

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Convulex 150, 150 mg, kapsułki, miękkie

Convulex 300, 300 mg, kapsułki, miękkie

Convulex, 500 mg, kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka Convulex 150 zawiera 150 mg kwasu walproinowego (*Acidum valproicum*).

1 kapsułka Convulex 300 zawiera 300 mg kwasu walproinowego (*Acidum valproicum*).

1 kapsułka Convulex zawiera 500 mg kwasu walproinowego (*Acidum valproicum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka.

Convulex 150, kapsułki 150 mg i Convulex 300, kapsułki 300 mg: Różowe owalne kapsułki żelatynowe.

Convulex, kapsułki 500 mg: Różowe podłużne żelatynowe kapsułki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka, napady uogólnione:

- napady miokloniczne,
- napady toniczno-kloniczne,
- napady atoniczne,
- napady nieświadomości;

napady częściowe:

- napady proste lub złożone,
- napady wtórnie uogólnione,
- zespół Lennox – Gastaut.

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości z odpowiednią ilością płynu w czasie posiłku lub po posiłku. W zależności od potrzeb, dostępne są różne dawki oraz zalecane jest indywidualne dawkowanie.

Jeśli istnieją wskazania produkt leczniczy Convulex 150, Convulex 300 lub Convulex kapsułki, może być stosowany u dzieci o masie ciała powyżej 17 kg, pod warunkiem, że potrafią połknąć kapsułki.

Ta postać produktu nie jest odpowiednia dla dzieci w wieku poniżej 6 lat (ryzyko zadławienia).

Padaczka:

Zazwyczaj dawka dobową powinna być podzielona na kilka dawek. Podczas monoterapii kwasem walproinowym całkowita dawka dobową może być również podana raz na dobę, wieczorem (do maksymalnie 15 mg/kg masy ciała na dobę).

Dawka dobową zależy od wieku i masy ciała pacjenta oraz indywidualnej wrażliwości na walproinian. Optymalna dawka zależy od kontroli nad napadami, a rutynowe badanie stężenia produktu w surowicy ma znaczenie pomocnicze w przypadku niedostatecznej kontroli napadów drgawkowych lub nasilenia się działań niepożądanych (patrz punkt 5.2).

Monoterapia

Dorośli

Dawka początkowa powinna wynosić od 5 do 10 mg/kg mc. na dobę, następnie powinna być stopniowo zwiększana o 5 mg/kg mc. w odstępach 3-7 dniowych, aż do uzyskania kontroli napadów. Następuje to zwykle, gdy dawka wynosi od 20 do 30 mg/kg mc. na dobę. Jeśli kontrola napadów nie zostanie osiągnięta w podanej dawce, dawkę można zwiększyć do 2500 mg na dobę.

Dzieci

Dawka początkowa u dzieci wynosi od 10 do 20 mg/kg mc., a dawka podtrzymująca – między 20 a 30 mg/kg mc.

Dzieci o masie ciała większej niż 20 kg

Zalecana dawka początkowa wynosi 300 mg na dobę i powinna być zwiększana o 5 mg/kg mc. w odstępach 3–7 dniowych, aż do osiągnięcia kontroli napadów, zwykle wynosi od 20 do 30 mg/kg mc. na dobę.

Dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg

Z uwagi na potrzebę dostosowania dawki u dzieci oraz ryzyko zachłyśnięcia, ta postać produktu leczniczego nie jest odpowiednia.

Dostępne są produkty lecznicze zawierające walproinian w postaci syropu doustnego, które zapewniają właściwe dawkowanie i nie powodują ryzyka zachłyśnięcia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka walproinianu może być u pacjentów starszych zmieniona. Dawkowanie powinno być uzależnione od stopnia kontroli napadów drgawkowych (patrz punkt 5.2).

Następujące dobowe dawki walproinianu w leczeniu podtrzymującym są zalecane (tabela orientacyjna)

Wiek	Masa ciała (kg)	Średnia dawka (mg/na kg mc.)
7–11 lat	≈ 20-40	30
12–17 lat	≈ 40-60	25
Dorośli i osoby starsze	≥60	20

Pacjenci z niewydolnością nerek i (lub) zaburzeniami czynności wątroby

Zmniejszenie dawki może okazać się konieczne. Dawkowanie powinno być dostosowane do klinicznego obrazu, ponieważ monitorowanie stężenia w osoczu bywa mylące (patrz punkt 5.2).

Leczenie skojarzone

Jeżeli w momencie rozpoczynania leczenia kwasem walproinowym pacjent przyjmuje już inny lek przeciwdrgawkowy, należy odstawić go powoli. Zatem rozpoczęcie leczenia produktem Convulex powinno następować stopniowo, a dawka celowa powinna zostać osiągnięta po około dwóch tygodniach. Jeśli kwas walproinowy stosowany jest z produktem przeciwdrgawkowym, który powoduje zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (np. fenytoina, fenobarbital, karbamazepina), może być konieczne zwiększenie dawki kwasu walproinowego z 5 do 10 mg/kg mc. na dobę.

Gdy aktywność enzymów wątrobowych powróci do normy, możliwe jest utrzymanie kontroli nad napadami za pomocą zredukowanej dawki kwasu walproinowego. Jeśli jednocześnie podawane były barbiturany i gdy obserwuje się uspokojenie (szczególnie u dzieci), dawka barbituranu powinna być zmniejszona.

Choroba afektywna dwubiegunowa

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania kwasu walproinowego w leczeniu dwubiegunowej choroby afektywnej u dzieci, młodzieży i pacjentów w podeszłym wieku.

Choroba afektywna dwubiegunowa (wyłącznie dorośli)

Zalecana dawka początkowa to 600–900 mg na dobę podzielona na kilka dawek. Następnie dawkę należy stopniowo zwiększać co 2–4 dni i jednocześnie określać stężenie leku w osoczu (zazwyczaj stężenie lecznicze wynosi od 50 do 125 mg/l), aż do uzyskania zadowalającej poprawy klinicznej lub wystąpienia działań niepożądanych. Zalecana dobową dawką podtrzymująca wynosi od 1000 do 2000 mg.

Epizody maniakalne w chorobie afektywnej dwubiegunowej:

Dorośli:

Dawkę dobową powinien ustalić i sprawdzać indywidualnie lekarz prowadzący.

Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 750 mg. Ponadto w badaniach klinicznych uzyskano zadowalający profil bezpieczeństwa po zastosowaniu dawki początkowej wynoszącej 20 mg walproinianu /kg masy ciała. Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu można podawać raz lub dwa razy dziennie. Dawkę należy zwiększać tak szybko, jak to możliwe, do uzyskania najniższego stężenia terapeutycznego zapewniającego pożądany efekt kliniczny. Aby ustalić najniższą skuteczną dawkę dla konkretnego pacjenta, dawkę dobową należy dostosować do odpowiedzi klinicznej. Średnia dawka dobową wynosi zazwyczaj od 1000 do 2000 mg walproinianu. Pacjenci otrzymujący dawki dobowe przekraczające 45 mg/kg masy ciała powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją.

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

Dzieci i młodzież:

Skuteczność stosowania produktu leczniczego Convulex u dzieci w wieku poniżej 18 lat w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej nie została ustalona. W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących, bezpieczeństwa stosowania u dzieci, patrz punkt 4.8.

