

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, 50 mg/mL, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 mL syropu zawiera 50 mg sodu walproinianu (*Natrii valproas*), otrzymanego z kwasu walproinowego i sodu wodorotlenku.

Produkt zawiera metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop.

Roztwór bezbarwny do lekko żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli i dzieci:

W monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi:

- w leczeniu napadów padaczkowych uogólnionych: napady kloniczne, toniczne, napady toniczno-kloniczne, napady nieświadomości, napady miokloniczne i atoniczne;
- w leczeniu napadów częściowych: napady częściowe, które są lub nie są wtórnie uogólnione.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Convulex syrop przeznaczony jest szczególnie do stosowania u dzieci z uwagi na dobry smak, co ułatwia podawanie.

Produkt leczniczy Convulex syrop zawiera substytut cukru maltitol ciekły i dlatego nie powoduje próchnicy.

Produkt leczniczy Convulex syrop jest przeznaczony do stosowania doustnego i powinien być podawany w trakcie lub po posiłku. W celu odpowiedniego dawkowania do opakowania dołączone jest urządzenie dozujące z podziałką i tłokiem.

Zazwyczaj dawka dobową powinna być podzielona na kilka dawek. Podczas monoterapii z zastosowaniem walproinianu sodu, całkowita dawka dobową może być również podawana w dawce jednorazowej wieczorem (aż do dawki 15 mg/kg mc. na dobę).

Dawka dobową zależy od wieku i masy ciała pacjenta. Optymalna dawka zależy od kontroli nad napadami, a rutynowe pomiary stężenia produktu w surowicy są zbędne. Jednak metoda pomiaru jest dostępna i może okazać się pomocna w przypadku słabej kontroli nad napadami lub nasilenia się działań niepożądanych (patrz punkt 5.2).

Monoterapia

Dzieci:

Dawka początkowa wynosi 10-20 mg/kg mc. na dobę i zwiększana jest stopniowo o 5-10 mg/kg mc. w odstępach 3-7 dniowych, aż do uzyskania kontroli nad napadami. Następuje to zwykle, gdy dawka znajduje się w przedziale 20-30 mg/kg mc. na dobę (patrz również w tabeli dawkowania). Jeśli kontrola nad napadami nie zostanie osiągnięta z powyższym dawkowaniem, dawka może być zwiększona do 35 mg/kg mc. na dobę. W indywidualnych przypadkach można rozpatrywać dawki większe niż 40 mg/kg mc. na dobę.

U dzieci wymagających podawania dawek wyższych niż 40 mg/kg mc. na dobę, należy przeprowadzać regularne pomiary parametrów chemicznych i hematologicznych.

Dzieci o masie ciała powyżej 20 kg: Zalecana dawka początkowa wynosi zazwyczaj 300 mg na dobę.

*Dla walproinianu sodu zalecane są poniższe dawki dobowe
(tabela orientacyjna)*

Wiek	Masa ciała (kg)	Średnia dawka	
		mg/dobę	mL/dobę
3 – 6 miesięcy	≈ 5,5 – 7,5	150	3 mL
6 – 12 miesięcy	≈ 7,5 – 10	150-300	3-6 mL
1 – 3 lata	≈ 10 – 15	300-450	6-9 mL
3 – 6 lat	≈ 15 – 20	450-600	9-12 mL
7 – 11 lat	≈ 20 - 40	600-1200	12-24 mL

Pacjenci z niewydolnością nerek i (lub) zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością nerek może być konieczne zmniejszenia dawki leku, a u pacjentów poddawanych hemodializie - zwiększenie dawki. Walproinian podlega hemodializie (patrz punkt 4.9). Dawkowanie należy zmodyfikować na podstawie obserwacji klinicznej pacjenta (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie powinno być dostosowane do obrazu klinicznego, ponieważ monitorowanie stężenia w osoczu bywa mylące (patrz punkt 5.2).

Leczenie skojarzone

Jeżeli w momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Convulex syrop, pacjent przyjmuje już inny lek przeciwdrgawkowy, należy odstawić go powoli. Zatem rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Convulex syrop powinno następować stopniowo, a dawka celowa powinna zostać osiągnięta po około dwóch tygodniach. Jeśli produkt leczniczy Convulex syrop stosowany jest z produktem przeciwdrgawkowym, który powoduje zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (np. fenytoina, fenobarbital, karbamazepina), może być konieczne zwiększenie dawki o 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.

Dzieci i młodzież płci żeńskiej, kobiety w wieku rozrodczym

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

Walproinian jest przepisywany i wydawany zgodnie z warunkami programu zapobiegania ciąży podczas stosowania walproinianu (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Podczas regularnych kontroli lekarskich należy każdorazowo starannie rozważyć korzyści i ryzyko prowadzonej terapii.

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).

Mężczyźni

Zaleca się, aby stosowanie produktu leczniczego Convulex było rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w leczeniu padaczki (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Convulex jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na sodu walproinian lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu leczniczego wymienioną w punkcie 6.1.
- Ostre i przewlekłe zapalenie wątroby.
- U pacjentów z przebytym 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).
- U pacjentów z niewyrównanym pierwotnym układowym niedoborem karnityny (patrz punkt 4.4 Pacjenci z ryzykiem hipokarnitynemi).
- 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).

