλμιτοϋλτρανσφεράσης (CPT) πρέπει να προειδοποιούνται για το μεγαλύτερο κίνδυνο ραβδομυόλυσης όταν λαμβάνουν βαλπροϊκό. Σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο λήψης συμπληρωμάτων καρνιτίνης. Δείτε επίσης τις παραγράφους 4.5, 4.8 και 4.9.

- *Αύξηση βάρους*

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. παράγραφο 4.8).

- *Ανεπάρκεια καρνιτίνη-παλμιτοϋλτρανσφεράσης (CPT) τύπου II*

Οι ασθενείς με υποκείμενη τύπου II ανεπάρκεια της καρνιτίνη-παλμιτοϋλτρανσφεράσης (CPT) πρέπει να προειδοποιούνται για το μεγαλύτερο κίνδυνο ραβδομύλωσης όταν λαμβάνουν βαλπροϊκό.

- *Αλκοόλ*

Η κατανάλωση οινοπνευματωδών δε συνιστάται κατά τη διάρκεια της φαρμακευτικής αγωγής με βαλπροϊκό.

- *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. παράγραφο 4.4 Δοκιμές ηπατικής λειτουργίας και βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

Η συγχορήγηση των σαλικυλικών θα πρέπει να αποφεύγεται στα παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών λόγω κινδύνου ηπατικής τοξικότητας (βλ. επίσης παράγραφο 4.5).

- *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. παράγραφο 5.2).

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 9,22 mg νατρίου ανά 100mg κοκκίων ελεγχόμενης αποδέσμευσης που ισοδυναμεί με το 0,46% της από τον ΠΟΥ συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας δόσης πρόσληψης νατρίου 2 g για έναν ενήλικα.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στο βαλπροϊκό οξύ

- *Αντιεπιληπτικά*

Τα αντιεπιληπτικά που επάγουν ενζυμική δράση (συμπεριλαμβανομένης της φαινοτοΐνης της φαινοβαρβιτάλης και της καρβαμαζεπίνης) μειώνουν τις συγκεντρώσεις βαλπροϊκού οξέος 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 φελβαμάτης και βαλπροϊκού μειώνει την κάθαρση του βαλπροϊκού οξέος στον ορό από 22% έως 50% και συνεπώς αυξάνει τη συγκέντρωση του βαλπροϊκού οξέος στο πλάσμα. Η δοσολογία του βαλπροϊκού θα πρέπει να παρακολουθείται.

Τα επίπεδα του βαλπροϊκού οξέος μειώνονται ενώ των μεταβολιτών του ενδέχεται να αυξηθούν σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης με φαινοτοΐνη ή φαινοβαρβιτάλη. Επομένως, οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται θεραπευτικά με αυτά τα δύο φάρμακα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα υπεραμωνιαιμίας.

- *Μεφλοκίνη*

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

- *Φαρμάκα με υψηλό βαθμό σύνδεσης με τις πρωτεΐνες*

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

- *Αντιπηκτικοί παράγοντες βιταμίνης Κ*

Πρέπει να γίνεται λεπτομερής έλεγχος του χρόνου προθρομβίνης σε περίπτωση ταυτόχρονης χρήσης αντιπηκτικών παραγόντων βιταμίνης Κ.

- *Σιμετιδίνη ή Ερυθρομυκίνη*

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

- *Παράγοντες καρβαπενέμης*

Καρβαπενέμες (πανιπενέμη, μεροπενέμη, ιμιπενέμη κ.ά.): Έχουν αναφερθεί μειώσεις των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος στο αίμα όταν συγχορηγήθηκε με καρβαπενέμες που είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος κατά 60-100% εντός δύο ημερών, που μερικές φορές σχετίζεται με εμφάνιση σπασμών. Λόγω της ταχύτατης εμφάνισης και έκτασης της μείωσης, η συγχορήγηση καρβαπενεμών σε σταθεροποιημένους με βαλπροϊκό ασθενείς πρέπει να αποφεύγεται (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η αγωγή με αυτά τα αντιβιοτικά δε μπορεί να αποφευχθεί, πρέπει να υπάρχει στενή παρακολούθηση των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος στο αίμα.

- *Ριφαμπικίνη*

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

- *Αναστολείς πρωτεάσης*

Οι αναστολείς πρωτεάσης όπως η λοπιναβίρη, η ριτοναβίρη, μειώνουν το επίπεδο πλάσματος του βαλπροϊκού οξέος όταν συγχορηγούνται.

- *Χολεστυραμίνη*

Η χολεστυραμίνη ενδέχεται να οδηγήσει σε μείωση της απορρόφησης και συνεπώς των επιπέδων πλάσματος του βαλπροϊκού οξέος όταν συγχορηγούνται.

- *Προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα, περιλαμβανομένων των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστρογόνα*

Τα οιστρογόνα είναι επαγωγείς των ισόμορφων της UDP-γλυκουρονοσυλοτρανσφεράσης που εμπλέκονται στη γλυκουρονίδωση του βαλπροϊκού και μπορεί να αυξήσουν την κάθαρση του βαλπροϊκού το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση του βαλπροϊκού στο πλάσμα και ενδεχομένως να οδηγήσει σε μειωμένη αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού οξέος (βλ. παράγραφο 4.4). Εξετάστε το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων του βαλπροϊκού στον ορό. Αντιθέτως, το βαλπροϊκό δεν επάγει ενζυμική δράση και συνεπώς δεν μειώνει την αποτελεσματικότητα των παραγόντων οιστρογόνων και προγεσταγόνων σε γυναίκες που λαμβάνουν ορμονική αντισύλληψη.

- *Μεταμιζόλη*

Η μεταμιζόλη μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του βαλπροϊκού στον ορό του αίματος όταν συγχορηγηθεί, το οποίο ενδεχομένως να έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της κλινικής αποτελεσματικότητας του βαλπροϊκού. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να παρακολουθούν την κλινική ανταπόκριση (έλεγχος επιληπτικών κρίσεων ή έλεγχος διάθεσης) και να εξετάζουν την παρακολούθηση των επιπέδων βαλπροϊκού ορού κατά περίπτωση

- *Μεθοτρεξάτη*

Ορισμένες αναφορές περιστατικών περιγράφουν σημαντική μείωση των επιπέδων του βαλπροϊκού στον ορό μετά τη χορήγηση μεθοτρεξάτης, με εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Οι συνταγογράφοι θα πρέπει να παρακολουθούν την κλινική ανταπόκριση (έλεγχος επιληπτικών κρίσεων ή έλεγχος της διάθεσης) και να εξετάζουν το ενδεχόμενο παρακολούθησης των επιπέδων του βαλπροϊκού στον ορό ανάλογα με την περίπτωση.

Επιδράσεις του βαλπροϊκού οξέος σε άλλα φάρμακα

- *Νευροληπτικά, αναστολείς MAO, αντικαταθλιπτικά και βενζοδιαζεπίνες*

Το βαλπροϊκό μπορεί να ενισχύσει τη 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.