Dzieci i młodzież płci żeńskiej, kobiety w wieku rozrodczym

Leczenie walproinianem musi być wprowadzane i nadzorowane przez lekarza specjalizującego się w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej. Walproinianu nie należy stosować u dzieci płci żeńskiej i kobiet w wieku rozrodczym, chyba że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane.

Walproinian jest przepisywany i wydawany zgodnie z programem zapobiegania ciąży podczas stosowania walproinianu (punkty 4.3 oraz 4.4).

Walproinian najlepiej przepisywać w monoterapii oraz w najniższej skutecznej dawce, jeśli to możliwe w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Dawkę dobową należy podzielić na co najmniej dwie dawki pojedyncze (patrz punkt 4.6).

4.3 Przeciwwskazania

Convulex jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na kwas walproinowy lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostre i przewlekłe zapalenie wątroby.
- U pacjentów z przebytych ciężkim zapaleniem wątroby, zwłaszcza polekowym lub u pacjentów z wywiadem rodzinnym świadczącym o ciężkim zapaleniu wątroby.
- Porfiria.
- Jednoczesne stosowanie z meflochiną.
- U pacjentów z zaburzeniami mitochondrialnymi wywołanymi mutacjami genu jądrowego kodującego enzym mitochondrialny - polimerazę γ (POLG), np. u osób z zespołem Alpersa-Huttenlochera, oraz u dzieci w wieku poniżej dwóch lat z podejrzeniem zaburzeń związanych z POLG (patrz punkt 4.4).
- U pacjentów z zaburzeniami cyklu mocznikowego (patrz punkt 4.4).
- Leczenie padaczki:
 - w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia (patrz punkty 4.4 oraz 4.6);
 - u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 oraz 4.6).
- Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej:
 - w ciąży (patrz punkty 4.4 oraz 4.6);
 - u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 oraz 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W rzadkich przypadkach rozpoczęcie leczenia lekiem przeciwpadaczkowym może powodować u pacjenta zwiększenie częstości napadów padaczkowych lub wystąpienie nowego typu napadów. W przypadku kwasu walproinowego dotyczy to głównie zmiany jednocześnie stosowanego innego leku przeciwpadaczkowego lub interakcji farmakokinetycznej (patrz punkt 4.5.), toksyczności (choroby wątroby lub encefalopatia - patrz punkt 4.8) lub przedawkowania.

Specjalne ostrzeżenia

Zaburzenia czynności wątroby

Rzadko zgłaszano występowanie znacznego uszkodzenia wątroby, kończącego się niekiedy zgonem. Najbardziej narażone na ryzyko wystąpienia tych zaburzeń są niemowlęta i dzieci poniżej 3 lat życia z ciężką padaczką, otrzymujące kilka leków przeciwpadaczkowych, a szczególnie z padaczką i z uszkodzeniem mózgu, z opóźnionym rozwojem psychomotorycznym i (lub) metaboliczną lub genetyczną chorobą zwyrodnieniową. U dzieci powyżej 3 lat częstość wystąpienia takich zaburzeń zmniejsza się znacząco i progresywnie do wieku.

W większości przypadków zaburzenia czynności wątroby obserwowano w pierwszych 6 miesiącach leczenia, najczęściej między 2 a 12 tygodniem leczenia i zwłaszcza podczas stosowania kilku leków przeciwpadaczkowych.

Objawy

Wczesna diagnoza jest głównie oparta na stwierdzonych objawach klinicznych. Lekarz szczególnie powinien wziąć pod uwagę dwa typy objawów, które mogą wystąpić przed żółtaczką, zwłaszcza u pacjentów w grupie ryzyka:

- niespecyficzne ogólne objawy, zwykle o nagłym początku, takie jak: osłabienie, brak apetytu, senność, czasami z powtarzającymi się wymiotami i bólami brzucha;
- nawrót napadów padaczkowych, chociaż leczenie jest właściwie prowadzone.

Pacjent lub jego rodzina (w przypadku dziecka) powinien być poinformowany, że w razie wystąpienia takich objawów należy niezwłocznie skonsultować się z lekarzem. Oprócz przeprowadzenia badania lekarskiego należy sprawdzić laboratoryjne parametry czynności wątroby.

Rozpoznanie

Przed leczeniem i podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia należy okresowo monitorować czynność wątroby.

Wśród rutynowych testów laboratoryjnych największe znaczenie mają testy, które odnoszą się do syntezy białek, a zwłaszcza PT (czasu protrombinowego). W razie stwierdzenia nieprawidłowego czasu protrombinowego, zwłaszcza jeżeli nieprawidłowe są także wyniki innych testów (znaczące zmniejszenie stężenia fibrynogenu i czynników krzepnięcia, zwiększenie stężenia bilirubiny i zwiększenie aktywności aminotransferaz - patrz: *Środki ostrożności dotyczące stosowania*), lekarz powinien przerwać leczenie kwasem walproinowym (również produktami zawierającymi salicylany, jeżeli są jednocześnie przyjmowane przez pacjenta, ponieważ salicylany mają tę samą drogę przemian metabolicznych).

Zapalenie trzustki

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki ciężkiego zapalenia trzustki, czasami kończące się zgonem. Najbardziej narażone są małe dzieci; ryzyko zmniejsza się wraz z wiekiem. Czynniki ryzyka mogą być: ciężka padaczka, uszkodzenia neurologiczne i stosowanie leków przeciwpadaczkowych. Niewydolność wątroby współistniejąca z zapaleniem trzustki zwiększa ryzyko zgonu.

Myśli i zachowania samobójcze

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

Karbapenemy

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego i karbapenemów.

Pacjenci z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby mitochondrialnej

Kwas walproinowy może wywoływać lub nasilać objawy kliniczne chorób mitochondrialnych wywołanych mutacjami mitochondrialnego DNA, a także genu jądrowego kodującego POLG. W szczególności częściej zgłaszano wywołane stosowaniem kwasu walproinowego - ostrą niewydolność wątroby i zgony związane z zaburzeniami czynności wątroby - u pacjentów z dziedzicznym zespołem neurometabolicznym wywołanym mutacjami genu kodującego mitochondrialną polimerazę γ (POLG), np. z zespołem Alpersa-Huttenlochera.

Występowanie zaburzeń związanych z POLG należy podejrzewać u pacjentów, u których w wywiadzie rodzinnym lub obecnie stwierdzono objawy tych zaburzeń, w tym m.in. niewyjaśnioną encefalopatię, lekooporną padaczkę (ogniskową, miokloniczną), stan padaczkowy, opóźnienia w rozwoju, regresję czynności psychoruchowych, neuropatię aksonalną czuciowo-ruchową, miopatię, ataksję mózdkową, oftalmoplegię lub powikłaną migrenę z aurą w okolicy potylicznej. Badania mutacji POLG należy prowadzić zgodnie z obowiązującą obecnie praktyką kliniczną dotyczącą oceny diagnostycznej tego typu zaburzeń (patrz punkt 4.3).

