

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

ValproLEK 500, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 333 mg walproinianu sodu i 145 mg kwasu walproinowego, co odpowiada łącznie 500 mg walproinianu sodu (*Natrii valproas*).
Substancja pomocnicza: 47 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Białe, w kształcie fasoli, tabletki o przedłużonym uwalnianiu z linią podziału.
Tabletki można podzielić na połowy.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Napady padaczkowe pierwotnie uogólnione:

- typowe i atypowe napady nieświadomości (petit mal),
- napady miokloniczne,
- napady toniczno-kloniczne (grand mal),
- postaci mieszane napadów toniczno-klonicznych i napadów nieświadomości,
- napady atoniczne.

Ponadto lek może być stosowany w innych rodzajach padaczki, które nie reagują na inne leki przeciwdrgawkowe, takich jak:

Napady częściowe:

- zarówno proste (o początku ogniskowym), jak i złożone (psychomotoryczne),
- napady wtórnie uogólnione, zwłaszcza napady akinetyczne i atoniczne.

W przypadku napadów pierwotnie uogólnionych lek często można stosować w monoterapii.

W napadach częściowych częściej konieczne jest leczenie skojarzone, podobnie jak w napadach wtórnie uogólnionych oraz w postaciach mieszanych, obejmujących napady pierwotnie uogólnione i częściowe.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zarówno wielkość dawki skutecznej, jak i czas długotrwałego leczenia trzeba ustalać indywidualnie w celu uzyskania stanu bez napadów drgawkowych z zastosowaniem dawki minimalnej, zwłaszcza w okresie ciąży. W okresie dostosowywania dawki należy kontrolować stan pacjenta. Wprawdzie nie wykazano dużej korelacji między dawką dobową, stężeniem w osoczu i działaniem terapeutycznym produktu, ale na ogół dąży się do uzyskania stężenia walproinianu sodu w osoczu w granicach od 40 do 100 mikrogramów na ml (300-700 mikromol/l). Nie można jednak wykluczyć korzystnych wyników leczenia przy mniejszych lub większych stężeniach produktu w osoczu, zwłaszcza u dzieci.

Podczas stosowania dawek dobowych walproinianu sodu 35 mg/kg mc. lub większych zaleca się kontrolowanie stężenia leku w osoczu.

W niektórych przypadkach pełną odpowiedź na leczenie uzyskuje się po upływie 4 do 6 tygodni, dlatego nie należy zbyt wcześnie zwiększać dawek dobowych ponad średnie wartości.

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki walproinianu sodu 60 mg/kg mc./dobę.

Podczas zmiany wstępnej terapii lekiem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu na tabletki o przedłużonym uwalnianiu ValproLEK 500 należy zapewnić utrzymanie odpowiedniego stężenia w surowicy.

Ogólnie można zastosować następujący schemat dawkowania:

Monoterapia

Dawka początkowa:

Dorośli i dzieci

Początkowo 10 do 15 mg/kg mc. na dobę walproinianu sodu w dwóch lub więcej dawkach podzielonych, podczas posiłków. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach tygodniowych o 5 do 10 mg/kg mc. na dobę, aż do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego.

Dawka podtrzymująca:

Średnio 20 do 30 mg/kg mc. na dobę walproinianu sodu z następującym zakresem dawkowania:

Dorośli: 9 do 35 mg/kg mc. na dobę

Dzieci: 15 do 60 mg/kg mc. na dobę

Optymalną podtrzymującą dawkę dobową stosuje się zwykle w 1 lub 2 dawkach podzielonych, podczas posiłków.

Dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg

W tej grupie pacjentów walproinian sodu należy stosować w innej postaci farmaceutycznej ze względu na konieczność dostosowywania dawki produktu.

Zaleca się następujące średnie dawki dobowe walproinianu sodu (tabela ma charakter orientacyjny):

Wiek	Masa ciała (kg)	Średnia dawka (mg/dobę)
3 - 6 miesięcy	≈ 5,5 - 7,5	150
6 - 12 miesięcy	≈ 7,5 - 10	150 - 300
1 - 3 lata	≈ 10 - 15	300 - 450
3 - 6 lat	≈ 15 - 20	450 - 600
7 - 11 lat	≈ 20 - 40	600 - 1200
12 - 17 lat	≈ 40 - 60	1000 - 1500
Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku	≥ 60	1200 - 2100

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku farmakokinetyka walproinianu może być zmieniona. Dawkowanie należy ustalić na podstawie kontroli napadów drgawkowych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie w zaburzeniach czynności nerek:

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może być konieczne zmniejszenie dawki ze względu na możliwość zwiększenia stężenia wolnego kwasu walproinowego w surowicy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dokładne wyliczenie dawki w mg/kg mc. nie jest bezwzględnie konieczne. U niektórych pacjentów otrzymujących mniejsze dawki produkt leczniczy można podawać nawet w pojedynczej dawce dobowej pod warunkiem, że pacjent dobrze toleruje ten sposób dawkowania.

