

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*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Convulex 150 zawiera maksymalnie 5,3 mg sorbitolu w każdej kapsułce.

Convulex 300 zawiera maksymalnie 8,7 mg sorbitolu w każdej kapsułce.

Convulex, 500 mg, zawiera maksymalnie 14,3 mg sorbitolu w każdej kapsułce.

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 maniакаlnych w zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym, 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 konieczność 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

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 klinicznego obrazu, ponieważ monitorowanie stężenia w osoczu bywa mylące (patrz punkt 5.2).

Leczenie skojarzone

Jeżeli w momencie rozpoczęcia 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.

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe

Nie przeprowadzono kontrolowanych badań klinicznych dotyczących stosowania kwasu walproinowego w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego u dzieci, młodzieży i pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe (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 zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym:

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 zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym 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 zaburzeniu afektywnym dwubiegunowym nie została ustalona. W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących, bezpieczeństwa stosowania u dzieci, patrz punkt 4.8.

Dziewczeta i kobiety w wieku rozrodczym

Leczenie produktem leczniczym Convulex powinien rozpocząć i nadzorować wyłącznie lekarz specjalizujący się w leczeniu padaczki lub zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Walproinianu nie należy stosować u dziewcząt 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 najmniejszej 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 lub zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (patrz punkty 4.4 i 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 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 hipokarnitynemii).
- 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 zaburzenia afektywnego dwubiegunowego:
 - 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

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: *Srodki 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 (patrz punkt 4.5).

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).

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 zaburzonym spożyciem 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, przemieszczające 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 koniecznie przerwać.

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: 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 krwaków 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 toczniem 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 zaburzenia afektywnego dwubiegunowego

- 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 konieczność 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 konieczność regularnej (przynajmniej raz w roku) kontroli leczenia u specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki lub zaburzenia afektywnego dwubiegunowego;
- pacjentka rozumie konieczność 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 konieczność 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.

Dziewczęta

- Lekarze przepisujący muszą zapewnić, aby rodzice/ opiekunowie dziewczynek zrozumieli konieczność 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. Pacjentkom tym należy przekazać 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.

Podczas stosowania we wskazaniu: zaburzenie afektywne dwubiegunowe: jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, musi skonsultować się ze specjalistą doświadczonym w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Leczenie kwasem walproinowym powinno zostać przerwane, a jeśli istnieje taka potrzeba - zmienione na alternatywne przed poczęciem oraz przed przerwaniem stosowania antykoncepcji.

W razie zajścia w ciążę

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.

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 lub zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.

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

Sorbitol

Convulex 150 zawiera maksymalnie 5,3 mg sorbitolu w każdej kapsułce.

Convulex 300 zawiera maksymalnie 8,7 mg sorbitolu w każdej kapsułce.

Convulex, 500 mg, zawiera maksymalnie 14,3 mg sorbitolu w każdej kapsułce.

Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol).

Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

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 szczególnie uważać 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.

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 któreś z tych zdarzeń.

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

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 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.

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 kannabidiolu zwiększa aktywność aminotransferaz. W badaniach klinicznych u pacjentów w każdym wieku jednocześnie stosujących kannabidiol w dawkach od 10 do 25 mg/kg mc. oraz walproinian u 19% pacjentów odnotowano ponad 3-krotny wzrost aktywności AIAT 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 kannabidiol 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 kwasu walproinowego i topiramatu lub acetazolamidu. Pacjenci leczeni jednocześnie tymi dwoma lekami powinni być uważnie obserwowani pod kątem wystąpienia objawów encefalopatii spowodowanej hyperamonemią.

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

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).

Leczenie zaburzenia afektywnego dwubiegunowego

- 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).

Teratogenność i wpływ na rozwój po narażeniu w życiu płodowym

Ryzyko narażenia ciąży związane z kwasem walproinowym

U pacjentek zarówno monoterapia, jak i terapia złożona 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 kwas walproinowy 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*), małooce], 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 ciążyowy 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 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 długoterminowych 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).

Dziewczęta 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: zaburzenie afektywne dwubiegunowe, jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, musi skonsultować się ze specjalistą doświadczonym w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. 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 zaburzenia afektywnego dwubiegunowego 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, hiperkineza, zaburzenia napięcia mięśniowego, drżenia, drgawki oraz zaburzenia odżywiania) mogą wystąpić u noworodków, których matki przyjmowały kwas walproinowy 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 do 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 lub zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.