Nasilone napady drgawkowe

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, niektórzy pacjenci podczas stosowania walproinianów mogą odczuwać, zamiast poprawy, przemijające nasilenie częstości i ciężkości napadów drgawkowych (w tym stan padaczkowy) lub pojawienie się nowych rodzajów napadów drgawkowych. Należy poinformować pacjentów, że w razie nasilenia się napadów drgawkowych powinni niezwłocznie skonsultować się z lekarzem.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia należy wykonywać laboratoryjne testy czynności wątroby, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka (patrz: *Specjalne ostrzeżenia*).

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych może wystąpić izolowane i przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi, zwłaszcza na początku leczenia, bez wystąpienia innych objawów klinicznych. W takim przypadku zaleca się wykonanie bardziej dokładnych testów laboratoryjnych (zwłaszcza czasu protrombinowego) w celu ewentualnego dostosowania dawkowania leku i powtórzenie badań laboratoryjnych.

U dzieci poniżej 3 lat zaleca się stosowanie kwasu walproinowego w monoterapii poprzedzonej oceną jego terapeutycznej korzyści w porównaniu do ryzyka uszkodzenia wątroby lub zapalenia trzustki (patrz: *Specjalne ostrzeżenia*).

Należy unikać jednoczesnego stosowania salicylanów u dzieci poniżej 3 lat z powodu ryzyka toksycznego działania na wątrobę.

Badania laboratoryjne (badanie morfologii krwi z rozmazem, w tym liczba płytek krwi, czas krwawienia i ocena testów krzepnięcia) są zalecane przed rozpoczęciem leczenia, również przed zabiegiem operacyjnym i w przypadku samoistnych krwiaków lub krwawień (patrz punkt 4.8).

U dzieci przed jednoczesnym podaniem salicylanów należy rozważyć ryzyko toksycznego działania na wątrobę (patrz: *Specjalne ostrzeżenia*) i ryzyko wystąpienia krwawienia.

U pacjentów z niewydolnością nerek może dojść do zwiększenia stężenia frakcji wolnej kwasu walproinowego w surowicy i do konieczności zmniejszenia dawki leku.

Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki, dlatego w przypadku ostrych bólów brzucha, również przed zabiegiem chirurgicznym, zaleca się oznaczenie aktywności enzymów trzustkowych. Jeśli wystąpi zapalenie trzustki, leczenie kwasem walproinowym należy przerwać.

Kwasu walproinowego nie zaleca się stosować u pacjentów z niedoborem enzymów w cyklu przemian mocznika. Opisywano u tych pacjentów rzadkie przypadki zwiększonego stężenia amoniaku we krwi i wystąpienie śpiączki.

U dzieci z wywiadem świadczącym o niewyjaśnionych objawach dotyczących przewodu pokarmowego (brak apetytu, wymioty), o epizodach śpiączki, opóźnieniu rozwoju umysłowego lub o przypadkach występowania w rodzinie śmierci noworodków lub dzieci, należy przed rozpoczęciem leczenia kwasem walproinowym wykonać badania metaboliczne, zwłaszcza stężenie amoniaku we krwi na czczo i po posiłku.

Kwas walproinowy w bardzo rzadkich przypadkach może powodować ujawnienie się chorób immunologicznych, dlatego u pacjentów z układowym toczeniem rumieniowatym należy rozważyć korzyści z zastosowania leku w stosunku do ryzyka jego szkodliwego działania.

U pacjentów leczonych kwasem walproinowym może dojść do zwiększenia masy ciała. Przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjenta o możliwości wystąpienia takiego ryzyka i przedsięwziąć odpowiednie środki w celu jego minimalizowania.

Pacjentów z niedoborem palmitoilotransferazy karnitynowej II należy poinformować o zwiększonym ryzyku wystąpienia rabdomiolizy podczas stosowania kwasu walproinowego.

Nie zaleca się picia alkoholu podczas leczenia kwasem walproinowym.

Kwas walproinowy jest wydalany głównie przez nerki, częściowo w formie ciał ketonowych, dlatego u pacjentów chorych na cukrzycę badanie na obecność ciał ketonowych może dawać wynik fałszywie dodatni.

Program zapobiegania ciąży

Kwas walproinowy wykazuje wysoki potencjał teratogeny. U dzieci narażonych na kwas walproinowy w życiu płodowym istnieje duże ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych i zaburzeń neurorozwojowych (patrz punkt 4.6).

Produkt leczniczy Convulex jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:

Leczenie padaczki

- w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia (patrz punkty 4.3 oraz 4.6).
- u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.6).

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej

- w ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.6).
- u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.6).

Warunki programu zapobiegania ciąży:

Lekarz przepisujący musi zapewnić, że

- w każdym przypadku oceniono indywidualne okoliczności, przedyskutowano je z pacjentką, aby zagwarantować jej zaangażowanie, omówiono możliwości terapeutyczne i upewniono się, że pacjentka zrozumiała ryzyko oraz poznała środki potrzebne do minimalizacji tego ryzyka;
- u każdej pacjentki oceniono możliwość zajścia w ciążę;
- pacjentka zrozumiała i potwierdziła znajomość ryzyka wrodzonych wad rozwojowych oraz zaburzeń neurorozwojowych, w tym skalę tych zagrożeń u dzieci narażonych na kwas walproinowy w życiu płodowym;
- pacjentka rozumie potrzebę przeprowadzenia testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia oraz, jeśli istnieje taka potrzeba, również podczas leczenia;
- pacjentka została poinstruowana odnośnie antykoncepcji, a także jest w stanie przestrzegać stosowania skutecznej antykoncepcji (dalsze szczegóły patrz podpunkt o zapobieganiu ciąży w tej ramce ostrzegawczej) bez jej przerywania przez cały czas trwania leczenia kwasem walproinowym;
- pacjentka rozumie potrzebę regularnej (przynajmniej raz w roku) kontroli leczenia u specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej;
- pacjentka rozumie potrzebę konsultacji z lekarzem prowadzącym, gdy tylko poweźmie zamiar zajścia w ciążę, aby w odpowiednim czasie przedyskutować zmianę na alternatywne leczenie przed poczęciem oraz przed przerwaniem antykoncepcji;
- pacjentka rozumie potrzebę niezwłocznej konsultacji z lekarzem prowadzącym w przypadku ciąży;
- pacjentka otrzymała poradnik dla pacjentki;
- pacjentka potwierdziła, że zrozumiała zagrożenia oraz poznała niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem kwasu walproinowego (formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem).

Warunki te dotyczą również kobiet, które obecnie nie są aktywne seksualnie, chyba że lekarz przepisujący uzna, że istnieją istotne powody wskazujące, że nie ma ryzyka ciąży.

Dzieci i młodzież płci żeńskiej

- Lekarze przepisujący muszą zapewnić, aby rodzice/ opiekunowie dziewczynek zrozumieli potrzebę kontaktu ze specjalistą, gdy u dziewczynki stosującej kwas walproinowy wystąpi menstruacja.

- Lekarz przepisujący musi zapewnić, aby rodzice/ opiekunowie dziewczynek, u których wystąpiła menstruacja, uzyskali wyczerpujące informacje o ryzyku wrodzonych wad rozwojowych oraz zaburzeń neurorozwojowych, w tym o skali tych zagrożeń u dzieci narażonych na kwas walproinowy w życiu płodowym.
- U pacjentek, u których wystąpiła menstruacja, lekarz przepisujący musi corocznie oceniać potrzebę dalszej terapii kwasem walproinowym oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Jeśli kwas walproinowy jest jedyną odpowiednią terapią, należy omówić potrzebę stosowania skutecznej antykoncepcji oraz wszystkie inne warunki programu zapobiegania ciąży. Specjalista powinien dołożyć wszelkich starań, aby u dziewczynek przed osiągnięciem dojrzałości zamienić leczenie na alternatywne.