Leczenie skojarzone

Jeśli ValproLEK 500 stosuje się w *skojarzeniu* z wcześniej stosowanymi produktami lub *zastępuje* się nim poprzednio stosowane produkty lecznicze, należy rozważyć zmniejszenie dawki wcześniej podawanego produktu (zwłaszcza fenobarbitalu) w celu uniknięcia działań niepożądanych (patrz punkt 4.5). Jeśli stosowany dotychczas produkt ma być odstawiony, odstawienie musi następować stopniowo.

Ponieważ indukcja enzymów przez inne leki przeciwpadaczkowe (takie jak fenobarbital, fenytoina, prymidon i karbamazepina) jest przemijająca, po upływie około 4 do 6 tygodni po ostatnim przyjęciu któregoś z wymienionych leków należy oznaczyć stężenie kwasu walproinowego w surowicy i zmniejszyć jego dawkę dobową w razie konieczności.

Sposób podawania:

Tabletki (lub w razie potrzeby ich połowy) należy popijać szklanką zwykłej wody (nie należy stosować napojów gazowanych) i połykać bez rozgryzania. Jeśli na początku lub w trakcie leczenia wystąpią objawy podrażnienia przewodu pokarmowego, tabletki należy przyjmować podczas lub po posiłku.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na walproinian sodu, kwas walproinowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Zaburzenia czynności wątroby i (lub) trzustki,
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (zwłaszcza związane z działaniem kwasu walproinowego) w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym.
- Porfiria wątrobowa.
- Skaza krwotoczna.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hematologia

Zaleca się kontrolę liczby krwinek, w tym płytek krwi, czasu krwawienia i parametrów krzepnięcia przed rozpoczęciem leczenia, przed zabiegiem chirurgicznym lub stomatologicznym oraz w przypadku wystąpienia samoistnych krwiaków lub krwawień (patrz punkt 4.8).

Uszkodzenie szpiku kostnego

Pacjentów z występującym wcześniej uszkodzeniem szpiku należy ściśle monitorować.

Zaburzenia czynności wątroby

W związku z zastosowaniem walproinianu sodu opisywano rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, czasami kończące się zgonem.

Największe ryzyko hepatotoksyczności, zwłaszcza podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia, występuje u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 3 lat z padaczką o ciężkim przebiegu, zwłaszcza w połączeniu z uszkodzeniem mózgu, upośledzeniem umysłowym, chorobami zwyrodnieniowymi o podłożu genetycznym i (lub) rozpoznanymi zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak niedobór karnityny, niedobór enzymów cyklu mocznikowego i (lub) zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. U dzieci w wieku powyżej 3 lat ryzyko uszkodzenia wątroby zmniejsza się wraz z wiekiem. Zagrożenie jest większe podczas leczenia skojarzonego z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, zwłaszcza u bardzo małych dzieci. U dzieci w wieku poniżej 3 lat nie zaleca się jednoczesnego stosowania salicylanów ze względu na możliwość uszkodzenia wątroby.

U dzieci w wieku poniżej 3 lat zaleca się stosowanie walproinianu sodu w monoterapii, jeśli jego zastosowanie jest rozważane. Jednak przed rozpoczęciem leczenia pacjentów tej grupy należy ocenić możliwe korzyści z terapii wobec ryzyka uszkodzenia wątroby i zapalenia trzustki.

Z reguły produktu ValproLEK 500 nie należy stosować jako leku z wyboru u małych dzieci w wieku poniżej 3 lat. U małych dzieci produkt ten należy stosować ostrożnie, jeśli to możliwe w monoterapii i jedynie w przypadku, gdy korzyść przewyższa ryzyko.

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne mają zasadnicze znaczenie dla wczesnego rozpoznania. Należy zwłaszcza zwrócić uwagę na następujące zaburzenia, które mogą poprzedzać wystąpienie żółtaczki:

- nieswoiste objawy, takie jak osłabienie, jadłowstręt, apatia, senność, czasami z powtarzającymi się wymiotami i bólami brzucha,
- nawrót lub zaostrzenie napadów drgawkowych,
- wydłużenie czasu krwawienia.

Należy także ostrzec pacjenta lub rodziców leczonego dziecka o możliwości wystąpienia takich objawów oraz zalecić niezwłoczne powiadomienie o nich lekarza prowadzącego.

Monitorowanie czynności wątroby w celu wykrycia działania toksycznego:

Czynność wątroby należy zbadać przed rozpoczęciem leczenia, a następnie kontrolować okresowo w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Szczególnie ważny jest nieprawidłowo długi czas protrombinowy, świadczący o zaburzeniu syntezy białek. Jeśli wyniki badań czynności wątroby (aktywność aminotransferaz i (lub) stężenie bilirubiny, i (lub) fibrynogenu lub innych czynników krzepnięcia) są znacząco zmienione, leczenie należy przerwać. Dla ostrożności należy również odstawić salicylany (jeśli były stosowane), gdyż uszkodzenie wątroby wywołane kwasem walproinowym może być bardzo zbliżone do zespołu Reye'a.