- *Λίθιο*

Το DEPAKINE CHRONO (SPHERE) δεν επηρεάζει τα επίπεδα λιθίου ορού.

- **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**

Το DEPAKINE CHRONO (SPHERE) μειώνει το μεταβολισμό της λαμοτριγίνης και αυξάνει το μέσο χρόνο ημίσειας ζωής σχεδόν δύο φορές. Η αλληλεπίδραση αυτή πιθανώς να οδηγήσει σε αυξημένη τοξικότητα της λαμοτριγίνης, ιδιαίτερα σοβαρών δερματικών εξανθημάτων. Επομένως, συνιστάται κλινική παρακολούθηση και 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.

- **Φελβαμάτη**

Το βαλπροϊκό οξύ πιθανώς να μειώσει τη μέση κάθαρση της φελβαμάτης έως και 16%.

- **Κλοζαπίνη, Αλοπεριδόλη**

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

- **Ολανζαπίνη**

Το βαλπροϊκό οξύ ενδέχεται να μειώσει τη συγκέντρωση της ολανζαπίνης στο πλάσμα.

- **Ρουφιναμίδη**

Το βαλπροϊκό οξύ ενδέχεται να οδηγήσει σε μια αύξηση στο επίπεδο πλάσματος της ρουφιναμίδης. Αυτή η αύξηση εξαρτάται από τη συγκέντρωση του βαλπροϊκού οξέος. Πρέπει να δίδεται προσοχή, ιδιαίτερα στα παιδιά, αφού η επίδραση αυτή είναι μεγαλύτερη σε αυτό τον πληθυσμό.

- **Προποφόλη**

Το βαλπροϊκό οξύ ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα της προποφόλης στο αίμα. Όταν συγχορηγείται με το βαλπροϊκό, πρέπει να εξετάζεται μια μείωση της δόσης της προποφόλης.

- **Νιμοδιπίνη**

Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με βαλπροϊκό νάτριο και νιμοδιπίνη ενδέχεται να αυξηθεί η έκθεσή τους στη νιμοδιπίνη κατά 50%. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να μειωθεί η δόση της νιμοδιπίνης σε περίπτωση υπότασης.

Άλλες αλληλεπιδράσεις

Ταυτόχρονη χορήγηση βαλπροϊκού και τοπιραμάτης ή ακεταζολαμίδης 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.

Κετιαπίνη

Η συγχορήγηση του βαλπροϊκού με την κετιαπίνη ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο ουδετεροπενίας/λευκοπενίας.

Επιτείνει την κατασταλτική δράση των ηρεμιστικών και του οιοπνεύματος.

Μπορεί να επηρεάσει τις θυρεοειδικές δοκιμασίες.

Επειδή το βαλπροϊκό οξύ αποβάλλεται κυρίως δια μέσου των νεφρών εν μέρει υπό μορφή κετονικών σωμάτων, η δοκιμασία κετονικών σωμάτων ενδέχεται να δώσει ψευδώς θετικά αποτελέσματα σε διαβητικούς ασθενείς.

Ταυτόχρονη λήψη τροφής δεν επηρεάζει σημαντικά τη βιοδιαθεσιμότητα του βαλπροϊκού όταν χορηγείται με τη μορφή Chronosphere.

Κίνδυνος ηπατικής βλάβης

Η συγχορήγηση των σαλικυλικών θα πρέπει να αποφεύγεται στα παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών λόγω κινδύνου ηπατικής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση βαλπροϊκού και πολλαπλής αντισπασμωδικής θεραπείας αυξάνει τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης, ιδιαίτερα σε μικρά παιδιά (βλ. παράγραφο 4.4).

Η ταυτόχρονη χρήση με κανναβιδιόλη αυξάνει τη συχνότητα εμφάνισης της αύξησης των ενζύμων τρανσαμινασών. Σε κλινικές δοκιμές σε ασθενείς όλων των ηλικιών που λαμβάνουν ταυτόχρονα κανναβιδιόλη σε δόσεις 10 έως 25 mg/kg και βαλπροϊκό, η ALT αυξάνεται πάνω από 3 φορές από το ανώτερο φυσιολογικό όριο έχουν αναφερθεί στο 19% των ασθενών. Θα πρέπει να γίνεται κατάλληλη παρακολούθηση του ήπατος όταν το βαλπροϊκό χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με άλλα αντισπασμωδικά με πιθανή ηπατοτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της κανναβιδιόλης, και θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μείωσης της δόσης ή διακοπής σε περίπτωση σημαντικών ανωμαλιών των ηπατικών παραμέτρων (βλ. παράγραφο 4.4).

- *Φάρμακα συζευγμένα με πιβαλάτες*

Η ταυτόχρονη χορήγηση βαλπροϊκού και συζευγμένων με πιβαλάτες φαρμάκων (όπως το cefditoren rinoxil, adefovir dirinoxil, rilmecillinam και rivanpicillin) θα πρέπει να αποφεύγεται λόγω αυξημένου κινδύνου μείωσης της καρνιτίνης (βλ. παράγραφο 4.4 Ασθενείς σε κίνδυνο υποκαρνιτιναιμίας). Οι ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να αποφευχθεί η συγχορήγηση θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα υποκαρνιτιναιμίας.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση και γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Θεραπεία της επιληψίας

- Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης, εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία
- Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται οι προϋποθέσεις του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)

Θεραπεία της διπολικής διαταραχής

- Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της κύησης
- Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν πληρούνται οι προϋποθέσεις του προγράμματος πρόληψης κύησης (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)

Τερατογένεση και διαταραχές της ανάπτυξης από την ενδομήτρια έκθεση

Κίνδυνος Έκθεσης κατά την Κύηση σχετιζόμενος με το βαλπροϊκό

Στις γυναίκες, τόσο η μονοθεραπεία με βαλπροϊκό, όσο και η πολυθεραπεία με βαλπροϊκό συμπεριλαμβανομένων άλλων αντιεπιληπτικών, συχνά σχετίζονται με εκβάσεις μη φυσιολογικής εγκυμοσύνης. Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών συγγενών δυσπλασιών και νευροαναπτυξιακών διαταραχών τόσο στη μονοθεραπεία βαλπροϊκού όσο και στην πολυθεραπεία σε σύγκριση με τον πληθυσμό που δεν εκτέθηκε σε βαλπροϊκό.

Έχει φανεί ότι το βαλπροϊκό διαπερνά το φραγμό του πλακούντα στους ανθρώπους και στα ζώα. (βλ. παράγραφο 5.2).

Στα ζώα: έχει παρατηρηθεί τερατογένεση στα ποντίκια, στους αρουραίους και στα κουνέλια (βλ. παράγραφο 5.3).