Test ciążowy

Przed rozpoczęciem leczenia kwasem walproinowym należy wykluczyć u pacjentki ciążę. Leczenia kwasem walproinowym nie wolno rozpoczynać u kobiet w wieku rozrodczym bez uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego (osoczowy test ciążowy), potwierdzonego przez pracownika służby zdrowia, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie w czasie ciąży.

Zapobieganie ciąży

Kobiety w wieku rozrodczym, którym przepisano kwas walproinowy, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, bez przerwy przez cały okres leczenia kwasem walproinowym. Pacjentki te muszą otrzymać wyczerpujące informacje na temat zapobiegania ciąży. Jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji, powinny otrzymać poradę antykoncepcyjną. Należy zastosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (najlepiej w formie niezależnej od użytkownika, takiej jak wkładka wewnątrzmaciczna lub implant) lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę barierową. Wybierając metodę antykoncepcji, w każdym przypadku należy przedyskutować z pacjentką indywidualne okoliczności, aby zagwarantować jej zaangażowanie i stosowanie się do wybranych metod. Nawet jeśli pacjentka nie miesiączkuje, musi przestrzegać wszystkich porad dotyczących skutecznej antykoncepcji.

Produkty lecznicze zawierające estrogen

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających estrogen, w tym hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogen, może zmniejszać skuteczność kwasu walproinowego (patrz punkt 4.5). Specjalista przepisujący produkt powinien obserwować odpowiedź kliniczną (kontrola napadów drgawkowych lub monitorowanie nastroju) podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia produktami zawierającymi estrogen.

Natomiast kwas walproinowy nie zmniejsza skuteczności antykoncepcji hormonalnej.

Coroczne kontrole leczenia wykonywane przez specjalistę

Specjalista powinien przynajmniej raz w roku ocenić, czy kwas walproinowy jest najbardziej odpowiednim lekiem dla pacjentki. Specjalista powinien omówić formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem, podczas rozpoczynania leczenia i podczas corocznej kontroli oraz zapewnić, by pacjentka zrozumiała jego treść.

Planowanie ciąży

W przypadku wskazania: padaczka, jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, specjalista doświadczony w leczeniu padaczki, musi ponownie ocenić leczenie kwasem walproinowym oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Należy dołożyć wszelkich starań, aby przed poczęciem i przed przerwaniem antykoncepcji zamienić leczenie na inne odpowiednie (patrz punkt 4.6). Jeśli zmiana leczenia nie jest możliwa, kobieta powinna otrzymać dalsze porady dotyczące ryzyka stosowania kwasu walproinowego dla nienarodzonego dziecka, aby wspierać ją w świadomym podejmowaniu decyzji dotyczących planowania rodziny.

W przypadku wskazania choroba afektywna dwubiegunowa: jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, musi skonsultować się ze specjalistą doświadczonym w leczeniu choroby afektywnej

dwubiegunowej. Leczenie kwasem walproinowym powinno zostać przerwane, a jeśli istnieje taka potrzeba - zmienione na alternatywne przed poczęciem oraz przed przerwaniem stosowania antykoncepcji.

W razie ciąży

Jeśli kobieta stosująca kwas walproinowy zajdzie w ciążę, musi natychmiast udać się do specjalisty, aby ponownie ocenić leczenie kwasem walproinowym oraz rozważyć alternatywne możliwości. Pacjentki w ciąży narażone na kwas walproinowy oraz ich partnerzy powinni zostać skierowani do specjalisty doświadczonego w postępowaniu w przypadku wad wrodzonych po ocenę i poradę dotyczącą narażonej ciąży (patrz punkt 4.6).

Farmaceuta musi upewnić się, że:

- przy każdym wydaniu kwasu walproinowego pacjentka otrzymuje kartę pacjentki, której treść rozumie;
- pacjentki zostały pouczone o nieprzerywaniu leczenia kwasem walproinowym oraz o niezwłocznym kontakcie z lekarzem w razie planowania ciąży lub jej podejrzenia.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc pracownikom służby zdrowia i pacjentkom uniknąć narażenia na kwas walproinowy podczas ciąży, Podmiot Odpowiedzialny dostarczył materiały edukacyjne podkreślające ostrzeżenia i dostarczające wskazówki dotyczące stosowania kwasu walproinowego u kobiet w wieku rozrodczym oraz szczegóły programu zapobiegania ciąży. Wszystkim kobietom w wieku rozrodczym stosującym kwas walproinowy należy zapewnić poradnik dla pacjentki oraz kartę pacjentki. Formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem należy wypełnić w momencie rozpoczęcia leczenia oraz podczas każdej corocznej kontroli leczenia kwasem walproinowym u specjalisty.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ walproinianu na inne leki:

Neuroleptyki, inhibitory MAO, leki przeciwdepresyjne i benzodiazepiny

Kwas walproinowy może wzmacniać działanie neuroleptyków, inhibitorów MAO, leków przeciwdepresyjnych oraz benzodiazepin. W takiej sytuacji dawki leków powinny być modyfikowane w zależności od obrazu klinicznego.

Lit

Kwas walproinowy nie ma wpływu na stężenie litu w surowicy.

Fenobarbital

Kwas walproinowy zwiększa stężenie fenobarbitalu w osoczu z powodu hamowania metabolizmu w wątrobie, co powoduje sedację, zwłaszcza u dzieci. W związku z tym konieczne jest dokładne monitorowanie kliniczne pacjentów stosujących jednocześnie kwas walproinowy i fenobarbital przez pierwsze 15 dni leczenia. Jeśli wystąpią objawy sedacji, należy natychmiast zmniejszyć dawkę fenobarbitalu, a w razie konieczności oznaczyć jego stężenie w osoczu.

Prymidon

Kwas walproinowy stosowany jednocześnie z prymidonem powoduje zwiększenie jego stężenia w osoczu oraz nasilenie działań niepożądanych (sedacja). Zjawisko to ma tendencję do zanikania w czasie długotrwałego stosowania obydwu leków jednocześnie. Konieczna jest obserwacja objawów klinicznych i ewentualna korekta dawkowania prymidonu, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia skojarzonego.

Fenytoina

Pochodne kwasu walproinowego powodują zmniejszenie stężenia całkowitego fenytoiny w osoczu. Ponadto kwas walproinowy zwiększa stężenie wolnej fenytoiny, jest możliwe wystąpienie objawów przedawkowania (kwas walproinowy wypiera fenytoinę z wiązań z białkami i zmniejsza jej metabolizm

w wątrobie). Zalecana jest obserwacja kliniczna. W przypadku oznaczania stężenia fenytoiny w osoczu, należy szczególną uwagę zwrócić na poziom frakcji wolnej.