Podobnie jak w przypadku większości leków przeciwpadaczkowych, na początku leczenia może wystąpić izolowane, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz bez objawów klinicznych.

Jeśli wystąpią takie zmiany, wskazane jest rozszerzenie zakresu badań (włącznie z oznaczeniem PTT); można rozważyć zmianę dawkowania, a badania należy powtórzyć w razie konieczności.

Zapalenie trzustki

Opisywano rzadkie przypadki ciężkiego zapalenia trzustki, które może zakończyć się zgonem. Szczególnie narażone są małe dzieci, a ryzyko maleje wraz z wiekiem. Czynnikiem ryzyka mogą być napady padaczkowe o ciężkim przebiegu i zaburzenia neurologiczne w połączeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Niewydolność wątroby w połączeniu z zapaleniem trzustki zwiększa niebezpieczeństwo zejścia śmiertelnego.

Pacjentów z ostrym bólem brzucha podczas leczenia kwasem walproinowym należy niezwłocznie zbadać, a w przypadku stwierdzenia zapalenia trzustki przerwać leczenie kwasem walproinowym.

Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów należy również rozważyć niezwłoczne przerwanie leczenia:

pogorszenie stanu ogólnego z niewyjaśnionej przyczyny, kliniczne objawy uszkodzenia wątroby i (lub) trzustki, zaburzenia krzepnięcia, zwiększenie ponad 2-3 razy aktywności AspAT lub AlAT, nawet bez objawów klinicznych (należy wziąć pod uwagę indukcję enzymów wątrobowych przez jednocześnie stosowane leki), umiarkowane zwiększenie (do 1,5 raza) aktywności AspAT lub AlAT, któremu towarzyszy ostre zakażenie z gorączką, znaczne zmiany parametrów krzepnięcia, wystąpienie działań niepożądanych zależnych od dawki.

Hiperamonemia z objawami neurologicznymi

Jeśli podejrzewane są zaburzenia enzymatyczne w cyklu mocznikowym, przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badania metaboliczne ze względu na ryzyko hiperamonemii wywołanej działaniem kwasu walproinowego.

U pacjentów leczonych kwasem walproinowym, u których wystąpi hiperamonemia, również należy zbadać możliwość zaburzeń cyklu mocznikowego.

Jeśli nagłe przerwanie leczenia kwasem walproinowym jest konieczne ze względu na objawy działania toksycznego (takie jak nasilona apatia, senność, wymioty, niedociśnienie tętnicze, zwiększenie częstości napadów drgawkowych), podczas odstawiania należy podawać odpowiednią dawkę innego leku przeciwpadaczkowego.

Pacjenci z cukrzycą

ValproLEK 500 może powodować fałszywie dodatni wynik oznaczenia związków ketonowych w moczu standardową metodą z nitroprusydkiem.

Hormony tarczycy

W zależności od stężenia w osoczu, walproinian może wypierać hormony tarczycy z połączeń z białkami i zwiększać ich metabolizm, co może prowadzić do błędnego rozpoznania niedoczynności tarczycy.

Interakcja z karbapenemami

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego/walproinianu sodu z antybiotykami z grupy karbapenemów (patrz punkt 4.5).

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z niewydolnością nerek i hipoproteinemią. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może być konieczne zmniejszenie dawki ze względu na zwiększenie stężenia wolnego kwasu walproinowego w surowicy (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Zwiększenie masy ciała

Pacjentów należy ostrzec o możliwości zwiększenia masy ciała na początku leczenia i konieczności podjęcia środków w celu zminimalizowania tego działania (patrz punkt 4.8). Ponieważ jest to czynnik ryzyka dla zespołu policystycznych jajników, przyrost masy ciała należy starannie kontrolować.

Wywołanie napadów drgawkowych

ValproLEK 500 nie wywołuje napadów drgawek toniczno-klonicznych ani częściowych złożonych, co jest istotne u pacjentów z napadami nieświadomości.

Rzadko mogą występować napady astatycznie-miokloniczne.

Reakcje układu odpornościowego

Kwas walproinowy może, choć rzadko, indukować wystąpienie układowego tocznia rumieniowatego oraz powodować nawrót istniejącej choroby. Dlatego u pacjentów z układowym toczniem rumieniowatym należy rozważyć stosunek korzyści ze stosowania produktu ValproLEK 500 do możliwego ryzyka.

Skojarzone stosowanie lamotryginy i kwasu walproinowego zwiększa ryzyko reakcji skórnych (ciężkich), zwłaszcza u dzieci.