Karmienie piersią

Kwas walproinowy przenika 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 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	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 endokrynolo- giczne			zespół niewłaściwego wydzielania hormonu an- tydiuretycznego (SIDAH ang. <i>Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH</i>), hiperan- drogenizm (nadmierne owłosienie typu męskiego, wiry- lizm, trądzik, łysienie typu męskiego i (lub) zwiększone stę- żenie andro- genu).	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, pobu- dzenie, zaburzenia uwagi		nietypowe zacho- wanie ³ , nadaktywność psychomoto- ryczna ³ , zabu- rzenia uczenia się ³	
Zaburzenia układu ner- wowego	drżenie	zaburzenia poza- piramidowe, osłupienie (stu- por) ⁴ , senność, drgawki ⁴ , zabu- rzenia pamięci, ból głowy, oczopląs, zawroty głowy	śpiączka ⁴ , ence- falopatia ⁴ , le- targ ⁴ , przemija- jące objawy parkinsonizmu, ataksja, pareste- zje, nasilone na- pady drgawkowe.	przemijające otępienie, zwią- zane z przemija- jącą atrofią mó- zgu, zaburzenia poznawcze, di- plopia.	
Zaburzenia ucha i błęd- nika		osłabienie słu- chu			
Zaburzenia naczyniowe		krwotok (patrz punkt 4.4 oraz 4.6)	zapalenie naczyń		
Zaburzenia układu odde- chowego,			wysiłek opłuc- nowy (eozynofilowy)		

klatki pier- siowej i śród- piersia					
Zaburzenia żołądka i jelit	nudno- ści	wymioty, nieprawidło- wości doty- czące dziąseł (głównie hiper- plazja dziąseł), zapalenie jamy ustnej, bóle żo- łądka, bie- gunka ⁵	zapalenie trzustki, czasami kończące się zgonem (patrz punkt 4.4).		
Zaburzenia wątroby i dróg żółcio- wych		uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.4)			
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		nadwrażliwość, przemijające i (lub) zależne od dawki leku wypadanie włosów, zabu- rzenia paznokci i łożyska pa- znokcia	obrzęk naczynio- ruchowy, wy- sypka, nieprawidłowo- ści dotyczące włosa (takie jak nieprawidłowa struktura wło- sów, zmiany w kolorze włosów, nieprawidłowy wzrost włosów)	martwica tok- sycznie roz- pływna naskórka, zespół Stevensa- Johnsona, rumień wielopostaciowy, zespół ciężkiej nadwrażliwości obejmujący w szczególności wysypkę pole- kową z eozynofi- lią oraz objawami ogólnymi (DRESS ang. <i>Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symp- toms</i>).	hiperpigmentacja
Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej			zmniejszenie gęstości mine- ralnej kości, osteopenia, osteoporoza oraz złamania ⁶	układowy toczeń rumieniowaty, rabdomioliza (patrz punkt 4.4)	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		nietrzymanie moczu	niewydolność nerek	mimowolne od- dawanie moczu, śródmiąższowe zapalenie nerek, przemijający ze- spół Fanconiego ⁷	
Zaburzenia układu rozdroczego i piersi		nieregularne cykle miesięcz- kowe	brak miesiączki	niepłodność mę- ska, zespół poli- cystycznych jaj- ników	
Zaburzenia ogólne i stany			hipotermia, ob- wodowe		

w miejscu po- dania			obrzęki o umiarkowanym nasileniu		
Badania dia- gnostyczne				zmniejszenie ak- tywności czynni- ków krzepnięcia (co najmniej jed- nego), nieprawi- dłowe wyniki te- stów krzepnięcia (jak wydłużony czas protrombi- nowy, wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, wy- dłużony czas trombinowy, wy- dłużony INR) (patrz punkt 4.6), niedobór biotyny/ niedobór biotyni- dazy	nabyta anomalia Pelgera-Hueta ⁸

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 przerywania leczenia. Zgłaszano również przypadki hiperamonemii z objawami neurologicznymi, co wymaga dodatkowych badań (patrz punkty 4.3 i 4.4 Zaburzenia cyklu mocznikowego 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 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.

⁸ Zgłaszano przypadki nabytej anomalii Pelgera-Hueta u pacjentów z lub bez zespołu mielodysplastycznego.

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.

Postępowanie w przypadku przedawkowania

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.

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

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

Doświadczalne 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 pękanie nici DNA i uszkodzenia 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 zaburzeń 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

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 monostearnian 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