Συγγενείς δυσπλασίες από την ενδομήτρια έκθεση

Μια μετα-ανάλυση (περιλαμβανομένων μελετών καταγραφής και κοόρτης) έδειξε ότι περίπου το 11% των παιδιών επιληπτικών γυναικών που εκτέθηκαν σε μονοθεραπεία με βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρουσίασε σοβαρές συγγενείς δυσπλασίες. Αυτός είναι μεγαλύτερος κίνδυνος από αυτόν των μειζόνων δυσπλασιών στον γενικό πληθυσμό (περίπου 2-3%). Ο κίνδυνος σοβαρών συγγενών δυσπλασιών στα παιδιά μετά από ενδομήτρια έκθεση σε αντιεπιληπτική πολυθεραπεία φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου του βαλπροϊκού, είναι υψηλότερος από αυτόν των πολυθεραπειών αντιεπιληπτικών φαρμάκων που δεν περιλαμβάνουν βαλπροϊκό. Ο κίνδυνος είναι δόσοεξαρτώμενος στη μονοθεραπεία βαλπροϊκού, και τα διαθέσιμα δεδομένα υποδηλώνουν ότι είναι δόσοεξαρτώμενος και στην πολυθεραπεία βαλπροϊκού. Παρόλαυτα, ένας ουδός δόσης κάτω από την οποία δεν υπάρχει κανένας κίνδυνος δεν μπορεί να τεκμηριωθεί.

Τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν μια αυξημένη επίπτωση ελασσόνων και μειζόνων δυσπλασιών. Οι πιο συχνόι τύποι δυσπλασιών περιλαμβάνουν ανωμαλία του νευρικού σωλήνα, δυσμορφία του προσώπου, λαγώχειλο, λυκόστομα, στένωση του κρανίου, καρδιακές, νεφρικές και ουρογεννητικές ανωμαλίες, ανωμαλίες άκρων (περιλαμβανομένης της αμφοτερόπλευρης απλασίας της κερκίδας) και πολλαπλές ανωμαλίες που περιλαμβάνουν διάφορα συστήματα του οργανισμού.

Η έκθεση στο βαλπροϊκό ενδομητρίως μπορεί επίσης να οδηγήσει σε εξασθένηση της ακοής ή κώφωση λόγω δυσπλασίας του ωτός και/ή της ρινός (δευτερογενής επίδραση) ή/και άμεσης τοξικότητας στη λειτουργία ακοής. Οι περιπτώσεις περιγράφουν τόσο μονόπλευρη όσο και αμφοτερόπλευρη κώφωση ή διαταραχή της ακοής. Τα αποτελέσματα δεν αναφέρθηκαν για όλες τις περιπτώσεις. Όταν αναφέρθηκαν αποτελέσματα, η πλειονότητα των περιπτώσεων δεν αποκαταστάθηκαν.

Η έκθεση στο βαλπροϊκό ενδομητρίως ενδέχεται να προκαλέσει οφθαλμικές δυσπλασίες (συμπεριλαμβανομένων κολοβωμάτων, μικρόφθαλμου) που έχουν αναφερθεί σε συνδυασμό με άλλες συγγενείς δυσπλασίες. Αυτές οι οφθαλμικές δυσπλασίες ενδέχεται να επηρεάσουν την όραση.

Νευροαναπτυξιακές Διαταραχές από την ενδομήτρια έκθεση

Τα δεδομένα έχουν δείξει ότι η έκθεση στο βαλπροϊκό ενδομητρίως μπορεί να έχει ανεπιθύμητες ενέργειες στη διανοητική και σωματική ανάπτυξη των εκτεθειμένων παιδιών. Ο κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών (περιλαμβανομένου του αυτισμού) φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενος όταν το βαλπροϊκό χρησιμοποιείται σε μονοθεραπεία, αλλά ένας ουδός δόσης κάτω από την οποία δεν υπάρχει κίνδυνος, δεν μπορεί να τεκμηριωθεί βάσει των διαθέσιμων δεδομένων. Όταν το βαλπροϊκό χορηγείται σε πολυθεραπεία με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, οι κίνδυνοι νευροαναπτυξιακών διαταραχών στους απογόνους αυξήθηκαν επίσης σημαντικά σε σύγκριση με εκείνους σε παιδιά γενικού πληθυσμού ή γεννημένα από επιληπτικές μητέρες χωρίς θεραπεία. Η ακριβής περίοδος κινδύνου της κύησης για αυτές τις ενέργειες είναι αβέβαια και η πιθανότητα κινδύνου κατά τη διάρκεια ολόκληρης της εγκυμοσύνης δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Όταν το βαλπροϊκό χορηγείται σε μονοθεραπεία, μελέτες σε παιδιά προσχολικής ηλικίας που εκτέθηκαν ενδομητρίως στο βαλπροϊκό έδειξαν ότι μέχρι 30-40% βιώνουν καθυστερήσεις στην πρώιμη ανάπτυξή τους, όπως το να μιλούν και να περπατούν αργότερα, χαμηλότερες διανοητικές ικανότητες, πτωχές γλωσσικές δεξιότητες (ομιλία και κατανόηση) και προβλήματα της μνήμης.

Ο δείκτης νοημοσύνης (IQ) που μετρήθηκε σε παιδιά σχολικής ηλικίας (6 ετών) με ιστορικό έκθεσης στο βαλπροϊκό ενδομητρίως ήταν κατά μέσο όρο 7-10 βαθμούς χαμηλότερος από το δείκτη νοημοσύνης παιδιών που εκτέθηκαν σε άλλα αντιεπιληπτικά. Αν και ο ρόλος παραγόντων σύγχυσης δεν μπορεί να αποκλειστεί, υπάρχουν στοιχεία σε παιδιά που εκτέθηκαν στο βαλπροϊκό ότι ο κίνδυνος διανοητικής δυσλειτουργίας ενδέχεται να είναι ανεξάρτητος από το μητρικό IQ.

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα στις μακροχρόνιες εκβάσεις.

Τα διαθέσιμα δεδομένα από μία μελέτη με βάση τον πληθυσμό δείχνουν ότι τα παιδιά που εκτέθηκαν στο βαλπροϊκό ενδομητρίως είναι σε αυξημένο κίνδυνο φάσματος αυτιστικής διαταραχής (κατά προσέγγιση 3 φορές) και αυτισμό της παιδικής ηλικίας (κατά προσέγγιση 5 φορές) συγκρινόμενο με τον μη εκτεθειμένο πληθυσμό στη μελέτη.

Διαθέσιμα δεδομένα από άλλη μελέτη με βάση τον πληθυσμό έδειξαν ότι τα παιδιά που εκτέθηκαν στο βαλπροϊκό ενδομητρίως είναι σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν διαταραχή ελαττωματικής προσοχής/ υπερκινητικότητας (ADHD) (κατά προσέγγιση 1,5 φορές) συγκρινόμενο με τον μη εκτεθειμένο πληθυσμό στη μελέτη.

Κορίτσια, έφηβες και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας

Τα προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα, περιλαμβανομένων των ορμονικών αντισυλληπτικών που περιέχουν οιστρογόνα, μπορούν να αυξήσουν την κάθαρση του βαλπροϊκού, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη συγκέντρωση του βαλπροϊκού στον ορό και ενδεχομένως μειωμένη αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.5).