Ryzyko myśli i zachowań samobójczych

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w różnych wskazaniach, notowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego zagrożenia podczas stosowania kwasu walproinowego.

W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

Każda tabletką o przedłużonym uwalnianiu ValproLEK 500 zawiera 2045 mmol (47 mg) sodu, co należy uwzględnić u pacjentów stosujących dietę z kontrolowaną ilością sodu.

Uwaga:
Szkielec tabletek ValproLEK 500 wydany jest z kałem.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ walproinianu na inne produkty lecznicze

Neuroleptyki, inhibitory MAO, leki przeciwdepresyjne i benzodiazepiny

Kwas walproinowy może nasilać działanie innych leków psychotropowych, takich jak neuroleptyki, inhibitory MAO, leki przeciwdepresyjne i benzodiazepiny. Zaleca się kontrolę stanu klinicznego pacjenta, a w razie konieczności dostosowanie dawkowania tych produktów leczniczych.

U badanych zdrowych osób walproinian wypierał diazepam z wiązań z albuminą i hamował jego metabolizm. Podczas leczenia skojarzonego stężenie niezwiązanego diazepam może być zwiększone, a klirens osoczowy i objętość dystrybucji frakcji wolnego diazepam mogą się zmniejszyć (o 25% i 20%). Okres półtrwania pozostaje niezmieniony.

U zdrowych osób jednoczesne leczenie walproinianem i lorazepamem prowadziło do zmniejszenia klirensu osoczowego lorazepam o 40%.

U dzieci jednoczesne podawanie klonazepam i kwasu walproinowego może powodować zwiększenie stężenia fenytoiny w surowicy.

Fenobarbital

Kwas walproinowy zwiększa stężenia fenobarbitalu w osoczu (na skutek hamowania katabolizmu w wątrobie), w wyniku czego może występować działanie uspokajające, zwłaszcza u dzieci. Dlatego zaleca się kontrolę stanu klinicznego pacjenta przez pierwszych 15 dni leczenia skojarzonego. Jeśli wystąpi sedacja, dawkę fenobarbitalu należy niezwłocznie zmniejszyć. W razie konieczności należy oznaczyć stężenie fenobarbitalu w osoczu.

Prymidon

Kwas walproinowy zwiększa stężenie prymidonu w osoczu, nasilając jego działania niepożądane (takie jak sedacja). Reakcje te ustępują w trakcie dłuższego leczenia. Zaleca się kontrolę kliniczną, zwłaszcza na początku leczenia skojarzonego. W razie konieczności należy dostosować dawkowanie.

Fenytoina

Kwas walproinowy zmniejsza całkowite stężenie fenytoiny w osoczu. Ponadto zwiększa stężenie wolnej fenytoiny, co może spowodować objawy przedawkowania (kwas walproinowy wypiera fenytoinę z połączeń z białkami i zmniejsza jej katabolizm w wątrobie). Dlatego zaleca się kontrolę stanu klinicznego pacjenta. Podczas oznaczania stężenia fenytoiny w osoczu należy również ocenić stężenie frakcji wolnej.

Karbamazepina

Opisywano kliniczne objawy działania toksycznego po jednoczesnym zastosowaniu walproinianu i karbamazepiny. Kwas walproinowy może nasilać działanie toksyczne karbamazepiny. Zaleca się kontrolę kliniczną, zwłaszcza na początku leczenia skojarzonego. W razie konieczności należy dostosować dawkowanie.

Lamotrygina

Kwas walproinowy może zmniejszać metabolizm lamotryginy. W razie konieczności należy dostosować dawkowanie (zmniejszyć dawkę lamotryginy).

Skojarzenie lamotryginy z kwasem walproinowym zwiększa ryzyko (ciężkich) reakcji skórnych, zwłaszcza u dzieci.

Felbamat

Kwas walproinowy może zwiększać o około 30-50% stężenie felbamatu w surowicy.

Zydowudyna

Kwas walproinowy może zwiększać stężenie zydowudyny w osoczu, powodując wystąpienie jej działań toksycznych. Może być konieczne zmniejszenie dawki zydowudyny.

Kodeina

Walproinian wpływa na metabolizm kodeiny i jej wiązanie z białkami.

Wpływ innych produktów leczniczych na kwas walproinowy

Leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy (w tym fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) zmniejszają stężenie kwasu walproinowego w surowicy. Podczas leczenia skojarzonego dawkowanie należy dostosować do stężenia leku we krwi.

Felbamat zwiększa stężenie wolnego kwasu walproinowego w surowicy o 18% w sposób liniowo zależny od dawki. Należy korygować dawki kwasu walproinowego.

Meflochina zwiększa metabolizm kwasu walproinowego i ma działanie drgawkotwórcze. Na skutek tego podczas leczenia skojarzonego mogą wystąpić napady padaczkowe.