Karbamazepina

Zgłaszano toksyczne działanie podczas jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego i karbamazepiny, ponieważ kwas walproinowy może nasilać toksyczne działanie karbamazepiny. Zaleca się kliniczną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku skojarzonego leczenia, i dostosowanie dawek leku, jeżeli konieczne.

Lamotrygina

Kwas walproinowy zmniejsza metabolizm lamotryginy i wydłuża jej okres półtrwania niemal dwukrotnie.

To działanie kwasu walproinowego prowadzi do zwiększenia toksyczności lamotryginy. W związku z tym istnieje ryzyko wystąpienia ciężkiej wysypki. Podczas jednoczesnego stosowania lamotryginy i kwasu walproinowego zaleca się obserwację kliniczną pacjenta oraz dostosowanie dawki leków (zmniejszenie dawki lamotryginy).

Zydowudyna

Kwas walproinowy może powodować zwiększenie stężenia zydowudyny w osoczu, co może prowadzić do nasilenia jej toksyczności.

Felbamat

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

Olanzapina

Kwas walproinowy może zmniejszać stężenie olanzapiny w osoczu.

Rufinamid

Kwas walproinowy może prowadzić do zwiększenia stężenia rufinamidu w osoczu. Ten wzrost jest zależny od stężenia kwasu walproinowego. Należy zachować ostrożność, w szczególności u dzieci, gdyż efekt ten jest większy w tej populacji.

Propofol

Kwas walproinowy może prowadzić do zwiększenia stężenia propofolu we krwi. Podczas jednoczesnego stosowania propofolu i kwasu walproinowego należy rozważyć zmniejszenie dawki propofolu.

Nimodypina

Jednoczesne przyjmowanie nimodypiny z kwasem walproinowym może zwiększyć biodostępność nimodypiny o około 50%. Należy rozważyć zmniejszenie dawki nimodypiny w razie znacznego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi.

Wpływ innych leków na walproinian

Leki przeciwpadaczkowe

Leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy (w tym: fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) zmniejszają stężenie kwasu walproinowego w osoczu. W przypadku terapii skojarzonej, dawki powinny być dostosowane do stężenia leków w osoczu.

Felbamat

Jednoczesne stosowanie felbamatu i kwasu walproinowego zmniejsza średni czas eliminacji kwasu walproinowego od 22% do 50% i w konsekwencji zwiększa stężenie kwasu walproinowego we krwi. Zaleca się monitorowanie dawki kwasu walproinowego.

Fenytoina, fenobarbital

Stężenie metabolitów kwasu walproinowego może być zwiększone podczas jednoczesnego stosowania z fenytoiną lub fenobarbitalem. Dlatego pacjenci leczeni tymi dwoma lekami powinni być uważnie obserwowani pod kątem wystąpienia hiperamonemii.

Meflochina

Lek ten przyspiesza metabolizm kwasu walproinowego i obniża próg drgawkowy. W czasie jednoczesnej terapii kwasem walproinowym i meflochiną może dojść do zwiększenia częstości napadów padaczkowych.

Jednoczesne stosowanie kwasu walproinowego z meflochiną jest przeciwwskazane.

Leki silnie wiążące się z białkami krwi

W wypadku jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego i leków silnie wiążących się z białkami krwi (np. kwas acetylosalicylowy) może dochodzić do zwiększenia stężenia wolnego walproinianu w osoczu.

Środki przeciwzakrzepowe zależne od witaminy K

Należy dokładnie monitorować czas protrombinowy w razie jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego i środków przeciwzakrzepowych zależnych od witaminy K.

Cymetydyna, erytromycyna

W wypadku jednoczesnego stosowania z cymetydyną lub erytromycyną, stężenie kwasu walproinowego w osoczu może być zwiększone w wyniku hamowania metabolizmu w wątrobie.

Antybiotyki typu karbapenemu (panipenem, meropenem, imipenem)

Leki te mogą powodować zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego we krwi poniżej stężenia terapeutycznego (od 60% do 100% w ciągu dwóch dni), czasami związane z występowaniem drgawek. W razie konieczności podania tych antybiotyków należy monitorować stężenie kwasu walproinowego we krwi.

Ryfampicyna

Może zmniejszać stężenie kwasu walproinowego we krwi i prowadzić do braku skuteczności klinicznej kwasu walproinowego. W razie jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego z ryfampicyną może być konieczne dostosowanie dawki kwasu walproinowego.

Inhibitory proteazy

Inhibitory proteazy takie jak lopinawir, rytonawir stosowane jednocześnie z kwasem walproinowym, zmniejszają stężenie kwasu walproinowego w osoczu.

Cholestyramina

Cholestyramina, stosowana jednocześnie, może prowadzić do zmniejszenia stężenia kwasu walproinowego w osoczu.

Inne interakcje

Występowanie encefalopatii i (lub) hiperamonemii było związane z jednoczesnym stosowaniem kwasu walproinowego i topiramatu lub acetazolamidu. Pacjenci leczeni jednocześnie tymi dwoma lekami powinni być uważnie obserwowani pod kątem wystąpienia objawów encefalopatii spowodowanej hiperamonemią.

Kwetiapina

Jednoczesne stosowanie kwasu walproinowego i kwetiapiny może zwiększyć ryzyko wystąpienia neutropenii / leukopenii.

Produkty lecznicze zawierające estrogen, w tym hormonalne środki antykoncepcyjne

Estrogeny są induktorami izoform enzymu UDP-glukuronylotransferazy (UGT) uczestniczącego w procesie glukuronidacji kwasu walproinowego. Mogą zwiększać klirens kwasu walproinowego, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia kwasu walproinowego w osoczu i potencjalnie zmniejszyć skuteczność kwasu walproinowego (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć kontrolowanie stężenia kwasu walproinowego w osoczu.

Natomiast kwas walproinowy nie pobudza układu enzymów wątrobowych, a w związku z tym nie wpływa na skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny i progesteron.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Leczenie padaczki

- Walproinian jest przeciwwskazany w czasie ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia.
- Walproinian jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej

- Walproinian jest przeciwwskazany w czasie ciąży.
- Walproinian jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Ciąża

Teratogenność i wpływ na rozwój

Ryzyko narażenia ciąży związane z kwasem walproinowym

Zarówno monoterapia, jak i politerapia kwasem walproinowym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi podczas ciąży są często związane z nieprawidłowościami występującymi u dziecka. Dostępne dane sugerują, że terapia wielolekowa zawierająca kwas walproinowy jest związana z większym ryzykiem wad wrodzonych niż monoterapia kwasem walproinowym.

Wykazano, że kwas walproinowy przenika przez barierę łożyskową zarówno u zwierząt, jak i u ludzi (patrz punkt 5.2).

U zwierząt: działanie teratogenne wykazano u myszy, szczurów i królików (patrz punkt 5.3).

Wady wrodzone

Dane uzyskane z metaanalizy (włączając rejestry i badania kohortowe) wykazały wrodzone wady rozwojowe u 10,73% dzieci kobiet z padaczką, stosujących monoterapię kwasem walproinowym w czasie ciąży (95% przedział ufności: 8,16 -13,29) - oznacza to większe ryzyko ciężkich wad rozwojowych niż dla populacji ogólnej, w której ryzyko to wynosi około 2-3%. Ryzyko jest zależne od dawki, ale nie udało się ustalić dawki progowej, poniżej której ryzyko to nie występuje.

Dostępne dane wskazują na zwiększoną częstość występowania łagodnych i ciężkich wad rozwojowych. Do najczęstszych ich rodzajów należą wady cewy nerwowej, dysmorfizm twarzy, rozszczep wargi i podniebienia, kraniostenoz, wady serca, nerek i układu moczowo-płciowego, wady kończyn (w tym dwustronna aplazja kości promieniowej) i wielorakie nieprawidłowości dotyczący różnych układów organizmu.

Narażenie w życiu płodowym na kwas walproinowy może również powodować upośledzenie słuchu lub głuchotę z powodu wad rozwojowych ucha i (lub) nosa (efekt wtórny) i (lub) bezpośredniego działania toksycznego na słuch. Opisano przypadki zarówno głuchoty jednostronnej, jak i obustronnej lub zaburzeń

słuchu. Nie we wszystkich zgłaszanych przypadkach informowano o efektach tych zaburzeń, tam gdzie je przedstawiono w większości przypadków nie nastąpił powrót do zdrowia.

Zaburzenia rozwojowe

Dane wykazały, że narażenie na kwas walproinowy w życiu płodowym może mieć niepożądane działanie na psychiczny i fizyczny rozwój dziecka. Ryzyko wydaje się zależne od dawki, ale na podstawie dostępnych danych nie można ustalić dawki progowej, poniżej której ryzyko nie występuje. Niepewny jest także dokładny okres ciąży zagrożony tymi skutkami i nie można wykluczyć ryzyka przez cały okres ciąży.

Badania dzieci przedszkolnych, które w okresie życia płodowego były narażone na kwas walproinowy, wykazały u maksymalnie 30-40% z nich opóźnienia we wczesnym okresie rozwoju, takie jak późniejsze rozpoczynanie mówienia i chodzenia, mniejsze zdolności intelektualne, słabe zdolności językowe (mówienie i rozumienie) oraz problemy z pamięcią.

Iloraz inteligencji (IQ, ang. *intelligence quotient*) mierzony u dzieci w wieku szkolnym (6 lat), które w okresie życia płodowego były narażone na kwas walproinowy, był średnio 7-10 punktów mniejszy niż u dzieci narażonych na inne leki przeciwpadaczkowe. Chociaż nie można wykluczyć roli czynników wnikających, istnieją dowody, że u dzieci narażonych na kwas walproinowy ryzyko upośledzenia intelektualnego może być niezależne od IQ matki.

Dane dotyczące długookresowych wyników są ograniczone.

Dostępne dane z badania populacyjnego wskazują, że u dzieci narażonych na kwas walproinowy w życiu płodowym istnieje zwiększone, w stosunku do populacji nienarażonej w badaniu, ryzyko zaburzeń ze spektrum autyzmu (około trzykrotne) oraz autyzmu dziecięcego (około pięciokrotne).

Dostępne dane z innego badania populacyjnego wskazują, że dzieci narażone na kwas walproinowy w życiu płodowym mają zwiększone, w stosunku do populacji nienarażonej w badaniu, ryzyko rozwoju zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD, ang. *attention deficit/hyperactivity disorder*) (około 1,5-krotne).

Dzieci i młodzież płci żeńskiej i kobiety w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.4).

Jeśli kobieta planuje ciążę

W przypadku wskazania: padaczka, jeśli kobieta planuje ciążę, specjalista doświadczony w leczeniu padaczki musi ponownie ocenić leczenie kwasem walproinowym oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Należy dołożyć wszelkich starań, aby przed poczęciem oraz przed przerwaniem antykoncepcji zamienić leczenie na inne odpowiednie (patrz punkt 4.4). Jeśli zmiana leczenia nie jest możliwa, kobieta powinna otrzymać dalsze porady dotyczące ryzyka dla nienarodzonego dziecka związanego z kwasem walproinowym, aby wesprzeć ją w świadomym podejmowaniu decyzji dotyczących planowania rodziny.

W przypadku wskazania: choroba afektywna dwubiegunowa, jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, musi skonsultować się ze specjalistą doświadczonym w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej. Leczenie kwasem walproinowym powinno zostać przerwane, a jeśli istnieje taka potrzeba - zamienione na alternatywne, przed poczęciem oraz przed przerwaniem stosowania antykoncepcji.

Kobiety ciężarne

Kwas walproinowy w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej jest przeciwwskazany w ciąży. Kwas walproinowy w leczeniu padaczki jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Jeśli kobieta stosująca kwas walproinowy zajdzie w ciążę, musi zostać natychmiast skierowana do specjalisty, aby rozważyć alternatywne możliwości leczenia. W czasie ciąży napady toniczno-kloniczne i

stany padaczkowe z niedotlenieniem występujące u matki mogą nieść ze sobą szczególne ryzyko śmierci dla matki i nienarodzonego dziecka.

Jeśli, pomimo znanych zagrożeń wynikających ze stosowania kwasu walproinowego w ciąży i po dokładnym rozważeniu alternatywnego leczenia, w wyjątkowych okolicznościach kobieta w ciąży musi otrzymać kwas walproinowy w leczeniu padaczki, zaleca się aby:

- stosować najmniejszą skuteczną dawkę, a dawkę dobową kwasu walproinowego podzielić na kilka małych dawek przyjmowanych w ciągu całego dnia. Korzystniejsze może być zastosowanie postaci o przedłużonym uwalnianiu, gdyż pozwalają uniknąć wystąpienia wysokich stężeń w osoczu (patrz punkt 4.2).

Wszystkie pacjentki w ciąży stosujące kwas walproinowy oraz ich partnerzy powinni zostać skierowani do specjalisty mającego doświadczenie w postępowaniu w przypadku wad wrodzonych, aby ocenić i uzyskać poradę dotyczącą narażonej ciąży. Należy wdrożyć specjalistyczny monitoring prenatalny, w celu wykrycia ewentualnego wystąpienia wad cewy nerwowej lub innych wad. Suplementacja kwasem foliowym przed ciążą może zmniejszyć ryzyko wad cewy nerwowej, które mogą wystąpić w każdej ciąży. Dostępne dowody nie wskazują jednak, aby zapobiegało to wadom wrodzonym płodu lub wadom rozwojowym związanym z ekspozycją na kwas walproinowy.

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkty lecznicze zawierające estrogen

Produkty lecznicze zawierające estrogen, w tym hormonalne środki antykoncepcyjne, mogą zwiększać klirens kwasu walproinowego, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia kwasu walproinowego w osoczu i zmniejszenia skuteczności kwasu walproinowego (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Ryzyko u noworodka

- Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zespołu krwotocznego u noworodków, których matki przyjmowały kwas walproinowy w czasie ciąży. Zespół krwotoczny jest związany z małopłytkowością, hipofibrynogenią i (lub) ze zmniejszeniem aktywności innych czynników krzepnięcia. Zgłaszano również afibrynogenię, która może być śmiertelna. Jednakże, zespół ten trzeba odróżnić od zmniejszenia aktywności czynników witaminy K indukowanego fenobarbitem oraz induktorami enzymatycznymi. Z tych względów należy oznaczyć u noworodków liczbę płytek krwi, stężenie fibrynogenu w osoczu, wykonać testy krzepnięcia i oznaczyć czynniki krzepnięcia krwi.
- Zgłaszano przypadki hipoglikemii u noworodków, których matki przyjmowały kwas walproinowy w trzecim trymestrze ciąży.
- Zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy u noworodków, których matki przyjmowały kwas walproinowy w czasie ciąży.
- Objawy odstawienia (takie jak, w szczególności, pobudzenie, drażliwość, nadpobudliwość, drżenie, hiperkinezja, zaburzenia napięcia mięśniowego, drżenia, drgawki oraz zaburzenia odżywiania) mogą wystąpić u noworodków, których matki przyjmowały kwas walproinowy w ostatnim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Kwas walproinowy jest wydzielany do mleka matki w zakresie od 1 do 10% stężenia w surowicy. U noworodków/niemowląt karmionych piersią przez leczące się matki wykazano zaburzenia hematologiczne (patrz punkt 4.8).

Należy zdecydować o przerwaniu karmienia piersią lub o przerwaniu/wstrzymaniu leczenia produktem leczniczym Convulex, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla pacjentki.

Płodność

U kobiet stosujących kwas walproinowy zgłaszano brak miesiączki, zespół policystycznych jajników i podwyższony poziom testosteronu (patrz punkt 4.8). Przyjmowanie kwasu walproinowego może również zaburzać płodność u mężczyzn (patrz punkt 4.8). Opisy przypadków wskazują, że zaburzenia płodności są przemijające po zaprzestaniu leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kierowcy i operatorzy maszyn powinni być ostrzeżeni o możliwości wystąpienia senności, zwłaszcza w razie stosowania kilku leków przeciwdrgawkowych lub w wypadku jednoczesnego stosowania innych leków (np. benzodiazepin), które również mogą powodować senność.

4.8 Działania niepożądane

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

Wrodzone wady rozwojowe i zaburzenia rozwojowe (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.6).

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				zespół mielodysplastyczny
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		niedokrwistość, trombocytopenia (patrz punkt 4.4)	leukopenia, pancytopenia	niewydolność szpiku kostnego, w tym aplazja dotycząca krwinek czerwonych, agranulocytoza, niedokrwistość makrocytowa, makrocytemia
Zaburzenia endokrynologiczne			zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIDAH ang. <i>Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH</i>), hiperandrogenizm (nadmierne owłosienie typu męskiego, wirylizm, trądzik, łysienie typu męskiego i (lub) zwiększone	niedoczynność tarczycy (patrz punkt 4.6)

			stężenie androgenu).	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiponatremia, zwiększenie masy ciała ¹		hiperamoniemia ² , otyłość
Zaburzenia psychiczne		stan splątania, halucynacje, agresja, pobudzenie, zaburzenia uwagi		nietypowe zachowanie ³ , nadaktywność psychomotoryczna ³ , zaburzenia uczenia się ³
Zaburzenia układu nerwowego	drżenie	zaburzenia pozapiramidowe, osłupienie (stupor) ⁴ , senność, drgawki ⁴ , zaburzenia pamięci, ból głowy, oczopląs, zawroty głowy	śpiączka ⁴ , encefalopatia ⁴ , letarg ⁴ , przemijające objawy parkinsonizmu, ataksja, parestezje, nasilone napady drgawkowe.	przemijające otępienie, związane z przemijającą atrofią mózgu, zaburzenia poznawcze, diplopia.
Zaburzenia ucha i błędnika		osłabienie słuchu		
Zaburzenia naczyniowe		krwotok (patrz punkt 4.4 oraz 4.6)	zapalenie naczyń	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			wysięk opłucnowy	
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, nieprawidłowości dotyczące dziąseł (głównie hiperplazja dziąseł), zapalenie jamy ustnej, bóle żołądka, biegunka ⁵	zapalenie trzustki, czasami kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.4)		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nadwrażliwość, przemijające i (lub) zależne od dawki leku wypadanie włosów, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia	obrzęk naczynioruchowy, wysypka, nieprawidłowości dotyczące włosów (takie jak nieprawidłowa struktura włosów, zmiany w kolorze włosów, nieprawidłowy wzrost włosów)	martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, zespół ciężkiej nadwrażliwości obejmujący w szczególności wysypkę polekową z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS ang. <i>Drug Rash with Eosinophilia and</i>

				<i>Systemic Symptoms).</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			zmniejszenie gęstości mineralnej kości, osteopenia, osteoporoza oraz złamania ⁶	układowy toczeń rumieniowaty, rabdomioliza (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		nietrzymanie moczu	niewydolność nerek	mimowolne oddawanie moczu, śródmiąższowe zapalenie nerek, przemijający zespół Fanconiego ⁷
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		nieregularne cykle miesiączkowe	brak miesiączki	niepłodność męska, zespół policystycznych jajników
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			hipotermia, obwodowe obrzęki o umiarkowanym nasileniu	
Badania diagnostyczne				zmniejszenie aktywności czynników krzepnięcia (co najmniej jednego), nieprawidłowe wyniki testów krzepnięcia (jak wydłużony czas protrombinowy, wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, wydłużony czas trombinowy, wydłużony INR) (patrz punkt 4.6), niedobór biotyny/ niedobór biotynidazy

¹ Należy sprawdzać, czy nie następuje zwiększenie masy ciała, gdyż jest to jeden z czynników zespołu policystycznych jajników (patrz punkt 4.4).

² Mogą wystąpić przypadki izolowanej i umiarkowanej hiperamonemii (zwiększone stężenie amoniaku we krwi) bez zmian wyników laboratoryjnych testów czynności wątroby, co nie wymaga przerwania leczenia. Zgłaszano również przypadki hiperamonemii z objawami neurologicznymi, co wymaga dodatkowych badań (patrz punkt 4.4).

³ Te działania niepożądane obserwowane są u dzieci i młodzieży.

⁴ Osłupienie (stupor) lub letarg, czasami powodujące przejściową śpiączkę (encefalopatia), zarówno izolowane, jak i skojarzone z nawrotem napadów podczas leczenia kwasem walproinowym, które zmniejszały się po odstawieniu leku lub zmniejszeniu dawki leku. Takie stany najczęściej występują u pacjentów otrzymujących kilka leków przeciwpadaczkowych (zwłaszcza fenobarbital lub topiramat) lub po nagłym zwiększeniu dawki kwasu walproinowego.

⁵ Często występują u niektórych pacjentów na początku leczenia; objawy przemijają zwykle po kilku dniach bez konieczności przerywania leczenia.

⁶ U pacjentów stosujących kwas walproinowy w postaci o przedłużonym uwalnianiu o mocy 300 mg lub 500 mg w długoterminowej terapii. Mechanizm działania kwasu walproinowego w postaci o przedłużonym uwalnianiu o mocy 300 mg lub 500 mg wpływający na metabolizm kostny nie został ustalony.

⁷ Mechanizm powstania tego zaburzenia nie jest znany.

Dzieci i młodzież

Profil bezpieczeństwa stosowania walproinianu u dzieci i młodzieży jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa u dorosłych, ale niektóre działania niepożądane są cięższe lub są obserwowane głównie u dzieci i młodzieży. Istnieje szczególne ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby u niemowląt i małych dzieci, zwłaszcza w wieku poniżej 3 lat. Małe dzieci są również szczególnie narażone na zapalenie trzustki. Ryzyka te zmniejszają się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4). Zaburzenia psychiczne, takie jak agresja, pobudzenie, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe zachowanie, nadpobudliwość psychoruchowa i zaburzenia uczenia się są głównie obserwowane u dzieci i młodzieży.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Kliniczne objawy ciężkiego przedawkowania to: śpiączka, zmniejszenie napięcia mięśniowego, hiporefleksja, zwężenie źrenic i zaburzenia oddychania; może również wystąpić kwasica metaboliczna, hipotensja i zapaść krążeniowa/wstrząs krążeniowy.

Rokowanie w zatruciu pochodnymi kwasu walproinowego jest z reguły korzystne, choć po szczególnie ciężkich zatruciach opisywano zgony.

Pojawiać się mogą również inne objawy, opisywano m.in. napady drgawkowe w przypadku bardzo dużych stężeń leku w osoczu.

Opisywano przypadki zwiększenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego związanego z obrzękiem mózgu. Obecność sodu w postaciach farmaceutycznych walproinianu może prowadzić do hipernatremii w wypadku przedawkowania produktu leczniczego.

Leczenie szpitalne w razie zatrucia powinno obejmować: płukanie żołądka (do 10-12 godzin od zażycia leku), stałe nadzorowanie czynności układu krążenia i oddychania. W najcięższych przypadkach konieczna może się okazać hemodializa lub hemoperfuzja. W pojedynczych przypadkach skuteczne było zastosowanie naloksonu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe, pochodne kwasów tłuszczowych

Kod ATC: N03A G01

Kwas walproinowy jest substancją przeciwdrgawkową.

Najbardziej prawdopodobnym działaniem walproinianu jest działanie hamujące kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), poprzez działanie na dalszą syntezę lub dalszy metabolizm GABA. Poprzez aktywację dekarboksylazy kwasu glutaminowego i hamowanie GABA-transaminazy dochodzi do

znacznego zwiększenia stężenia GABA w pęcherzykach synaptycznych i szczelinie międzysynaptycznej. Jako neuroprzebieg hamujący, GABA hamuje wyładowania pre i postsynaptyczne i zapobiega w ten sposób rozszerzaniu się czynności drgawkowej. Działanie psychotropowe walproinianu przejawia się poprawą koordynacji wzrokowo-ruchowej i zdolności koncentracji. Dobrą skuteczność i szybkie działanie walproinianu w leczeniu epizodów maniakalnych u pacjentów z zaburzeniami maniakalno-depresyjnymi (dwubiegunowymi) wykazano u wielu pacjentów w czasie badań kontrolowanych z użyciem placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Kapsułki uwalniają substancję aktywną w jelicie cienkim, skąd jest ona wchłaniana. Całkowita biodostępność wynosi prawie 100%. Maksymalne stężenia w surowicy osiągnęte są po około 2 do 3 godzinach od podania. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na ilość wchłanianej substancji. W zależności od przerw między dawkami, stężenia w surowicy w stanie stacjonarnym osiągnęte są w ciągu 2 do 4 dni. Stężenie produktu w surowicy niezbędne do uzyskania skuteczności terapeutycznej w szerokim zakresie wynosi od 40 do 100 mg/l (278–694 $\mu\text{mol/l}$) u pacjentów z padaczką i między 50 a 125 mg/l (300–750 $\mu\text{mol/l}$) u niektórych pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi. Obserwowana jest duża różnorodność osobnicza w stężeniu kwasu walproinowego w surowicy.

Dystrybucja:

Kwas walproinowy wiąże się z białkami osocza w 80-95%. Przy stężeniu w osoczu wynoszącym 100 mg/l, zwiększają się wolne frakcje kwasu walproinowego. Objętość dystrybucji ogranicza się głównie do krwi. Kwas walproinowy przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i do mózgu. Kwas walproinowy przechodzi barierę łożyska i przenika do mleka ludzkiego (1–10% całkowitego stężenia w surowicy).

Metabolizm:

Kwas walproinowy jest metabolizowany w wątrobie (głównie ulega glukuronizacji). Kwas walproinowy hamuje enzymy cytochrom P450.

Wydalenie:

Kwas walproinowy wydalanany jest głównie z moczem jako kwas glikuronowy. Okres półtrwania wynosi 10 do 15 godzin i jest znacząco zmniejszony u dzieci – 6 do 10 godzin.

Specjalne grupy pacjentów:

Pacjenci w podeszłym wieku: Farmakokinetyka kwasu walproinowego może być zmieniona u pacjentów w podeszłym wieku z powodu zwiększenia objętości dystrybucji i zmniejszenia wiązania z białkami, co może powodować zwiększenie stężenia wolnego produktu.

Pacjenci z niewydolnością nerek: Farmakokinetyka kwasu walproinowego może być zmieniona u pacjentów z niewydolnością nerek z powodu zmniejszenia wiązania z białkami, co może powodować zwiększenie stężenia wolnej postaci produktu w osoczu.

Pacjenci z niewydolnością wątroby: Okres półtrwania u pacjentów z marskością wątroby oraz u pacjentów po przebytej ostrej niewydolności wątroby był znacząco wydłużony w porównaniu z grupą kontrolną, wskazując na zaburzenie klirensu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

U dzieci i młodzieży w wieku powyżej 10 lat klirens walproinianu jest podobny do klirensu u osób dorosłych. U dzieci i młodzieży w wieku poniżej 10 lat klirens ogólnoustrojowy walproinianu zmienia się wraz z wiekiem. U noworodków i niemowląt do 2 miesiąca życia klirens walproinianu jest zmniejszony w porównaniu z tym u osób dorosłych i jest najmniejszy bezpośrednio po urodzeniu. W przeglądzie literatury naukowej wykazano znaczną zmienność okresu półtrwania walproinianu u niemowląt, w wieku poniżej dwóch miesięcy, w zakresie od 1 do 67 godzin. U dzieci w wieku od 2 do 10 lat klirens walproinianu jest o 50% większy niż u osób dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania dotyczące toksyczności kwasu walproinowego wykazują redukcję spermatogenezy i atrofię jąder u szczurów i psów. Testy genotoksyczności nie wykazały potencjału mutagennego. W badaniach dotyczących działania rakotwórczego, wykazano zwiększenie liczby przypadków podskórnych włóknomięsaków u samców szczurów. Znaczenie tych badań dla ludzi nie jest znane. Kwas walproinowy wykazał działanie teratogenne u zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karion 83

Glicerol 85%

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Kwas solny 25%

Otoczka:

kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) dyspersja 30%

cytrynian trietylu

makrogol 6000

glicerolu monostearynian 44-55 Typ II

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające 30 lub 100 kapsułek w blistrach PVC/PVDC/Aluminium lub PVC/Aluminium

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH

Schloßplatz 1

A-8502 Lannach

Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Convulex 150, 150 mg, kapsułki - R/2443
Convulex 300, 300 mg, kapsułki - R/2444
Convulex, 500 mg, kapsułki - R/0238

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

Convulex 150, 150 mg, kapsułki
Convulex 300, 300 mg, kapsułki
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.06.1999
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.03.2015

Convulex, 500 mg, kapsułki
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08.03.1999
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.03.2015

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

15.02.2024