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 walproinianu, 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

Ciężkie uszkodzenie wątroby

Zgłaszano przypadki ciężkiego 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) wrodzonymi zaburzeniami metabolicznymi, w tym zaburzeniami mitochondrialnymi, takimi jak niedobór karnityny, zaburzenia cyklu mocznikowego, mutacje POLG (patrz punkty 4.3 i 4.4) 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. W przypadku zmian w jednocześnie stosowanych produktach leczniczych, które mają wpływ na wątrobę (zwiększenie lub dodanie dawki), w razie potrzeby, należy wznowić monitorowanie czynności wątroby (patrz także punkt 4.5 Ryzyko uszkodzenia wątroby podczas jednoczesnego stosowania salicylanów, innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak kanabidiol).

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 walproinianem sodu (również produktami zawierającymi salicylany, jeżeli są jednocześnie przyjmowane przez pacjenta, ponieważ salicylany mają tę samą drogę przemian metabolicznych).

Zapalenie trzustki

Bardzo rzadko zgłaszano przypadki ciężkiego zapalenia trzustki, czasami 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. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości, że zwiększone ryzyko występuje także podczas stosowania walproinianu sodu. W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

Karbapenemy

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania walproinianu i karbapenemów (patrz punkt 4.5).

Pacjenci z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby mitochondrialnej

Walproinian może wywoływać lub nasilać objawy kliniczne chorób mitochondrialnych wywołanych mutacjami mitochondrialnego DNA, a także genu jądrowego kodującego POLG. W szczególności częściej zgłaszano wywołane stosowaniem walproinianu - ostrą niewydolność wątroby i zgony związane z zaburzeniami czynności wątroby - u pacjentów z dziedzicznym zespołem neurometabolicznym wywołanym mutacjami genu kodującego mitochondrialną polimerazę γ (POLG), np. z zespołem Alpersa-Huttenlochera. Występowanie zaburzeń związanych z POLG należy podejrzewać u pacjentów, u których w wywiadzie rodzinnym lub obecnie stwierdzono objawy tych zaburzeń, w tym m.in. niewyjaśnioną encefalopatię, lekooporną padaczkę (ogniskową, miokloniczną), stan padaczkowy, opóźnienia w rozwoju, regresję czynności psychoruchowych, neuropatię 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).

Zaburzenia cyklu mocznikowego i ryzyko hiperamonemii

W przypadku podejrzenia niedoboru enzymatycznego cyklu mocznikowego, przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać badania metaboliczne ze względu na ryzyko wystąpienia hiperamonemii podczas stosowania walproinianu (patrz punkty 4.3 i 4.4 Pacjenci z ryzykiem hipokarnitynemii i Ciężkie uszkodzenie wątroby).

Pacjenci z ryzykiem hipokarnitynemii

Podawanie walproinianu może spowodować wystąpienie lub nasilenie hipokarnitynemii, która może powodować hiperamonemię (która może prowadzić do encefalopatii hiperamonemicznej). Inne objawy, takie jak toksyczny wpływ na wątrobę, hipoglikemię hipoketotyczną, miopatię, w tym kardiomiopatię, rabdomiolizę, zespół Fanconiego, obserwowano głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka hipokarnitynemii lub u pacjentów z wcześniej występującą hipokarnitynemią. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów hipokarnitynemii, w trakcie leczenia walproinianem, to: pacjenci z zaburzeniami metabolicznymi, w tym z zaburzeniami metabolicznymi związanymi z karnityną (patrz punkt 4.4 Pacjenci z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby mitochondrialnej oraz Zaburzenia cyklu mocznikowego i ryzyko hiperamonemii), pacjenci z zaburzoną metabolizacją karnityny, pacjenci w wieku poniżej 10 lat, pacjenci stosujący jednocześnie leki skoniugowane z piwalanem lub inne leki przeciwpadaczkowe.

Pacjentów należy ostrzec, aby natychmiast zgłaszali wszelkie objawy hiperamonemii, takie jak ataksja, zaburzenia świadomości, wymioty. Należy rozważyć suplementację karnityny w przypadku zaobserwowania objawów hipokarnitynemii.

Pacjenci z pierwotnym układowym niedoborem karnityny i wyrównaną hipokarnitynemią mogą być leczeni walproinianem tylko wtedy, jeżeli korzyści z leczenia walproinianem u tych pacjentów przewyższają ryzyko oraz nie ma alternatywnej terapii. U tych pacjentów należy wdrożyć monitorowanie karnityny.

Pacjentów ze współistniejącym niedoborem palmitoilotransferazy karnitynowej (CPT) typu II należy ostrzec przed większym ryzykiem wystąpienia rabdomiolizy w trakcie stosowania walproinianu.

U tych pacjentów należy rozważyć suplementację karnityny.

Patrz także punkty 4.5, 4.8 i 4.9.

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.