Stężenie kwasu walproinowego w surowicy może się zwiększać w wyniku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych hamujących układy enzymatyczne wątroby, takich jak cymetydyna, erytromycyna lub fluoksetyna. Notowano jedną przypadki zmniejszenia stężenia kwasu walproinowego podczas jednoczesnego stosowania fluoksetyny.

Antybiotyki karbapenemowe, np. meropenem, panipenem i imipenem: po zastosowaniu panipenemu lub meropenemu w skojarzeniu z kwasem walproinowym obserwowano zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego we krwi, czasami z napadami drgawkowymi. Jeśli zastosowanie tych antybiotyków jest konieczne, należy ściśle kontrolować stężenie kwasu walproinowego we krwi.

Ryfamycyna może zmniejszać stężenie kwasu walproinowego w surowicy.

Jednoczesne stosowanie antybiotyków z grupy karbapenemów (tj. meropenem, panipenem i imipenem) powodowało zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego we krwi o 60-100% w ciągu około 2 dni. Ze względu na szybkość i zasięg interakcji skuteczne leczenie skojarzone karbapenemami pacjentów, których stan ustabilizowano kwasem walproinowym, jest niemożliwe i dlatego należy go unikać (patrz punkt 4.4).

Antykoagulanty i leki przeciw płytkowe

Podczas jednoczesnego stosowania antagonistów witaminy K należy ściśle kontrolować czas protrombinowy (nasilone działanie). Kwas walproinowy może również nasilać działanie kwasu acetylosalicylowego. Opisane interakcje mogą zwiększać skłonność do krwotoków.

Kolestyramina

Może zmniejszać wchłanianie walproinianu.

Inne interakcje

Kwas walproinowy zwykle nie indukuje aktywności enzymów. Dlatego nie powinna zmniejszać się skuteczność produktów estrogenowo-progestagenowych u kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną.

Topiramata

Jednoczesne stosowanie topiramatu i kwasu walproinowego wiązało się z wystąpieniem hiperamonemii (również z encefalopatią) u pacjentów, którzy tolerowali każdy z tych produktów leczniczych podawanych osobno. To działanie niepożądane nie jest skutkiem interakcji farmakokinetycznej. Wskazane może być oznaczanie stężenia amoniaku we krwi pacjentów, u których wystąpiła hipotermia. W większości przypadków objawy podmiotowe i przedmiotowe ustępowały po odstawieniu jednego z tych produktów leczniczych.

Jednoczesne stosowanie kwasu walproinowego i leków silnie związanych z białkami (takich, jak kwas acetylosalicylowy) może powodować zwiększenie stężenia frakcji kwasu walproinowego niezwiązanej z białkami. Należy unikać jednoczesnego stosowania produktów zawierających kwas walproinowy i kwas acetylosalicylowy w leczeniu gorączki lub bólu, zwłaszcza u niemowląt i małych dzieci.

Podczas jednoczesnego stosowania produktów zawierających kwas walproinowy i klonazepam u pacjentów z napadami padaczkowymi typu napadu nieświadomości w wywiadzie występował napad nieświadomości.

Alkohol

Walproinian może nasilać działanie alkoholu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża:

Ogólne ryzyko związane z lekami przeciwpadaczkowymi

Kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać poradę specjalisty. Jeśli kobieta planuje ciążę, należy zweryfikować konieczność leczenia przeciwpadaczkowego. U kobiet leczonych z powodu padaczki należy unikać nagłego przerwania leczenia przeciwpadaczkowego, gdyż może to spowodować wystąpienie przełomowych napadów drgawek z poważnymi konsekwencjami dla matki i jej nienarodzonego dziecka.

Niektóre leki przeciwpadaczkowe mogą powodować niedobór kwasu foliowego. Zaleca się uzupełnianie kwasu foliowego (5 mg na dobę). Należy przeprowadzać prenatalne badania diagnostyczne w celu wczesnego wykrycia wad płodu (USG i pomiar stężenia alfa-fetoproteiny).

Ryzyko związane z walproinianem

Obserwacje u ludzi wskazują, że kwas walproinowy może wywierać szkodliwy wpływ na płód, zwłaszcza po ekspozycji w pierwszym trymestrze ciąży. Podczas monoterapii kwasem walproinowym ryzyko wad rozwojowych jest 2 do 3 razy większe niż u kobiet w ciąży nieleczonych i niechorujących na padawkę. U ludzi kwas walproinowy związany jest w szczególności z występowaniem rozszczepu kręgosłupa (szacowane ryzyko 1-2%) i innych nieprawidłowości, w tym spodziectwa, wad rozwojowych w obrębie twarzoczaszki, serca i kończyn. Ryzyko działań szkodliwych u płodu wydaje się większe podczas leczenia skojarzonego z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Stosowanie kwasu walproinowego w końcowym okresie ciąży może spowodować wystąpienie objawów z odstawienia u noworodka.