Εάν μια γυναίκα σχεδιάζει μια κύηση

Για την ένδειξη της επιληψίας, εάν μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος, ένας ειδικός που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας πρέπει να επανεξετάσει τη θεραπεία με βαλπροϊκό και να εξετάσει εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. Πρέπει να καταβληθεί κάθε δυνατή προσπάθεια για τη μετάβαση σε κατάλληλη εναλλακτική θεραπεία πριν από τη σύλληψη και πριν τη διακοπή της αντισύλληψης (βλ. παράγραφο 4.4). Εάν η μετάβαση δεν είναι εφικτή, η γυναίκα θα πρέπει να λάβει περαιτέρω συμβουλές σχετικά με τους κινδύνους για το βαλπροϊκό για το αγέννητο παιδί ώστε να υποστηρίξει την τεκμηριωμένη λήψη αποφάσεων σχετικά με τον οικογενειακό προγραμματισμό.

Για την ένδειξη της διπολικής διαταραχής, εάν μια γυναίκα σκοπεύει να μείνει έγκυος, ένας ειδικός που έχει εμπειρία στην αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής πρέπει να τη συμβουλέψει και η θεραπεία με βαλπροϊκό θα πρέπει να διακοπεί και αν απαιτείται, να μεταβεί σε εναλλακτική θεραπεία πριν από τη σύλληψη και πριν τη διακοπή της αντισύλληψης.

Γυναίκα σε εγκυμοσύνη

Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται ως θεραπεία για την διπολική διαταραχή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Το βαλπροϊκό αντενδείκνυται ως θεραπεία για την επιληψία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν δεν υπάρχει κατάλληλη εναλλακτική θεραπευτική αγωγή (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4).

Εάν μια γυναίκα που χρησιμοποιεί βαλπροϊκό μείνει έγκυος, πρέπει να το αναφέρει αμέσως σε έναν ειδικό για να εξετάσει εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. 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.

Εάν, παρά τους γνωστούς κινδύνους που ενέχει η χρήση του βαλπροϊκού κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και μετά από προσεκτική εξέταση για εναλλακτική θεραπεία, μια έγκυος γυναίκα, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, πρέπει να λάβει βαλπροϊκό για την επιληψία, συνιστάται:

- Να χρησιμοποιείται η ελάχιστη αποτελεσματική δόση και να διαιρείται η ημερήσια δόση του βαλπροϊκού σε διάφορες μικρές δόσεις που θα λαμβάνονται κατά τη διάρκεια της ημέρας. Η χρήση μιας μορφής παρατεταμένης αποδέσμευσης ενδέχεται να είναι προτιμότερη έναντι άλλων μορφών θεραπευτικής αγωγής, ώστε να αποφευχθούν υψηλές μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα. (βλ. Παράγραφο 4.2)

Όλες οι ασθενείς σε εγκυμοσύνη που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό και οι σύντροφοί τους θα πρέπει να παραπέμπονται σε ειδικό που έχει εμπειρία στους τερατογόνους παράγοντες για αξιολόγηση και συμβουλευτική σχετικά με την έκθεση κατά την εγκυμοσύνη. Θα πρέπει να πραγματοποιείται εξειδικευμένη προγεννητική παρακολούθηση για την ανίχνευση της πιθανής εμφάνισης προβλημάτων του νευρικού σωλήνα ή άλλων δυσμορφιών. Η χορήγηση συμπληρώματος φυλλικού οξέος πριν από την εγκυμοσύνη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο προβλημάτων του νευρικού σωλήνα που μπορεί να εμφανιστούν σε όλες τις κυήσεις. Ωστόσο, τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποδηλώνουν ότι προλαμβάνει τις γενετικές ανωμαλίες ή τις δυσπλασίες που οφείλονται στην έκθεση στο βαλπροϊκό.

Κίνδυνος για το νεογνό

- Περιστατικά αιμορραγικού συνδρόμου έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε νεογνά των οποίων οι μητέρες έλαβαν βαλπροϊκό κατά την εγκυμοσύνη. Αυτό το αιμορραγικό σύνδρομο σχετίζεται με θρομβοπενία, υποϊνωδογοναιμία και/ή με μείωση σε άλλους παράγοντες πηκτικότητας. Ανινοδογοναιμία έχει επίσης αναφερθεί και ενδέχεται να είναι θανατηφόρος. Ωστόσο, το σύνδρομο αυτό πρέπει να διακρίνεται από τη μείωση των παραγόντων βιταμίνης Κ που επάγεται από τη φαινοβαρβιτάλη και ενζυμικούς επαγωγείς. Επομένως, ο αριθμός αιμοπεταλίων, το επίπεδο ινωδογόνου στο πλάσμα, οι εξετάσεις πηκτικότητας και οι παράγοντες πηκτικότητας πρέπει να διερευνούνται στα νεογνά.
- Περιστατικά υπογλυκαιμίας έχουν αναφερθεί σε νεογνά των οποίων οι μητέρες είχαν λάβει βαλπροϊκό κατά το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους.
- Περιστατικά υποθυρεοειδισμού έχουν αναφερθεί σε νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει βαλπροϊκό κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.
- Σύνδρομο από απόσυρση φαρμάκου (ιδιαίτερα διέγερση, ευερεθιστότητα, υπερευερεθιστότητα, νευρικότητα, υπερκινησία, διαταραχές του τόνου, τρόμος, σπασμοί, διαταραχή πρόσληψης τροφής) ενδέχεται να συμβεί σε νεογνά των οποίων οι μητέρες έχουν λάβει βαλπροϊκό κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης τους.

Άνδρες και δυνητικός κίνδυνος νευροαναπτυξιακών διαταραχών σε παιδιά των οποίων ο πατέρας έλαβε θεραπεία με βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη

Μια αναδρομική μελέτη παρατήρησης σε 3 σκανδιναβικές χώρες διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο νευροαναπτυξιακών διαταραχών (NDD) σε παιδιά (ηλικίας 0 έως 11 ετών) που γεννήθηκαν από άνδρες οι οποίοι έλαβαν μονοθεραπεία με βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη σε σύγκριση με παιδιά που γεννήθηκαν από άνδρες οι οποίοι έλαβαν λαμοτριγίνη ή λεβετιρακετάμη ως μονοθεραπεία, με συγκεντρωτική προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (HR) 1,50 (95% CI: 1,09-2,07). Ο προσαρμοσμένος αθροιστικός κίνδυνος για NDD κυμαινόταν μεταξύ 4,0% και 5,6% στην ομάδα της θεραπείας με βαλπροϊκό έναντι 2,3% έως 3,2% στη σύνθετη ομάδα της θεραπείας με λαμοτριγίνη/λεβετιρακετάμη. Η μελέτη δεν ήταν αρκετά μεγάλη για να διερευνήσει τις συσχετίσεις με συγκεκριμένους υποτύπους NDD και οι περιορισμοί της μελέτης περιελάμβαναν πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες αναφορικά με τις ενδείξεις και τις διαφορές στον χρόνο παρακολούθησης μεταξύ των ομάδων έκθεσης. Ο μέσος χρόνος παρακολούθησης των παιδιών στην ομάδα του βαλπροϊκού κυμαινόταν μεταξύ 5,0 και 9,2 ετών σε σύγκριση με 4,8 και 6,6 έτη για τα παιδιά της ομάδας της λαμοτριγίνης/λεβετιρακετάμης. Συνολικά, υπάρχει πιθανότητα αυξημένου κινδύνου για NDD σε παιδιά των οποίων ο πατέρας έλαβε θεραπεία με βαλπροϊκό κατά τους τελευταίους 3 μήνες πριν από τη σύλληψη, ωστόσο ο αιτιολογικός ρόλος του βαλπροϊκού δεν επιβεβαιώνεται. Επιπλέον, η μελέτη δεν αξιολόγησε τον κίνδυνο για NDD σε παιδιά των οποίων ο πατέρας είχε διακόψει το βαλπροϊκό πάνω από 3 μήνες πριν από τη σύλληψη (δηλ., επιτρέποντας νέα σπερματογένεση χωρίς έκθεση στο βαλπροϊκό).

Ως προληπτικό μέτρο, οι συνταγογράφοντες ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους άνδρες ασθενείς σχετικά με αυτόν τον δυνητικό κίνδυνο και να συζητούν σχετικά με την ανάγκη χρήσης αποτελεσματικής αντισύλληψης, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης και από τη γυναίκα σύντροφο, ενόσω χρησιμοποιούν βαλπροϊκό και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Οι άνδρες ασθενείς δεν θα πρέπει να δωρίσουν σπέρμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βαλπροϊκό θα πρέπει να επαναξιολογούνται τακτικά από τον συνταγογράφοντα ιατρό τους προκειμένου να διαπιστωθεί εάν το βαλπροϊκό είναι η πιο κατάλληλη θεραπεία για τον ασθενή. Για τους άνδρες ασθενείς που σχεδιάζουν να τεκνοποιήσουν, θα πρέπει να εξετάζεται και να συζητείται μαζί τους η χρήση κατάλληλων εναλλακτικών επιλογών θεραπείας. Σε κάθε περίπτωση θα πρέπει να αξιολογούνται οι ειδικές συνθήκες. Συνιστάται να ζητείται η συμβουλή ενός ειδικού με εμπειρία στην αντιμετώπιση της επιληψίας ή διπολικής διαταραχής, κατά περίπτωση.

Θηλασμός

Το βαλπροϊκό απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα με μια συγκέντρωση που κυμαίνεται από 1% έως 10% των μητρικών επιπέδων στον ορό. Αιματολογικές διαταραχές έχουν παρουσιαστεί σε θηλάζοντα νεογνά/ βρέφη γυναικών που έχουν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά (βλ. παράγραφο 4.8).

Μια απόφαση πρέπει να ληφθεί για το αν πρέπει να διακοπεί ο θηλασμός ή να διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία του DEPAKINE CHRONO (SPHERE) λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Αμηνόρροια, πολυκυστικές ωοθήκες και αυξημένα επίπεδα τεστοστερόνης έχουν αναφερθεί σε γυναίκες που χρησιμοποιούν βαλπροϊκό (βλ. παράγραφο 4.8). Η χορήγηση βαλπροϊκού ενδέχεται, επίσης, να επηρεάσει δυσμενώς τη γονιμότητα στους άνδρες (βλ. παράγραφο 4.8).

Η χορήγηση βαλπροϊκού ενδέχεται να επηρεάσει τη γονιμότητα στους άνδρες (βλ. παράγραφο 4.8). Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι δυσλειτουργίες γονιμότητας είναι αναστρέψιμες τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Περιορισμένος αριθμός αναφορών περιπτώσεων υποδηλώνει ότι μία ισχυρή μείωση της δοσολογίας ενδέχεται να βελτιώσει τη λειτουργία της γονιμότητας. Ωστόσο, σε ορισμένες άλλες περιπτώσεις η ανεστρεψιμότητα της ανδρικής υπογονιμότητας ήταν άγνωστη.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Οι ασθενείς πρέπει να προειδοποιούνται για τον κίνδυνο υπνηλίας ιδιαίτερα σε περιπτώσεις θεραπείας με συνδυασμό αντισπασμωδικών ή συνδυασμού με κατασταλτικά του ΚΝΣ και οιοπνευματώδη (βλ. παράγραφο 4.5).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ακόλουθη κατάταξη κατά CIOMS χρησιμοποιείται, όπου εφαρμόζεται:

Πολύ συχνές $\geq 1\%$ · Συχνές $\geq 1\%$ και $< 10\%$ · Όχι συχνές $\geq 0,1\%$ και $< 1\%$ · Σπάνιες $\geq 0,01\%$ και $< 0,1\%$ · Πολύ σπάνιες $< 0,01\%$ · Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Συχνές: ηπατική βλάβη (βλ. παράγραφο 4.4)

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης μερικές φορές με θανατηφόρο έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4). Αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων εμφανίζονται συχνά, ιδιαίτερα στα αρχικά στάδια της θεραπείας, και μπορεί να είναι παροδικά.

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Πολύ συχνές: Ναυτία.

Συχνές: έμετος, διαταραχή των ούλων (κυρίως υπερπλασία των ούλων), στοματίτιδα, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, διάρροια.

Αυτές οι ΑΕ συχνά εμφανίζονται σε ορισμένους ασθενείς κατά την έναρξη της θεραπείας, αλλά συνήθως εξαφανίζονται μετά από μερικές ημέρες χωρίς τη διακοπή της θεραπείας.

Όχι συχνές: παγκρεατίτιδα, ορισμένες φορές θανατηφόρος (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης

Συχνές: υπονατριαιμία

Σπάνιες: υπεραμμωναιμία* (βλ. παράγραφο 4.6), παχυσαρκία

*Περιστατικά μεμονωμένης και μέτριας υπεραμμωναιμίας χωρίς μεταβολή στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας μπορεί να εμφανιστούν είναι συνήθως παροδικά και δε θα πρέπει να προκαλούν διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο σε περιπτώσεις που εμφανίζονται κλινικά με συμπτώματα όπως ο έμετος, η αταξία και η αυξημένη σύγχυση συνείδησης η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται.

Υπεραμμωναιμία που σχετίζεται με νευρολογικά συμπτώματα έχει επίσης αναφερθεί. Σε τέτοια περιστατικά θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διεξαγωγής περαιτέρω ερευνών (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4 Διαταραχές του κύκλου της ουρίας και κίνδυνος υπεραμμωναιμίας και Ασθενείς σε κίνδυνο υποκαρνιτιναιμίας).

Μη γνωστές: υποκαρνιτιναιμία (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4)

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)
Σπάνιες: μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Πολύ συχνές: τρόμος

Συχνές: εξωπυραμιδική διαταραχή, λήθαργος, υπνηλία, σπασμός, επηρεασμένη μνήμη, κεφαλαλγία, νυσταγμός.

Όχι συχνές: κόμα*, εγκεφαλοπάθεια*, λήθαργος* (βλ. παρακάτω), αναστρέψιμος παρκινσονισμός, αταξία, παραισθησία, επιδείνωση των σπασμών (βλ. παράγραφο 4.4.)