Ciężkie skórne działania niepożądane i obrzęk naczynioruchowy

W związku z leczeniem walproinianem notowano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR, ang. severe cutaneous adverse reactions), takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), rumień wielopostaciowy i obrzęk naczynioruchowy. Pacjentów należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych ciężkich objawów skórnych i uważnie ich kontrolować. W razie zaobserwowania objawów SCAR lub obrzęku naczynioruchowego konieczna jest natychmiastowa ocena stanu pacjenta, a jeśli potwierdzi się rozpoznanie SCAR lub obrzęk naczynioruchowy, leczenie należy konieczności przerwać.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia należy wykonywać laboratoryjne testy czynnościowe 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 walproinianu sodu w monoterapii poprzedzonej oceną jego terapeutycznej korzyści w porównaniu do ryzyka uszkodzenia wątroby lub zapalenia trzustki (patrz punkt 4.4 *Zaburzenia czynności wątroby* i także punkt 4.5).

Należy unikać jednoczesnego stosowania salicylanów u dzieci poniżej 3 lat z powodu ryzyka toksycznego działania na wątrobę (patrz także punkt. 4.5)

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 występowanie zapalenia trzustki, dlatego w przypadku ostrych bólów brzucha, również przed zabiegiem chirurgicznym, zaleca się oznaczenie aktywności enzymów trzustkowych. Jeśli wystąpi zapalenie trzustki, leczenie walproinianem sodu należy przerwać.

Nie zaleca się stosowania walproinianu sodu u pacjentów z niedoborem enzymów w cyklu przemian mocznika. Opisywano u tych pacjentów rzadkie przypadki zwiększonego stężenia amoniaku we krwi i wystąpienie śpiączki.

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

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

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

Pacjentów z niedoborem palmitoilotransferazy karnitynowej II należy poinformować o zwiększonym ryzyku rabdomiolizy podczas stosowania walproinianu.

Nie zaleca się picia alkoholu podczas leczenia walproinianem.

Sodu walproinian 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.

Informacje dla pacjentów z cukrzycą:

Produkt leczniczy Convulex zawiera sztuczne substancje słodzące i dlatego może być stosowany u pacjentów z cukrzycą. Jednak należy brać pod uwagę zawartość węglowodanów – 0,05 BU (jednostek diabetycznych) na 1 mL syropu.

Program zapobiegania ciąży

Walproinian wykazuje wysoki potencjał teratogeny. U dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym istnieje duże ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych i zaburzeń neurorozwojowych (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).

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 rozumiała ryzyko oraz poznała środki potrzebne do minimalizacji tego ryzyka;
- u każdej pacjentki oceniono możliwość zajścia w ciążę;
- pacjentka rozumiała i potwierdziła znajomość ryzyka wrodzonych wad rozwojowych oraz zaburzeń neurorozwojowych, w tym skalę tych zagrożeń u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym;
- pacjentka rozumie potrzebę przeprowadzenia testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia oraz, jeśli istnieje taka potrzeba, również podczas leczenia;
- pacjentka została poinstruowana odnośnie antykoncepcji, a także jest w stanie przestrzegać stosowania skutecznej antykoncepcji (dalsze szczegóły patrz podpunkt o zapobieganiu ciąży w tej ramce ostrzegawczej) bez jej przerywania przez cały czas trwania leczenia walproinianem;
- pacjentka rozumie potrzebę regularnej (przynajmniej raz w roku) kontroli leczenia u specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki;
- 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 przerywaniem antykoncepcji;
- pacjentka rozumie potrzebę niezwłocznej konsultacji z lekarzem prowadzącym w przypadku ciąży;
- pacjentka otrzymała poradnik dla pacjentki;
- pacjentka potwierdziła, że zrozumiała zagrożenia oraz poznała niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem walproinianu (formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem).

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

Dziewczęta

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

Test ciążowy

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

Zapobieganie ciąży

Kobiety w wieku rozrodczym, którym przepisano walproinian, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, bez przerwy przez cały okres leczenia walproinianem. Pacjentki te muszą otrzymać wyczerpujące informacje na temat zapobiegania ciąży. Jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji, powinny otrzymać poradę antykoncepcyjną. Należy zastosować przynajmniej jedną skuteczną metodę

antykoncepcji (najlepiej w formie niezależnej od użytkownika, takiej jak wkładka wewnątrzmaciczna lub implant) lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę barierową. Wybierając metodę antykoncepcji, w każdym przypadku należy przedyskutować z pacjentką indywidualne okoliczności, aby zagwarantować jej zaangażowanie i stosowanie się do wybranych metod. Nawet jeśli pacjentka nie miesiączkuje, musi przestrzegać wszystkich porad dotyczących skutecznej antykoncepcji.

Produkty lecznicze zawierające estrogen

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

Natomiast walproinian nie zmniejsza skuteczności antykoncepcji hormonalnej.

Coroczne kontrole leczenia wykonywane przez specjalistę

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

Planowanie ciąży

Jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, specjalista doświadczony w leczeniu padaczki, musi ponownie ocenić leczenie walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Należy dołożyć wszelkich starań, aby przed poczęciem i przed przerywaniem antykoncepcji zamienić leczenie na inne odpowiednie (patrz punkt 4.6). Jeśli zmiana leczenia nie jest możliwa, kobieta powinna otrzymać dalsze porady dotyczące ryzyka stosowania walproinianu dla nienarodzonego dziecka, aby wspierać ją w świadomym podejmowaniu decyzji.

W razie zajścia w ciążę

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

Farmaceuta musi upewnić się, że:

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

Materiały edukacyjne

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

Stosowanie u pacjentów płci męskiej

Retrospektywne badanie obserwacyjne wskazuje na zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych (NDD, ang. *neurodevelopmental disorders*) u dzieci, których ojcowie byli leczeni walproinianem w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem dziecka, w porównaniu z dziećmi poczętymi przez mężczyzn leczonych lamotryginą lub lewetyracetamem (patrz punkt 4.6).

W ramach środków ostrożności lekarze przepisujący produkt leczniczy powinni poinformować leczonych mężczyzn o tym możliwym ryzyku (patrz punkt 4.6) i omówić potrzebę rozważenia skutecznej antykoncepcji, również dla partnerki, podczas stosowania walproinianu i przez co najmniej 3 miesiące po zaprzestaniu leczenia. Pacjenci płci męskiej nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu.

Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien regularnie kontrolować mężczyzn leczonych walproinianem, aby ocenić, czy walproinian pozostaje najodpowiedniejszą metodą leczenia dla danego pacjenta.

U pacjentów płci męskiej planujących poczęcie dziecka należy rozważyć i omówić z pacjentem odpowiednie alternatywne możliwości leczenia. Należy ocenić indywidualną sytuację każdego pacjenta. Zaleca się, aby w razie konieczności zasięgnąć porady specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki.

Dostępne są materiały edukacyjne dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów płci męskiej. Pacjentom płci męskiej stosującym walproinian należy przekazać poradnik dla pacjenta.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ walproinianu na inne leki

Neuroleptyki, inhibitory MAO, leki przeciwdepresyjne i benzodiazepiny

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

Lit

Walproinian nie ma wpływu na stężenie litu w surowicy.

Fenobarbital

Walproinian 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 walproinian 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

Walproinian 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 całkowitego stężenia fenytoiny w osoczu. Ponadto, walproinian zwiększa stężenie wolnej fenytoiny i jest możliwe wystąpienie objawów jej 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 walproinianu sodu i karbamazepiny, ponieważ walproinian może nasilać toksyczne działanie karbamazepiny. Zaleca się kliniczną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku skojarzonego leczenia i dostosowanie dawek leku, jeżeli konieczne.

Lamotrygina

Walproinian sodu zmniejsza metabolizm lamotryginy i wydłuża jej okres półtrwania niemal dwukrotnie. To działanie walproinianu sodu 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

Walproinian 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.

Klozapina

Jednoczesne leczenie walproinianem i klozapiną może zwiększać ryzyko neutropenii i zapalenia mięśnia sercowego wywołanego przez klozapinę. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie walproinianu i klozapiny, niezbędne jest uważne kontrolowanie, czy u pacjenta nie występuje któryś z tych zdarzeń.

Wpływ innych leków na walproinian

Leki przeciwpadaczkowe

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

Felbamat

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

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 walproinianem i meflochiną może dojść do zwiększenia częstości napadów padaczkowych. Jednoczesne stosowanie walproinianu z meflochiną jest przeciwwskazane.

Leki silnie wiążące się z białkami krwi

W wypadku jednoczesnego stosowania walproinianu 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 walproinianu i środków przeciwzakrzepowych zależnych od witaminy K.

Cymetydyna, erytromycyna

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

Antybiotyki typu karbapenemu

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 (patrz punkt 4.4).

Ryfampicyna

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

Inhibitory proteazy

Inhibitory proteazy takie jak lopinawir, rytonawir stosowane jednocześnie z walproinianem, zmniejszają stężenie walproinianu w osoczu.

Cholestyramina

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

Metamizol

Jednoczesne stosowanie metamizolu może powodować zmniejszenie stężenia walproinianu w osoczu, co może potencjalnie zmniejszyć skuteczność kliniczną walproinianu. Lekarz przepisujący lek powinien obserwować odpowiedź kliniczną (kontrola napadów drgawkowych lub samopoczucia) i w razie konieczności rozważyć monitorowanie stężenia walproinianu w osoczu.

Metotreksat

W niektórych przypadkach opisywano znaczące zmniejszenie stężenia walproinianu w osoczu po podaniu metotreksatu, z wystąpieniem drgawek. Lekarz przepisujący lek powinien obserwować odpowiedź kliniczną (kontrola napadów drgawkowych lub kontrola nastroju) i w razie konieczności rozważyć monitorowanie stężenia walproinianu w osoczu.

Inne interakcje

Ryzyko uszkodzenia wątroby

Należy unikać jednoczesnego stosowania salicylanów u dzieci poniżej 3 lat z powodu ryzyka toksycznego działania na wątrobę (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie walproinianu i kilku leków przeciwpadaczkowych zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby, zwłaszcza u małych dzieci (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne stosowanie kanabidiolu zwiększa aktywność aminotransferaz. W badaniach klinicznych u pacjentów w każdym wieku jednocześnie stosujących kanabidiol w dawkach od 10 do 25 mg/kg mc. oraz walproinian u 19% pacjentów odnotowano ponad 3-krotny wzrost aktywności ALAT w stosunku do górnej granicy normy. Należy wprowadzić odpowiednie monitorowanie czynności wątroby w przypadku jednoczesnego stosowania walproinianu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym, takich jak kanabidiol i należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w przypadku istotnych nieprawidłowości parametrów wątrobowych (patrz punkt 4.4).

Leki skoniugowane z piwalanem

Należy unikać jednoczesnego podawania walproinianu i leków skoniugowanych z piwalanem (takich jak cefditoren piwoksylu, adefowir dipiwoksylu, piwmecylinam i piwampicylina) ze względu na zwiększone ryzyko niedoboru karnityny (patrz punkt 4.4 Pacjenci z ryzykiem hipokarnitynemii). Pacjentów, u których nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych hipokarnitynemii.

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

Kwetiapina

Jednoczesne stosowanie walproinianu 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 walproinianu. Mogą zwiększać klirens walproinianu, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia walproinianu w osoczu i potencjalnie zmniejszyć skuteczność walproinianu (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć kontrolowanie stężenia walproinianu w osoczu.

Natomiast walproinian 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

Ciąża i kobiety w wieku rozrodczym

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).

Teratogenność i wpływ na rozwój po narażeniu w życiu płodowym

Ryzyko narażenia ciąży związane z walproinianem

U pacjentek zarówno monoterapią, jak i terapią złożoną walproinianem z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, podczas ciąży są często związane z nieprawidłowościami występującymi u dziecka. Dostępne dane wskazują na zwiększone ryzyko ciężkich wad wrodzonych i zaburzeń neurorozwojowych zarówno w monoterapii, jak i terapii wielolekowej zawierającej walproinian w stosunku do populacji nienarażonej na walproinian.

Wykazano, że walproinian przenika przez barierę łożyska 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 po narażeniu w życiu płodowym

Metaanaliza (włączając rejestry i badania kohortowe) wykazała ciężkie wrodzone wady rozwojowe u około 11% dzieci kobiet z padaczką, stosujących monoterapię walproinianem w czasie ciąży - oznacza to większe ryzyko ciężkich wad rozwojowych niż w populacji ogólnej (około 2-3%). U dzieci narażonych w okresie życia płodowego na wielolekową terapię przeciwpadaczkową zawierającą walproinian ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych jest większe niż u dzieci narażonych na wielolekową terapię przeciwpadaczkową niezawierającą walproinianu. Ryzyko jest zależne od dawki w monoterapii walproinianem, a dostępne dane wskazują, że ryzyko jest także zależne od dawki w terapii wielolekowej zawierającej walproinian. Nie udało się jednak 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, kranioostenoz, wady serca, nerek i układu moczowo-płciowego, wady kończyn (w tym dwustronna aplazja kości promieniowej) i wielorakie nieprawidłowości dotyczące różnych układów organizmu.

Narażenie w życiu płodowym na działanie walproinianu może również powodować osłabienie 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 skutkach tych zaburzeń. Tam gdzie je przedstawiono w większości przypadków nie nastąpił powrót do zdrowia. Narażenie w życiu płodowym na działanie walproinianu może powodować wady rozwojowe oka [w tym szczelina oka (colobomy), małowoczo], występujące razem z innymi wadami wrodzonymi. Wymienione wady rozwojowe oka mogą wpływać na widzenie.

Zaburzenia neurorozwojowe po narażeniu w życiu płodowym

Dane wykazały, że narażenie na walproinian w życiu płodowym może mieć niepożądane działanie na psychiczny i fizyczny rozwój dziecka. Ryzyko zaburzeń neurorozwojowych (w tym autyzmu) wydaje się zależne od dawki, gdy walproinian jest stosowany w monoterapii, ale na podstawie dostępnych danych nie można ustalić dawki progowej, poniżej której ryzyko nie występuje. W przypadku stosowania walproinianu w czasie ciąży w terapii wielolekowej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, ryzyko zaburzeń neurorozwojowych u potomstwa było również istotnie zwiększone w porównaniu z dziećmi z populacji ogólnej lub urodzonymi przez matki z nieleczoną padaczką. Niepewny jest także dokładny ciążowy okres zagrożenia tymi skutkami i nie można wykluczyć ryzyka przez cały okres ciąży.

Badania dzieci przedszkolnych, które w okresie życia płodowego były narażone na walproinian stosowany w monoterapii, 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 walproinian, 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 walproinian ryzyko upośledzenia intelektualnego może być niezależne od IQ matki.

Dane dotyczące długoterminowych wyników są ograniczone.

Dostępne dane z badania populacyjnego wskazują, że u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym istnieje zwiększone, w stosunku do populacji nienarażonej w badaniu, ryzyko zaburzeń ze spektrum autyzmu (około 3-krotne) oraz autyzmu dziecięcego (około 5-krotne).