Jeśli to możliwe, preferowane jest stosowanie produktu w monoterapii. W celu uniknięcia dużych maksymalnych stężeń kwasu walproinowego w osoczu należy stosować, jeśli to możliwe, produkt leczniczy o przedłużonym uwalnianiu w najmniejszych skutecznych dawkach, podawanych w dawkach podzielonych. Występowanie wad wrodzonych wiąże się ze stosowaniem większej dawki dobowej i wielkością pojedynczej dawki kwasu walproinowego. Dowiedziono, że duże maksymalne stężenia kwasu walproinowego w osoczu i wielkość pojedynczej dawki produktu wiąże się z rozwojem wad cewy nerwowej.

Należy monitorować stężenia w osoczu, gdyż obserwowano znaczące ich wahania podczas wczesnej i późnej ciąży mimo stosowania równych dawek. Więcej wad rozwojowych obserwowano w przypadku stężeń leku w osoczu powyżej 70 µg/ml i dawek większych niż 1000 mg na dobę.

Opisywano bardzo rzadkie przypadki zespołu krwotocznego u noworodków, których matki przyjmowały walproinian podczas ciąży. Zespół ten związany jest z hipofibrynogenemią. Opisywano również afibrynogenemię, która może zakończyć się zgonem. Wiąże się to przypuszczalnie z niedoborem czynników krzepnięcia. Zespół ten należy jednak odróżnić od zmniejszenia stężenia czynników zależnych od witaminy K, spowodowanego przez fenobarbital i inne leki indukujące enzymy.

Z tego względu u noworodków należy kontrolować ilość płytek krwi, stężenie fibrynogenu w osoczu, czas krzepnięcia i czynniki krzepnięcia.

Karmienie piersią:

Kwas walproinowy przenika do mleka kobiecego w niewielkich stężeniach. Należy rozważyć korzyści z karmienia piersią wobec (nieznacznego) ryzyka działań niepożądanych u niemowlęcia. Matki leczone kwasem walproinowym mogą karmić piersią, należy jednak kontrolować, czy u niemowlęcia nie występują działania niepożądane (takie jak senność, trudności w jedzeniu, wymioty, wybroczyny).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

ValproLEK 500 wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na profil działań niepożądanych (zawroty głowy, zmęczenie i senność) można oczekiwać, że wpływ ten jest negatywny. Należy to wziąć pod uwagę podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Sama padaczka jest również przyczyną, dla której należy zachować ostrożność podczas wykonywania tych czynności, zwłaszcza gdy u pacjenta przez dłuższy czas nie było okresu wolnego od napadów. Leczenie skojarzone, w tym stosowanie benzodiazepin, może nasilać niekorzystne działanie walproinianu (patrz punkt 4.5).

4.8 Działania niepożądane

Na początku leczenia często występują zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, ból żołądka, biegunka), ale zazwyczaj ustępują po kilku dniach bez konieczności przerywania leczenia. Objawów tych można na ogół uniknąć, przyjmując ValproLEK 500 podczas lub po posiłku.

Działania niepożądane zostały uszeregowane według częstości, którą określono następująco:

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 ($< 1/10\ 000$), łącznie z pojedynczymi przypadkami

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Często:

łagodne, całkowicie przemijające zahamowanie czynności szpiku, małopłytkowość

Niezbyt często:

krwotoki

Rzadko:

zmniejszone stężenie fibrynogenu, zwykle bez objawów klinicznych i szczególnie po zastosowaniu dużych dawek (walproinian sodu hamuje drugą fazę agregacji płytek).

Bardzo rzadko:

zahamowanie czynności szpiku sporadycznie przybiera ciężką postać, postępując do agranulocytozy, niedokrwistości i pancytopenii (limfopenia, małopłytkowość, leukopenia). Limfocytoza.

Wydłużony czas krwawienia na skutek zaburzonej agregacji płytek i (lub) trombocytopatii w wyniku niedoboru czynnika VIII/von Willebranda (patrz punkt 4.4).

Hiponatremia

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko:

układowy toczень rumieniowaty

Bardzo rzadko:
nadwrażliwość

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo często:
hiperamonemia bez objawów zaburzeń czynności wątroby, niewymagająca przerwania leczenia.
Hiperamonemia z objawami towarzyszącymi – patrz punkt 4.4

Rzadko:
zespół Fanconiego (o nieznanym mechanizmie), zwiększone stężenie testosteronu

Zaburzenia układu nerwowego

Często:
drżenie rąk, parestezje, ból głowy
Podczas skojarzonego leczenia z innymi lekami przeciwdrgawkowymi obserwowano uczucie zmęczenia, senność, apatię i ataksję

Niezbyt często:
nadmierna ruchliwość, drażliwość. Podczas leczenia walproinianem sodu opisywano pojedyncze przypadki splątania, osłupienia lub letargu, postępującego do chwilowej śpiączki (encefalopatia), niekiedy związane z występowaniem drgawek. Objawy ustępowały po przerwaniu leczenia lub po zmniejszeniu dawki. Większość opisywanych przypadków występowała w trakcie leczenia skojarzonego (zwłaszcza z fenobarbitem) lub po nagłym zwiększeniu dawki produktu.