Σπάνιες: αναστρέψιμη άνοια που σχετίζεται με αναστρέψιμη εγκεφαλική ατροφία, νοητική διαταραχή, διπλωπία.

*Εμβροντησία και λήθαργος που κάποιες φορές οδηγεί σε παροδικό κόμα / εγκεφαλοπάθεια: ήταν μεμονωμένα περιστατικά ή σχετιζόμενα με αύξηση της εμφάνισης σπασμών κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τα οποία μειώθηκαν με τη διακοπή της θεραπείας ή τη μείωση της δόσολογίας. 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. Καταστολή και εξωπυραμιδικές διαταραχές.

Συγγενείς δυσπλασίες και διαταραχές ανάπτυξης (βλ. παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.6).

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Συχνές: αναιμία, θρομβοπενία (βλ. παράγραφο 4.4.2).

Όχι συχνές : λευκοπενία, πανκυτταροπενία.

Σπάνιες: ανεπάρκεια του μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένης αμιγούς απλασίας της ερυθράς σειράς, ακοκκιοκυτταραιμία, μακροκυτταρική αναιμία, μακροκυττάρωση.

Παρακλινικές εξετάσεις

Συχνές: αυξημένο σωματικό βάρος*

Σπάνιες: παράγοντες πήξης μειωμένοι (τουλάχιστον ένας), (όπως παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης, παρατεταμένος χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, παρατεταμένος χρόνος θρομβίνης, παρατεταμένο INR) (βλ. επίσης παράγραφο 4.4 και 4.6), ανεπάρκεια βιοτίνης/ανεπάρκεια biotinidase.

*Η αύξηση σωματικού βάρους πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά αφού είναι ένας παράγοντας ανάπτυξης συνδρόμου πολυκυστικών ωοθηκών (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Συχνές: υπερευαισθησία, παροδική και/ή δοσο-σχετιζόμενη αλωπεκία, διαταραχές ονύχων και κοίτης ονύχων.

Όχι συχνές: αγγειοοίδημα, εξάνθημα, διαταραχή της τριχοφυΐας (όπως ανώμαλη υφή τριχώματος, αλλαγή χρώματος τριχών, ανώμαλη ανάπτυξη τριχώματος).

Σπάνιες: τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens-Johnson, πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Φαρμακευτικού Εξανθήματος με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS).

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού

Όχι συχνές: πυκνότητα οστικών μετάλλων μειωμένη, οστεοπενία, οστεοπόρωση και κατάγματα σε ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία με DEPAKINE CHRONO (SPHERE). Ο μηχανισμός με τον οποίο το DEPAKINE CHRONO (SPHERE) επηρεάζει το μεταβολισμό των οστών δεν έχει αναγνωρισθεί. Σπάνιες: συστηματικός ερυθθηματώδης λύκος (βλ. παράγραφο 4.4), ραβδομύδωση (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος

Όχι συχνές: Σύνδρομο Απρόσφορης Έκκρισης Αντιδιουρητικής Ορμόνης (SIADH), υπερέκκριση ανδρογόνων (υπερτρίχωση, ανδρογενετισμός, ακμή, αλωπεκία ανδρικού τύπου ή/και αυξημένα ανδρογόνα.

Σπάνιες: υποθυρεοειδισμός (βλ. παράγραφο 4.6)

Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού

Συχνές: δυσμηνόρροια.

Όχι συχνές: αμηνόρροια

Σπάνιες: ανδρική υπογονιμότητα (βλ. παράγραφο 4.6), πολυκυστικές ωθήκες.

Πολύ σπάνια έχει παρατηρηθεί γυναικομαστία.

Ψυχιατρικές διαταραχές

Συχνές: συγχυτική κατάσταση, ψευδαισθήσεις, επιθετικότητα*, διέγερση*, διαταραχή στην προσοχή*

Σπάνιες: μη φυσιολογική συμπεριφορά*, ψυχοκινητική υπερδραστηριότητα*, διαταραχή μάθησης*

*Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές παρατηρούνται κυρίως στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Αγγειακές διαταραχές

Συχνές: αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.6).

Όχι συχνές: αγγειίτιδα.

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου

Συχνές: απώλεια ακοής.

Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου

Όχι συχνές: πλευριτική συλλογή.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Συχνές: ακράτεια ούρων

Όχι συχνές: νεφρική ανεπάρκεια

Σπάνιες: ενούρηση, διάμεση νεφρίτιδα των ουροφόρων σωληναρίων, σύνδρομο Fanconi, αλλά ο τρόπος δράσης είναι ακόμη ασαφής.

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης

Όχι συχνές: υποθερμία, μη σοβαρό περιφερικό οίδημα

Παιδιατρικός πληθυσμός

Το προφίλ ασφάλειας του βαλπροϊκού στον παιδιατρικό πληθυσμό είναι συγκρίσιμο με τους ενήλικες, αλλά ορισμένες ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο (ADR) είναι πιο σοβαρές ή παρατηρούνται κυρίως στον παιδιατρικό πληθυσμό. Υπάρχει ιδιαίτερος κίνδυνος σοβαρής ηπατικής βλάβης σε βρέφη και μικρά παιδιά, ιδίως κάτω των 3 ετών. Τα μικρά παιδιά διατρέχουν επίσης ιδιαίτερο κίνδυνο παγκρεατίτιδας. Οι κίνδυνοι αυτοί μειώνονται με την αύξηση της ηλικίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Ψυχιατρικές διαταραχές όπως επιθετικότητα, διέγερση, διαταραχή στην προσοχή, μη φυσιολογική συμπεριφορά, ψυχοκινητική υπερκινητικότητα και μαθησιακή διαταραχή παρατηρούνται κυρίως στον παιδιατρικό πληθυσμό.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kitrinikarta.gr>

4.9 Υπερδοσολογία

Ευρήματα οξείας εκτεταμένης υπερδοσολογίας (10-20 φορές μεγαλύτερη από το θεραπευτικό εύρος) περιλαμβάνουν συνήθως κόμα με μυϊκή υποτονία, μειωμένα αντανακλαστικά, μύση, μειωμένες αναπνευστικές λειτουργίες, μεταβολική οξέωση, υπόταση και κυκλοφορική κατέρρευση/καταπληξία. Έχουν σημειωθεί θάνατοι μετά από εκτεταμένη υπερδοσολογία, παρ'όλα ταύτα συχνά το αποτέλεσμα είναι ευνοϊκό. Όταν η υπερδοσολογία είναι 5-6 φορές μεγαλύτερη από την θεραπευτική δόση, μπορεί να παρατηρηθούν ναυτία, έμετος και ζάλη.

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.

Η ύπαρξη του περιεχόμενου νατρίου στις συνθέσεις του βαλπροϊκού ενδέχεται να οδηγήσει σε υπερνατριαιμία όταν ληφθούν σε υπερδοσολογία.

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.

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας βαλπροϊκού που οδηγεί σε υπεραμμωναιμία, η καρνιτίνη μπορεί να χορηγηθεί μέσω ενδοφλέβιας οδού (IV) σε μια προσπάθεια ομαλοποίησης των επιπέδων της αμμωνίας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιεπιληπτικό ευρέως φάσματος, κωδικός ATC: N03AG01
Μηχανισμός δράσης

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, τα αποτελέσματα της επίδρασης του βαλπροϊκού νατρίου στην ex-vivo αντιγραφή του HIV δεν είναι σταθερά, 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

Sodium valproate

Απορρόφιση

- Η βιοδιαθεσιμότητα του βαλπροϊκού νατρίου πλησιάζει το 100% μετά από ενδοφλέβια ή από στόματος χορήγηση.

Κατανομή

Μεταφορά μέσω πλακούντα (βλ. παράγραφο 4.6)

Το βαλπροϊκό διαπερνά τον φραγμό του πλακούντα στα ζώα και στους ανθρώπους.

- Στα ζώα, το βαλπροϊκό διαπερνά τον πλακούντα, σε παρόμοιο βαθμό όπως στον άνθρωπο.

- Στους ανθρώπους, αρκετές δημοσιεύσεις αξιολόγησαν τη συγκέντρωση βαλπροϊκού στον ομφάλιο λώρο νεογνών κατά τον τοκετό. Η συγκέντρωση του βαλπροϊκού στον ομφάλιο λώρο, που αντιπροσωπεύει τη συγκέντρωση του βαλπροϊκού στα έμβρυα, ήταν παρόμοια ή ελαφρώς υψηλότερη από αυτή στις μητέρες.

- 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.

Βιομετασχηματισμός

- 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.

- Αλληλεπίδραση με προϊόντα που περιέχουν οιστρογόνα:

Έχει σημειωθεί μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη δημιουργία μιας ισχυρής σχέσης φαρμακοδυναμικής-φαρμακοκινητικής που προκύπτει από αυτή την φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση.

- Η κύρια οδός βιομετατροπής του βαλπροϊκού είναι η γλυκουρονιδίωση (~40%), κυρίως μέσω του UGT1A6, UGT1A9, και UGT2B7.

- 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.

- Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι περίπου 8 με 20 ώρες. Συνήθως είναι μικρότερος στα παιδιά.

- Το βαλπροϊκό απεκκρίνεται κυρίως στα ούρα, ακολουθώντας το μεταβολισμό μέσω σύζευξης με γλυκουρονικό οξύ και β-οξειδωσης.

Αποβολή

- Παιδιατρικοί ασθενείς: σε ηλικία άνω των 10 ετών, τα παιδιά και οι έφηβοι έχουν κάθαρση βαλπροϊκού παρόμοια με εκείνη που αναφέρθηκε στους ενήλικες. Σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας κάτω των 10 ετών, η συστηματική κάθαρση του βαλπροϊκού ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία. Σε νεογνά και βρέφη ηλικίας έως 2 μηνών, η κάθαρση του βαλπροϊκού μειώνεται σε σύγκριση με τους ενήλικες και είναι χαμηλότερη αμέσως μετά τη γέννηση. Σε μια ανασκόπηση της επιστημονικής βιβλιογραφίας, ο χρόνος ημίσειας ζωής του βαλπροϊκού σε βρέφη κάτω των δύο μηνών έδειξε σημαντική μεταβλητότητα που κυμαίνεται από 1 έως 67 ώρες. Σε παιδιά ηλικίας 2-10 ετών, η κάθαρση του βαλπροϊκού είναι 50% υψηλότερη από ό,τι στους ενήλικες.

DEPAKINE CHRONO (SPHERE)

Το DEPAKINE CHRONO (SPHERE) είναι μία μορφή ελεγχόμενης αποδέσμευσης του Depakine. Σε σύγκριση με τη μορφή άμεσης αποδέσμευσης Depakine χαρακτηρίζεται, σε αντίστοιχες δόσεις, από:

- παρόμοια βιοδιαθεσιμότητα

- χαμηλότερη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα (C_{max}) (μείωση περίπου κατά 25%)

- σχετικά σταθερά επίπεδα, από 4 έως 14 ώρες μετά τη χορήγηση.

Σαν αποτέλεσμα αυτής της μείωσης των διακυμάνσεων, οι συγκεντρώσεις του βαλπροϊκού οξέος 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.

Τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα επιτυγχάνονται περίπου 7 ώρες μετά τη χορήγηση με χρόνο ημίσειας ζωής για την απέκκριση μεταξύ 13 και 16 ωρών.

Αυτό το φαρμακοκινητικό προφίλ δεν επηρεάζεται από τη λήψη του φαρμάκου μαζί με φαγητό.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Οξεία τοξικότητα

Ανάλογα με το είδος του πειραματόζωου και τον τρόπο χορήγησης, η LD50 είναι 0.5 – 1.5g/kg σωματικού βάρους. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν αταξία, καταστολή, υποθερμία, καταληψία, διαταραχές συντονισμού και έμετο.

Αναπαραγωγική τοξικότητα

Το βαλπροϊκό επήγαγε τερατογόνες επιδράσεις (δυσπλασίες πολλαπλών οργανικών συστημάτων) σε ποντικούς, αρουραίους και κουνέλια.

Έχουν αναφερθεί συμπεριφορικές ανωμαλίες σε απογόνους πρώτης γενιάς ποντικών και αρουραίων μετά από έκθεση ενδομητρίως (in utero). Επίσης, έχουν παρατηρηθεί ορισμένες συμπεριφορικές μεταβολές στη 2η γενιά, οι οποίες ήταν λιγότερο έντονες στην 3η γενιά ποντικών μετά από οξεία in utero έκθεση της πρώτης γενιάς σε τερατογόνες δόσεις βαλπροϊκού. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί και η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων δεν είναι γνωστά.

Μελέτες σε επίμυες και εγκύους γυναίκες έδειξαν μεταφορά του φαρμάκου στον πλακούντα. Δόσεις μεγαλύτερες από 65 mg/kg/ημέρα σε εγκύους επίμυες και μύες, 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. Έχουν παρατηρηθεί επίσης δυσμορφίες νεφρών, νευρικού σωλήνα και εγκεφαλοκλήλη.

Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων αναφέρθηκαν εκφύλιση/ατροφία των όρχεων ή ανωμαλίες στη σπερματογένεση και μείωση του βάρους των όρχεων σε ενήλικους αρουραίους και σκύλους μετά την από στόματος χορήγηση δόσεων των 400 mg/kg/ημέρα και 150 mg/kg/ημέρα, αντίστοιχα, με συσχετιζόμενες NOAELs για ευρήματα σχετικά με τους όρχεις 270 mg/kg/ημέρα σε ενήλικους αρουραίους και 90 mg/kg/ημέρα σε ενήλικους σκύλους.

Οι συγκρίσεις των περιθωρίων ασφαλείας με βάση την προεκταθείσα AUC σε αρουραίους και σκύλους υποδεικνύουν ότι μπορεί να μην υπάρχει περιθώριο ασφαλείας.

Σε νεαρούς αρουραίους, μείωση του βάρους των όρχεων παρατηρήθηκε μόνο σε δόσεις που υπερβαίνουν τη μέγιστη ανεκτή δόση (από 240 mg/kg/ημέρα μέσω της ενδοπεριτοναϊκής ή της ενδοφλέβιας οδού) και χωρίς σχετιζόμενες ιστοπαθολογικές μεταβολές. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στα αναπαραγωγικά όργανα των αρσενικών σε ανεκτές δόσεις (έως 90 mg/kg/ημέρα). Με βάση αυτά τα δεδομένα, τα ζώα νεαρής ηλικίας δεν θεωρήθηκαν πιο ευάλωτα όσον αφορά τα ευρήματα σχετικά με τους όρχεις σε σύγκριση με τα ενήλικα ζώα. Η σημασία των ευρημάτων σχετικά με τους όρχεις για τον παιδιατρικό πληθυσμό είναι άγνωστη.

Σε μία μελέτη της γονιμότητας σε αρουραίους, το βαλπροϊκό σε δόσεις έως και 350 mg/kg/ημέρα δεν επηρέασε την αναπαραγωγική απόδοση των αρσενικών. Ωστόσο, η ανδρική στειρότητα έχει αναγνωριστεί ως ανεπιθύμητη ενέργεια στον άνθρωπο (βλ. παραγράφους 4.6 και 4.8).

Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι η έκθεση στο βαλπροϊκό ενδομητρίως, έχει ως αποτέλεσμα μορφολογικές και λειτουργικές αλλοιώσεις του ακουστικού συστήματος σε αρουραίους και ποντίκια.

Ογκογένεση/ Μεταλλαξιογένεση:

Δόσεις βαλπροϊκού οξέος 0.80 και 170 mg/kg/ημέρα χορηγήθηκαν επί 2 χρόνια σε επίμυες και μύες. Ποικίλα νεοπλάσματα παρατηρήθηκαν και στα 2 είδη. Τα κυριότερα ευρήματα περιλάμβαναν αύξηση της συχνότητας εμφάνισης υποδορίου ινοσαρκώματος σε άρρενες επίμυες που πήραν υψηλές δόσεις βαλπροϊκού οξέος καθώς και μια στατιστικά σημαντική δόσοεξαρτώμενη τάση ανάπτυξης καλοήθων πνευμονικών αδενωμάτων σε άρρενες μύες που πήραν βαλπροϊκό οξύ.

Η σημασία των ευρημάτων αυτών για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή.

Το βαλπροϊκό δεν ήταν μεταλλαξιγόνο σε βακτήρια ή στην in vitro δοκιμασία λεμφώματος ποντικού και δεν επήγαγε επιδιόρθωση του DNA σε πρωτογενείς καλλιέργειες ηπατοκυττάρων αρουραίου

Ωστόσο, in vivo, ελήφθησαν αντικρουόμενα αποτελέσματα σε τερατογόνες δόσεις που εξαρτώνταν από την οδό χορήγησης. Μετά την από στόματος χορήγηση, που είναι η κύρια οδός χορήγησης στον άνθρωπο, το βαλπροϊκό δεν επήγαγε χρωμοσωμικές ανωμαλίες στον μυελό των οστών σε αρουραίους ή επικρατούσες θανατηφόρες επιδράσεις σε ποντικούς. Η ενδοπεριτοναϊκή ένεση βαλπροϊκού αύξησε τις θραύσεις των κλώνων DNA και τις χρωμοσωμικές βλάβες σε τρωκτικά. Επιπλέον, σε δημοσιευμένες μελέτες έχουν αναφερθεί αυξημένες ανταλλαγές αδελφών-χρωματίδων σε επιληπτικούς ασθενείς που εκτέθηκαν σε βαλπροϊκό, σε σύγκριση με υγιή άτομα που δεν έλαβαν θεραπεία.

Ωστόσο, ελήφθησαν αντικρουόμενα αποτελέσματα κατά τη σύγκριση των δεδομένων από επιληπτικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με βαλπροϊκό με τα δεδομένα από επιληπτικούς ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία. Η κλινική σημασία αυτών των ευρημάτων αναφορικά με το DNA/τα χρωμοσώματα δεν είναι γνωστή. Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες καρκινογένεσης

Επίδραση στη γονιμότητα: Μελέτες χρόνιας τοξικότητας σε νεαρούς και ενήλικες επίμυες και σκύλους, έδειξαν μειωμένη σπερματογένεση, εκφυλισμό σπερματικού πόρου 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.

Σε ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση δόσεων 750 mg/kg παρατηρήθηκαν λειτουργικές ηπατικές διαταραχές, υπεραμμωναιμία κ.α.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Παραφίνη στερεή, διβενχενικός εστέρας της γλυκερόλης, σιλικόνη κολλοειδής ένυδρη

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να λαμβάνεται με ζεστά γεύματα ή ποτά.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία, σε ξηρό μέρος, για να προστατεύεται από την υγρασία.

Το DEPAKINE CHRONO (SPHERE) δε θα πρέπει να φυλάσσεται στο ψυγείο, στον καταψύκτη ή κοντά σε θερμάστρα. Έκθεση σε θέρμανση θα πρέπει να αποφεύγεται.

Το DEPAKINE CHRONO (SPHERE) δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται μετά την ημερομηνία λήξης που αναγράφεται στο κουτί ή στο φακελάκι.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

DEPAKINE CHRONO (SPHERE) 100 mg, κοκκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχονται σε φακελάσκους από σύμπλεγμα χαρτιού/αλουμινίου/ιοντομερούς ρητίνης (περιεχόμενο 303 mg, που αντιστοιχεί σε 100 mg sodium valproate).

DEPAKINE CHRONO (SPHERE) 250 mg, κοκκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχονται σε φακελλίσκους από σύμπλεγμα χαρτιού/αλουμινίου/ιοντομερούς ρητίνης (περιεχόμενο 758 mg, που αντιστοιχεί σε 250 mg sodium valproate).

DEPAKINE CHRONO (SPHERE) 1000 mg, κοκκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης περιέχονται σε φακελλίσκους από σύμπλεγμα χαρτιού/αλουμινίου/ιοντομερούς ρητίνης (περιεχόμενο 3.030 mg, που αντιστοιχεί σε 1.000 mg sodium valproate).

Διατίθενται σε συσκευασίες των 30 ή 50 φακελλίσκων, καθώς και σε συσκευασίες των 100 ή 200 φακελλίσκων (αποκλειστικά για Νοσοκομειακή χρήση).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α

176 74 Καλλιθέα – Αθήνα

Τηλ.: +30 210 90 01 600

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

DEPAKINE CHRONO (SPHERE), κοκκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης, 100 mg/sachet: 41979/10/21-06-2011

DEPAKINE CHRONO (SPHERE), κοκκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης, 250 mg/sachet: 41982/10/21-06-2011

DEPAKINE CHRONO (SPHERE), κοκκία ελεγχόμενης αποδέσμευσης, 1000 mg/sachet: 41990/10/21-06-2011

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 02 Μαΐου 2006

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 21 Ιουνίου 2011

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

25/04/2024