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

Dziewczęta i kobiety w wieku rozrodczym (patrz powyżej oraz punkt 4.4)

Jeśli kobieta planuje ciążę

Jeśli kobieta planuje ciążę, specjalista doświadczony w leczeniu padaczki musi ponownie ocenić leczenie walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Należy dążyć do 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, związanego z walproinianem, dla nienarodzonego dziecka, aby wesprzeć ją w świadomym podejmowaniu decyzji dotyczących planowania rodziny.

Kobiety ciężarne

Walproinian w leczeniu padaczki jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Jeśli kobieta stosująca walproinian zajdzie w ciążę, musi zostać natychmiast skierowana do specjalisty, aby rozważyć alternatywne możliwości leczenia. W czasie ciąży, toniczno-kloniczne napady padaczkowe matki i stany padaczkowe z niedotlenieniem mogą nieść ze sobą szczególne ryzyko śmierci dla matki i nienarodzonego dziecka.

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

- stosować najmniejszą skuteczną dawkę, a dawkę dobową walproinianu 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 walproinian 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 walproinian.

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkty lecznicze zawierające estrogen

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

Ryzyko u noworodka

- Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zespołu krwotocznego u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w czasie ciąży. Zespół krwotoczny jest związany z trombocytopenią, 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 walproinian w trzecim trymestrze ciąży.
- Zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy u noworodków, których matki przyjmowały walproinian 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 walproinian w ostatnim trymestrze ciąży.

Mężczyźni i możliwe ryzyko zaburzeń neurorozwojowych u dzieci, których ojcowie byli leczeni walproinianem w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem dziecka

Retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w 3 krajach skandynawskich wskazuje na zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych (NDD, ang. *neurodevelopmental disorders*) u dzieci (w wieku od 0 do 11 lat), których ojcowie byli leczeni walproinianem w monoterapii w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem dziecka, w porównaniu z dziećmi poczętymi przez mężczyzn leczonych lamotryginą lub lewetyracetamem w monoterapii, ze zbiorczym skorygowanym współczynnikiem ryzyka (HR, ang. *hazard*

ratio) wynoszącym 1,50 (95% CI: 1,09-2,07). Skorygowane skumulowane ryzyko NDD wahało się od 4,0% do 5,6% w grupie otrzymującej walproinian w porównaniu z 2,3% do 3,2% w złożonej grupie otrzymującej lamotryginę z lewetyracetamem. Badanie nie było wystarczająco duże, aby ocenić powiązania z określonymi podtypami NDD, i ograniczenia badania obejmowały potencjalnie zakłócający wpływ wskazań i różnic w czasie obserwacji między narażonymi grupami. Średni czas obserwacji dzieci w grupie walproinianu wynosił od 5,0 do 9,2 lat w porównaniu z 4,8 do 6,6 lat w grupie lamotryginy z lewetyracetamem. Ogólnie możliwe jest zwiększone ryzyko NDD u dzieci, których ojcowie byli leczeni walproinianem w okresie 3 miesięcy przed poczęciem dziecka, jednak przyczynowa rola walproinianu nie została potwierdzona. Ponadto w badaniu nie oceniano ryzyka NDD u dzieci mężczyzn, którzy przerwali leczenie walproinianem na ponad 3 miesiące przed poczęciem dziecka (tj. była możliwa nowa spermatogeneza bez narażenia na walproinian).

W ramach środków ostrożności lekarze przepisujący produkt leczniczy powinni poinformować leczonych mężczyzn o tym możliwym ryzyku i omówić z nimi konieczność rozważenia skutecznej antykoncepcji, również dla partnerki, podczas stosowania walproinianu i przez 3 miesiące po zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.4). Pacjenci płci męskiej nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu.

Lekarz przepisujący lek powinien regularnie kontrolować pacjentów płci męskiej leczonych walproinianem, aby ocenić, czy walproinian jest najodpowiedniejszą metodą leczenia danego pacjenta.

U pacjentów płci męskiej planujących poczęcie dziecka należy rozważyć i omówić z pacjentem odpowiednie alternatywne możliwości leczenia. Należy ocenić indywidualną sytuację każdego pacjenta. Zaleca się, aby w razie potrzeby zasięgnąć porady specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki.

Karmienie piersią

Walproinian 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 walproinian zgłaszano brak miesiączki, zespół policystycznych jajników i podwyższony poziom testosteronu (patrz punkt 4.8). Przyjmowanie walproinianu może również zaburzać płodność u mężczyzn (patrz punkt 4.8). Zaburzenia płodności w niektórych przypadkach są przemijające po co najmniej 3 miesiącach od zaprzestania leczenia. Ograniczona liczba opisanych przypadków sugeruje, że znaczące zmniejszenie dawki może pozytywnie wpłynąć na płodność. Jednakże w niektórych innych przypadkach odwracalność niepłodności męskiej była nieznana.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Kierowcy i operatorzy maszyn powinni być ostrzeżeni o możliwości wystąpienia senności, zwłaszcza w wypadku stosowania kilku leków przeciwdrgawkowych lub w razie 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 ($< 1/10\,000$), częstość 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	Częstość nieznana
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 (SIADH ang. <i>Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH</i>), hiperandrogenizm (nadmierne owłosienie typu męskiego, wirylizm, trądzik, łysienie typu męskiego i (lub) zwiększone stężenie androgenów).	niedoczynność tarczycy (patrz punkt 4.6)	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		hiponatremia, zwiększenie masy ciała ¹		hiperamonemia ² , otyłość	hipokarnitynemia (patrz punkty 4.3 i 4.4)
Zaburzenia psychiczne		stan splątania, omamy, 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	śpiączka ⁴ , encefalopatia ⁴ , letarg ⁴ , przemijające objawy parkinsonizmu, ataksja, parestezje, nasilone napady drgawkowe.	przemijające otępienie, związane z przemijającą atrofią mózgu, zaburzenia poznawcze, diplopia.	

		głowy, oczopląs, zawroty głowy			
Zaburzenia ucha i błędni- ka		osłabienie słuchu			
Zaburzenia naczyniowe		krwotok (patrz punkt 4.4 oraz 4.6)	zapalenie naczyń		
Zaburzenia układu odde- chowego, klatki pier- siowej i śród- piersia			wysięk opłucnowy (eozynofilowy)		
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności	wymioty, niepra- widłości dotyczące dziąseł (głównie hiperplazja dziąseł), zapalenie jamy ustnej, ból 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		nadwrażliwo- ść, przemijające i (lub) zależne od dawki leku wypadanie włosów, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia	obrzęk naczynio- ruchowy, wysypka, nieprawidłowości doty- czące włosów (takie jak nieprawidłowa struktura włosów, zmiany w kolorze włosów, nieprawidłowy wzrost włosów)	toksyczna nekro- liza naskórka (zespół Lyella), 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 Systemic Symptoms</i>).	hiperpigme- ntacja
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej			zmniejszenie gęstości mineralnej kości, osteopenia, osteoporoza oraz złamania ⁶	układowy toczень 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 punkty 4.3 i 4.4 Zaburzenia cyklu moczowego i ryzyko hiperamonemii oraz pacjenci z ryzykiem hipokarnitynemii).

³ Te działania niepożądane obserwowane są u dzieci i młodzieży

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

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

⁶ U pacjentów stosujących produkt leczniczy Convulex w długoterminowej terapii. Mechanizm działania produktu leczniczego Convulex 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 zgon.

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.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

Leczenie szpitalne w razie zatrucia powinno obejmować: stałe nadzorowanie czynności układu krążenia i oddychania. W najcięższych przypadkach konieczna może się okazać hemodializa lub hemoperfuzja. W pojedynczych przypadkach skuteczne było zastosowanie naloksonu.

W przypadku przedawkowania walproinianu powodującego hiperamonemię można podać karnitynę drogą dożylną by znormalizować stężenie amoniaku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe

Kod ATC: N03A G01

Sodu walproinian wywiera działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Wykazuje działanie przeciwdrgawkowe w różnych typach napadów drgawkowych u zwierząt i w różnych typach padaczki u ludzi.

Doświadczenia i kliniczne badania z walproinianem wskazują na dwa typy działania przeciwdrgawkowego leku. Pierwszy jest bezpośrednim efektem farmakologicznym, związanym ze stężeniem walproinianu w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Drugi polega na niebezpośrednim działaniu, prawdopodobnie związanym z metabolitami walproinianu, które utrzymują się w ośrodkowym układzie nerwowym lub ze zmianami stężenia neuroprzekaźników albo bezpośrednim działaniem na błonę neuronu. Najbardziej uznana hipoteza dotyczy kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), którego stężenie zwiększa się po podaniu walproinianu. Walproinian skraca czas trwania pośredniej fazy snu i jednocześnie wydłuża fazę wolną snu.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Liczne badania farmakokinetyczne przeprowadzone z walproinianem wykazały następujące dane:

- walproinian przenika przez barierę łożyskową zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. Przenikanie przez łożysko - patrz punkt 4.6;
- u zwierząt walproinian przenika przez łożysko w podobnym stopniu jak u ludzi;
- u ludzi, w kilku publikacjach, oceniano podczas porodu stężenie walproinianu w pępowinie. Stężenie walproinianu w surowicy w pępowinie, reprezentujące stężenie u płodu, było podobne lub nieco wyższe niż u matki;
- biodostępność walproinianu po doustnym podaniu wynosi prawie 100 %;
- objętość dystrybucji jest głównie ograniczona do krwi i do ulegającego szybkiej wymianie płynu zewnątrzkomórkowego. Walproinian przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i do mózgu.
- okres półtrwania wynosi 15-17 godzin;
- minimalne stężenie leku w surowicy, niezbędne do uzyskania skuteczności terapeutycznej, wynosi 40-50 mg/l, w szerokim zakresie między 40 a 100 mg/l. W razie utrzymywania się stężenia leku powyżej 200 mg/l należy zredukować dawkę leku.
- stężenia leku w stanie stacjonarnym w surowicy osiągane są w ciągu 2 do 4 dni,
- walproinian w bardzo wysokim stopniu wiąże się z białkami krwi, jest to zależne od dawki leku;
- lek jest wydalany głównie z moczem po przemianie metabolicznej polegającej na sprzęganiu z kwasem glukuronowym i beta-utlenieniu. Glukuronidacja jest najważniejszą drogą biotransformacji walproinianu (około 40 %), głównie za pomocą izoform enzymu UGT1A6, UGT1A9 oraz UGT2B7;
- walproinian jest usuwany z organizmu za pomocą dializy, jednak hemodializa usuwa tylko niezwiązaną z białkami osocza frakcję walproinianu (około 10 %);
- walproinian nie indukuje enzymów wchodzących w skład cytochromu P-450, w przeciwieństwie do większości innych leków przeciwdrgawkowych nie przyspiesza swojego własnego metabolizmu, ani innych leków, takich jak środki estrogenowo-progesteronowe i doustne leki przeciwzakrzepowe.

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

Walproinian nie wykazywał działania mutagennego ani u bakterii, ani w teście *in vitro* na komórkach chłoniaka myszy i nie indukował naprawy DNA w hodowlach pierwotnych hepatocytów szczura. *In vivo* uzyskano jednak sprzeczne wyniki dla dawek teratogennych w zależności od drogi podania. Po podaniu doustnym, głównej drodze podania u ludzi, walproinian nie indukował aberracji chromosomowych w szpiku kostnym szczurów ani dominujących cech letalnych u myszy. Dootrzewnowe wstrzyknięcie walproinianu zwiększało pęknięcia nici DNA i uszkodzenie chromosomów u gryzoni. Ponadto w opublikowanych badaniach odnotowano zwiększoną wymianę chromatyd siostrzanych u pacjentów z padaczką narażonych na walproinian w porównaniu z nieleczonymi zdrowymi osobami. Niemniej jednak uzyskano sprzeczne wyniki, porównując dane pacjentów z padaczką leczonych walproinianem, z danymi nieleczonych pacjentów z padaczką. Znaczenie kliniczne tych wyników badań DNA/chromosomów nie jest znane. Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących działania rakotwórczego, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Szkodliwy wpływ na rozrodczość

Walproinian miał działanie teratogenne (wady rozwojowe wielu narządów) u myszy, szczurów i królików. Po narażeniu w życiu płodowym, u myszy i szczurów odnotowano przypadki zaburzenia zachowania u potomstwa w pierwszym pokoleniu. Pewne zmiany behawioralne zaobserwowano również w drugim pokoleniu oraz mniej wyraźne w trzecim pokoleniu u myszy, po ostrym narażeniu pierwszego pokolenia na teratogenne dawki walproinianu w życiu płodowym. Mechanizmy leżące u podstaw tych zjawisk i znaczenie kliniczne tych wyników badań nie są znane.

Badania na zwierzętach wykazały, że narażenie w życiu płodowym na walproinian powoduje zmiany morfologiczne i funkcjonalne układu słuchowego u szczurów i myszy.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u dorosłych szczurów i psów po podaniu doustnym dawek wynoszących odpowiednio 400 mg/kg mc./dobę i 150 mg/kg mc./dobę notowano zwyrodnienia lub zanik jąder lub nieprawidłowości w spermatogenezie oraz zmniejszenie masy jąder, z powiązanymi wartościami NOAEL (NOAEL, ang. *No Observed Adverse Effect Level*) dla wyników badania jąder wynoszącymi odpowiednio 270 mg/kg mc./dobę u dorosłych szczurów i 90 mg/kg mc./dobę u dorosłych psów. Porównania marginesu bezpieczeństwa na podstawie ekstrapolowanej wartości AUC u szczurów i psów wskazują, że margines bezpieczeństwa może nie istnieć. U młodych szczurów obserwowano zmniejszenie masy jąder jedynie po dawkach przekraczających maksymalną tolerowaną dawkę (od 240 mg/kg mc./dobę dootrzewnowo lub dożylnie) i bez związanych z tym zmian histopatologicznych. Po podaniu w dawkach tolerowanych (do 90 mg/kg mc./dobę) nie stwierdzono wpływu na narządy rozrodcze samców. Na podstawie tych danych młode zwierzęta nie zostały uznane za bardziej podatne na zmiany w jądrach niż osobniki dorosłe. Znaczenie wyników badań dotyczących jąder w populacji dzieci i młodzieży jest nieznane. W badaniu płodności u szczurów walproinian w dawkach do 350 mg/kg mc./dobę nie wywierał wpływu na płodność samców. Jednakże niepłodność męska została rozpoznana jako działanie niepożądane u ludzi (patrz punkty 4.6 i 4.8).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Maltitol ciekły (800 mg/mL, substytut cukru)
Metylu parahydroksybenzoesan (1,0 mg/mL)
Propylu parahydroksybenzoesan (0,4 mg/mL)
Sól sodowa sacharyny (1,0 mg/mL)
Sodu cyklamianian (3,0 mg/mL)
Sodu chlorek
Zapach malinowy
Zapach brzoskwiniowy
Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

Okres ważności po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.
Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brązowego, zawierająca 100 mL syropu.

Urządzenie dozujące z polietylenu (z podziałką w mL i mg) z tłokiem z polistyrenu.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Po każdym użyciu, urządzenie dozujące powinno być dokładnie umyte wodą i wysuszone.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

G.L. Pharma GmbH
Schloßplatz 1
A-8502 Lannach
Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie numer R/0239

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.05.1993

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02.03.2015

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.06.2025