Notowano przypadki przewlekłej encefalopatii z objawami neurologicznymi o niedostatecznie wyjaśnionej patogenezie, również głównie po zastosowaniu dużych dawek lub leczenia skojarzonego z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Rzadko:
Oczopląs i zawroty głowy
Hiperamonemia z objawami neurologicznymi. W takich przypadkach należy rozważyć konieczność dalszych badań

Bardzo rzadko:
moczenie nocne, omamy
Opisywano odwracalne otępienie związane z odwracalną atrofią mózgu
Pojedyncze przypadki przemijającego parkinsonizmu
Agresja

Zaburzenia ucha i błędnika

Rzadko:
utrata słuchu (przemijająca i trwała, ale nie ustalono związku przyczynowego)

Bardzo rzadko:
szumy uszne

Zaburzenia żołądka i jelit

Niezbyt często:
nudności, wymioty, nadmierne ślinienie się i zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zwykle przemijające, występujące na początku leczenia.

Rzadko:
zapalenie trzustki (czasami zakończone zgonem).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często:

zaburzenia czynności wątroby, czasami z hiperamonemią i sennością. Zwłaszcza u dzieci zaburzenia te mogą mieć bardzo ciężki przebieg (z możliwością zgonu). Mogą one występować w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często:

przemijające wypadanie włosów, przerzedzenie włosów

Rzadko:

reakcje skórne, takie jak wysypka; zapalenie naczyń krwionośnych skóry, rumień wielopostaciowy

Bardzo rzadko:

toksyczne martwicze oddzielanie naskórka (zespół Lyella), zespół Stevensa-Johnsona

Zmiana struktury włosa

Częstość nieznana:

obrzęk naczynioruchowy, polekowy odczyn z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS)

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często:

nieregularne miesiączkowanie

Rzadko:

brak menstruacji, torbielowatość jajników

Bardzo rzadko:

ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często:

zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała (patrz punkt 4.4), zwiększenie lub brak łaknienia

Niezbyt często:

obrzęki obwodowe o niezbyt ciężkim przebiegu

Rzadko:

zapalenie jamy ustnej, porfiria

Bardzo rzadko:

Hipotermia ustępująca po przerwaniu leczenia

4.9 Przedawkowanie

Objawy:

Klinicznymi objawami ostrego, znacznego przedawkowania (tzn. stężenie w osoczu 10 do 20 razy większe niż maksymalne stężenia terapeutyczne) są zwykle: śpiączka z osłabieniem napięcia mięśniowego i odruchów, zwężenie źrenic, splątanie, sedacja, zaburzenia sercowo-naczyniowe i oddechowe, kwasica metaboliczna, hipernatremia, obrzęk mózgu.

Mogą jednak występować różne objawy, np. opisywano występowanie udarów w przypadku bardzo dużych stężeń leku w osoczu. W niektórych przypadkach znaczne przedawkowanie może prowadzić do zgonu.

Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci duże stężenia w surowicy powodowały zaburzenia neurologiczne, takie jak zwiększona skłonność do napadów drgawkowych i zaburzenia zachowania.

Leczenie:

Leczenie zatrucia polega na zastosowaniu ogólnej terapii podtrzymującej. Należy zapewnić odpowiednią diurezę. Ponieważ wchłanianie po przedawkowaniu jest na ogół wolniejsze, korzystne może być płukanie żołądka, nawet po upływie dłuższego czasu od przyjęcia leku (6 do 12 godzin). Należy zwrócić uwagę na zapobieganie zachłyśnięciu; w niektórych przypadkach konieczna może być intubacja i oczyszczenie dróg oddechowych przez odsysanie wydzieliny z oskrzeli.

W ciężkich przypadkach można zastosować hemodializę lub hemoperfuzję.

W niektórych przypadkach z powodzeniem stosowano nalokson.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe, pochodne kwasów tłuszczowych.
Kod ATC: N03AG01

Kwas walproinowy, tak jak jego sól, walproinian sodu, jest lekiem przeciwpadaczkowym.

Mechanizm działania nie został dotychczas w pełni poznany.

Na podstawie badań na zwierzętach uważa się powszechnie, że działanie leku może być częściowo związane ze zwiększeniem stężenia neuroprzekaźnika GABA (kwasu gamma-aminomasłowego) w mózgu i mózdzku na skutek zahamowania jego metabolizmu. Możliwy jest również wpływ na receptor GABA.

Działanie terapeutyczne pojawia się po upływie od kilku dni do ponad tygodnia od rozpoczęcia leczenia.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Kwas walproinowy dobrze wchłania się z jelita. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi prawie 100%. Maksymalne stężenie we krwi po podaniu doustnym uzyskuje się po 12 godzinach (zakres od 3 do 24 godzin). Po podaniu doustnym stężenie w osoczu osiąga stan stacjonarny w ciągu 3 do 4 dni. Okres półtrwania w osoczu u dorosłych wynosi 10 do 15 godzin i jest znacznie krótszy u dzieci (6 do 10 godzin).

U noworodków, niemowląt i małych dzieci do 18 miesięcy okres półtrwania w osoczu wynosi od 10 do 67 godzin. Najdłuższy jest zaraz po urodzeniu. U dzieci w wieku powyżej 2 miesięcy okres półtrwania jest zbliżony do wyznaczanego u dorosłych.

W przypadkach przedawkowania opisywany okres półtrwania wynosił do 30 godzin.

W trzecim trymestrze ciąży następuje zwiększenie objętości dystrybucji, zwiększenie wątrobowego i nerkowego klirensu z prawdopodobnym zmniejszeniem stężenia w surowicy przy stałej dawce.

Należy również wziąć pod uwagę, że w okresie ciąży może zmienić się wiązanie z białkami, powodując zwiększenie frakcji wolnego (aktywnego terapeutycznie) kwasu walproinowego.

Dystrybucja:

Wiązanie z białkami osocza wynosi 80-95%. Gdy stężenia w osoczu są większe niż 100 mg/l, zwiększa się stężenie frakcji wolnej. Stężenia w osoczu dla określonej dawki wykazują dużą zmienność międzypersonalną. Również znaczne są dobowe wahania wewnątrzpochodne.

Objętość dystrybucji ogranicza się do krwi, z szybką wymianą pozakomórkową.

Stężenie kwasu walproinowego w płynie mózgowo-rdzeniowym jest praktycznie takie samo, jak stężenie frakcji wolnej w osoczu.

Kwas walproinowy przenika przez łożysko. Bardzo niewielkie ilości przenikają do mleka kobiecego (1-10% całkowitego stężenia w osoczu).

Metabolizm:

Kwas walproinowy jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie w procesie beta-oksydacji (ponad 40% podanej dawki) i glukuronidacji (do 50% dawki).

Kwas walproinowy hamuje aktywność UDP-glukuronylotransferazy i enzymów cytochromu P450, zwłaszcza CYP2C9.

Nie dowiedziono efektu indukcji enzymów wątrobowych przez kwas walproinowy.

Wydalenie:

Metabolity kwasu walproinowego powstałe w procesie glukuronidacji i beta-transformacji są wydalone głównie w moczu.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku:

U pacjentów w podeszłym wieku farmakokinetyka kwasu walproinowego może być zmieniona ze względu na zwiększoną objętość dystrybucji i zmniejszone wiązanie z białkami, co powoduje zwiększenie stężenia wolnej frakcji leku.

Pacjenci z niewydolnością nerek:

U pacjentów z niewydolnością nerek farmakokinetyka kwasu walproinowego może być zmieniona ze względu na zmniejszone wiązanie z białkami, powodujące zwiększenie stężenia wolnej frakcji leku.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby:

U pacjentów z marskością wątroby oraz u pacjentów odzyskujących zdrowie po ostrym zapaleniu wątroby okresy półtrwania w fazie eliminacji były znacznie wydłużone w porównaniu z pacjentami grupy kontrolnej, co wskazuje na zmniejszony klirens u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Szczególne właściwości produktu ValproLEK 500:

W porównaniu z walproinianem sodu w postaci opornej na działanie soku żołądkowego, produkt o przedłużonym uwalnianiu w tej samej dawce ma następujące właściwości:

- brak opóźnienia w działaniu po podaniu leku;
- opóźnione wchłanianie;
- porównywalna biodostępność;
- mniejsze maksymalne stężenie całkowite oraz stężenie frakcji wolnej w osoczu (C_{max} mniejsze o około 25%, ale stosunkowo trwale utrzymujące się plateau w ciągu 4 do 14 godzin po podaniu).
W wyniku spłaszczenia stężeń maksymalnych, stężenia kwasu walproinowego są bardziej wyrównane i wykazują bardziej jednolity rozkład w ciągu doby;
- bardziej liniowa zależność między dawkami i stężeniami w osoczu (całkowitymi i frakcji wolnej).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach wykazano teratogenne własności kwasu walproinowego.

Nie ma dalszych istotnych danych nieklinicznych ponad zamieszczone w innych punktach Charakterystyki Produktu Leczniczego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Krzemionka koloidalna bezwodna
Krzemionka koloidalna uwodniona
Etyloceluloza
Hypromeloza
Sacharoza sodowa (E954)

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Makrogol 6000
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki są pakowane w blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.
Wielkość opakowań: 20, 30, 50, 60, 90, 100 i 200 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12376

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

08.09.2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO