

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

CONVULEX 150, 150 mg, kapsułki miękkie
CONVULEX 300, 300 mg, kapsułki miękkie
CONVULEX, 500 mg, kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 kapsułka CONVULEX 150 zawiera 150 mg kwasu walproinowego (*Acidum valproicum*),
1 kapsułka CONVULEX 300 zawiera 300 mg kwasu walproinowego (*Acidum valproicum*).
1 kapsułka CONVULEX zawiera 500 mg kwasu walproinowego (*Acidum valproicum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułki miękkie.

CONVULEX 150, kapsułki 150 mg i CONVULEX 300, kapsułki 300 mg: Różowe owalne kapsułki żelatynowe z nadrukowanym odpowiednio napisem „150” i „300”.

CONVULEX, kapsułki 500 mg: Różowe podłużne żelatynowe kapsułki z wydrukowanym napisem „500”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

W leczeniu

- napadów uogólnionych w postaci:

- napadów mioklonicznych
- napadów toniczno-klonicznych
- napadów atonicznych
- napadów nieświadomości

- napadów ogniskowych:

- napadów z prostymi i złożonymi objawami
- napadów ogniskowych wtórnie uogólnionych
- zespołu Lennoxa i Gastauta

Choroba afektywna dwubiegunowa:

Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w przypadku nieskuteczności produktów litu, karbamazepiny.

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 lub CONVULEX 300 lub CONVULEX kapsułki, może być stosowany u dzieci o masie ciała powyżej 17 kg, pod warunkiem możliwości połknięcia 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 rutynowa kontrola stężenia produktu w surowicy krwi ma znaczenie pomocnicze w przypadku niedostatecznej kontroli napadów drgawkowych lub nasilenia się działań niepożądanych (patrz punkt 5.2).

Monoterapia

Dorośli

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

Dzieci

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

Dzieci o masie ciała większej niż 20 kg

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

Dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

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

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

Pacjenci z niewydolnością nerek i (lub) zaburzeniami czynności wątroby

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

Leczenie skojarzone

Jeżeli w momencie rozpoczynania leczenia kwasem walproinowym, pacjent przyjmuje już inny lek przeciwdrgawkowy, należy odstawiać go powoli. Zatem rozpoczęcie leczenia preparatem CONVULEX powinno następować stopniowo, a dawka celowa powinna zostać osiągnięta po około dwóch tygodniach. W przypadku kiedy kwas walproinowy stosowany jest z produktem przeciwdrgawkowym, który powoduje zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, np. fenytoina, fenobarbital, karbamazepina, może być konieczne zwiększenie dawki kwasu walproinowego z 5 do 10 mg/kg mc. na dobę. Gdy aktywność enzymów wątrobowych powróci do normy, możliwe jest utrzymanie kontroli nad napadami za pomocą zredukowanej dawki kwasu walproinowego. Jeśli jednocześnie podawane były barbiturany i gdy obserwuje się uspokojenie (szczególnie u dzieci), dawka barbituranu powinna być zmniejszona.

Choroba afektywna dwubiegunowa

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

Choroba afektywna dwubiegunowa (wyłącznie dorośli)

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na kwas walproinowy, walproinian sodu lub na którąkolwiek z substancji pomocniczych.
- Ostre i przewlekłe zapalenie wątroby.
- Stosowanie u pacjenta z przebyłym ciężkim zapaleniem wątroby, zwłaszcza polekowym lub u pacjenta z wywiadem rodzinnym świadczącym o ciężkim zapaleniu wątroby.
- Porfiria.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wątroba: Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać rutynowe badania czynności wątroby i przeprowadzać je okresowo podczas pierwszych 6 miesięcy, szczególnie w przypadku pacjentów, u których wcześniej występowały choroby wątroby; tacy pacjenci powinni pozostawać pod stałą kontrolą lekarską (patrz również punkt 4.8).

Badania czynności wątroby powinny obejmować: czas protrombinowy, transaminazy i (lub) bilirubinę i (lub) fibrynogen w osoczu. Początkowo może nastąpić zwiększenie stężenia transaminazy, co zazwyczaj ustępuje po zmniejszeniu dawki.

Pacjenci z nieprawidłowościami w badaniach biochemicznych powinni ponownie być poddani ocenie klinicznej, a parametry prób czynnościowych wątroby włączając czas protrombinowy powinny być monitorowane dopóki nie powrócą do wartości prawidłowych. Jeśli czas protrombinowy jest wydłużony, a dodatkowo występują inne nieprawidłowości, to należy przerwać leczenie.

Zaburzenia czynności wątroby, włączając niewydolność wątroby, występowały u pacjentów stosujących kwas walproinowy lub walproinian sodu. Zwiększone ryzyko występuje u dzieci, szczególnie w wieku poniżej trzech lat i dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolicznymi i zwyrodnieniowymi, chorobą organiczną mózgu lub ciężkimi zaburzeniami związanymi z niedorozwojem umysłowym. Zaburzenia czynności wątroby występują głównie w trakcie pierwszych 6 miesięcy leczenia; najczęściej między 2 a 12 tygodniem leczenia i zwłaszcza podczas stosowania kilku leków przeciwpadaczkowych. W tej grupie wiekowej preferowana jest monoterapia.

Kliniczne objawy są bardziej pomocne od laboratoryjnych metod rozpoznawania wczesnych stadiów niewydolności wątroby. Ciężka lub śmiertelna hepatotoksyczność może być poprzedzona niespecyficznymi objawami, zwykle nagłymi, jak utrata kontroli nad napadami, złe samopoczucie,

osłabienie, letarg, obrzęk, anoreksja, wymioty, bóle brzucha, senność, żółtaczka. Są to wskazania do natychmiastowego odstawienia preparatu. Pacjent powinien być poinformowany o konieczności powiadomienia lekarza o każdym z tych objawów. Trudno jest określić, które z badań jest właściwe, ale parametr badania, które odzwierciedla syntezę białek, np. czas protrombinowy ma największe znaczenie. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, jednoczesne podawanie salicylanów powinno być przerwane ponieważ mają one tę samą drogę przemian metabolicznych, co zwiększa ryzyko niewydolności wątroby.

Hematologia: przed rozpoczęciem leczenia, a także przed zabiegami chirurgicznymi, lekarz powinien sprawdzić za pomocą odpowiednich badań (morfologia, czas krwawienia i krzepnięcia), że nie ma ryzyka komplikacji związanych z krwawieniem (patrz również punkt 4.8).

Pacjenci ze stwierdzonym w wywiadzie zaburzeniem czynności szpiku kostnego powinni być dokładnie monitorowani.

Trzustka: Ciężkie zapalenia trzustki, mogące powodować zgon, były rzadko stwierdzane. Ryzyko zgonu występuje częściej u małych dzieci i zmniejsza się wraz z wiekiem. Ciężkie napady lub ciężkie zaburzenia neurologiczne w połączeniu ze stosowaniem leków przeciwdrgawkowych mogą być czynnikiem ryzyka prowadzącym do ciężkiego zapalenia trzustki. Niewydolność wątroby i zapalenie trzustki zwiększają ryzyko zgonu. Pacjent powinien zostać poinformowany o konieczności konsultacji z lekarzem natychmiast, jeżeli pojawią się objawy zapalenia trzustki (np. bóle brzucha, nudności, wymioty). Należy przeprowadzić badania (stężenie amylazy w surowicy) u pacjenta, u którego występują objawy sugerujące zapalenie trzustki. Jeśli zapalenie trzustki zostanie stwierdzone, należy odstawić stosowanie kwasu walproinowego. Pacjenci ze stwierdzonym w wywiadzie zapaleniem trzustki, powinni być ściśle monitorowani (patrz punkt 4.8).

Zwiększenie masy ciała: Walproinian bardzo często powoduje zwiększenie masy ciała, który może być progresywny. Wszyscy pacjenci powinni być ostrzeżeni o ryzyku zwiększenia masy ciała, w celu podjęcia działań minimalizujących to działanie niepożądane.

Toczeń rumieniowaty układowy: Walproinian może, chociaż rzadko, spowodować toczeń rumieniowaty układowy lub nasilić występujący już toczeń rumieniowaty układowy.

Zwiększone stężenie amoniaku we krwi: Jeżeli podejrzewany jest niedobór enzymatyczny w cyklu przemiany mocznika, należy przeprowadzić badania metabolizmu przed rozpoczęciem leczenia ponieważ walproinian może powodować zwiększenie stężenia amoniaku we krwi i wystąpienie śpiączki. U dzieci z wywiadem świadczącym o niewyjaśnionych objawach dotyczących przewodu pokarmowego (brak apetytu, wymioty), o epizodach śpiączki, opóźnieniu rozwoju umysłowego lub o przypadkach występowania w rodzinie śmierci noworodków lub dzieci, należy przed rozpoczęciem leczenia walproinianem sodu wykonać metaboliczne badania, zwłaszcza stężenie amoniaku we krwi na czczo i po posiłku.

Hormon tarczycy: W zależności od stężenia w osoczu, walproinian może rozproszyć hormon tarczycy z osocza, miejsca wiązania białek i zwiększyć ich metabolizm, co może prowadzić do fałszywego rozpoznania niedoczynności tarczycy.

Nerki: U pacjentów z niewydolnością nerek może wystąpić zwiększenie stężenia frakcji wolnej kwasu walproinowego w surowicy krwi i konieczności zmniejszenia dawki leku.

Dzieci: U dzieci przed jednoczesnym podaniem salicylanów należy rozważyć ryzyko toksycznego działania na wątrobę i ryzyko wystąpienia krwawienia.

U dzieci poniżej 3 lat zaleca się stosowanie walproinianu sodu w monoterapii poprzedzonej oceną jego terapeutycznej korzyści w porównaniu do ryzyka uszkodzenia wątroby lub zapalenia trzustki.

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

Ciąża: Kobiety w wieku rozrodczym nie powinny rozpoczynać leczenia kwasem walproinowym bez specjalistycznej porady neurologa. Kwas walproinowy jest lekiem przeciwdrgawkowym z wyboru u pacjentek z występującym pewnym typem padaczki, jak napady padaczkowe uogólnione, z drgawkami lub bez drgawek klonicznych mięśni i wrażliwością na światło. W przypadku padaczki częściowej, kwas walproinowy powinien być stosowany wyłącznie u pacjentek nie odpowiadających na inne leczenie. Kobiety w wieku rozrodczym powinny być poinformowane o potencjalnym wpływie teratogennym na płód (patrz również punkt 4.6).

Cukrzyca: Walproinian eliminowany jest głównie przez nerki, częściowo w postaci ciał ketonowych; może to powodować rzekomo pozytywne wyniki w badaniach moczu na cukrzycę.

Padaczka: Nagłe odstawienie walproinianu może spowodować zwiększenie częstotliwości napadów.

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w poszczególnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości, że zwiększone ryzyko występuje także podczas stosowania karbamazepiny.

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.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wpływ walproinianu na inne leki:

- Neuroleptyki, inhibitory MAO, leki przeciwdepresyjne i benzodiazepiny

Walproinian może nasilać działanie innych leków psychotropowych jak neuroleptyki, inhibitory MAO, leki przeciwdepresyjne i benzodiazepiny; w tej sytuacji zalecane jest monitorowanie kliniczne i dostosowanie dawki w zależności od obrazu klinicznego. Skojarzenie z klonazepamem może prowokować ataki padaczkowe.

- Alkohol

Walproinian może nasilać działanie alkoholu.

- Fenobarbital

Walproinian zwiększa stężenie fenobarbitalu w osoczu z powodu hamowania metabolizmu w wątrobie, co powoduje sedację, szczególnie u dzieci. Dlatego zalecane jest kliniczne monitorowanie przez pierwsze 15 dni leczenia skojarzonego oraz natychmiastowe zmniejszenie dawki fenobarbitalu i oznaczenie jego stężenia w osoczu.

- Prymidon

Walproinian zwiększa stężenie prymidonu w osoczu oraz powoduje nasilenie działań niepożądanych (sedacja). Objawy te zanikają w czasie długotrwałego leczenia. Zalecana jest obserwacja objawów klinicznych, szczególnie na początku leczenia skojarzonego z ewentualnym dostosowaniem dawkowania, jeśli konieczne.

- Fenytoina

Walproinian zmniejsza całkowite stężenie fenytoiny w osoczu. Ponadto walproinian zwiększa stężenie wolnej fenytoiny z możliwością wystąpienia objawów przedawkowania (kwas walproinowy wypiera fenytoinę z wiązań z białkami i zmniejsza metabolizm w wątrobie). Dlatego zalecane jest monitorowanie kliniczne; w przypadku oznaczenia stężenia fenytoiny w osoczu, należy określić poziom frakcji wolnej.

- *Karbamazepina*

Istnieją doniesienia o działaniu toksycznym w czasie jednoczesnego stosowania karbamazepiny i walproinianu, ponieważ walproinian może nasilać działanie toksyczne karbamazepiny. Zalecana jest kliniczna obserwacja pacjenta, szczególnie na początku leczenia skojarzonego z ewentualnym dostosowaniem dawkowania, jeśli konieczne.

- *Lamotrygina*

Walproinian może hamować metabolizm lamotryginy i wydłużać jej okres półtrwania, wymaga to dostosowania dawki (zmniejszenie dawki lamotryginy). Jednoczesne podawanie walproinianu i lamotryginy może zwiększyć ryzyko ciężkich reakcji skórnych, szczególnie u dzieci.

- *Zydowudyna*

Walproinian może zwiększać stężenie zydowudyny w osoczu i powodować zwiększenie jej toksyczności.

- *Antykoagulanty zależne od witaminy K oraz kwas acetylosalicylowy*

Przeciwwskrzepowe działanie warfaryny, kumaryny oraz przeciw płytkowe działanie kwasu acetylosalicylowego może być zwiększone poprzez wyparcie z wiązań z białkami przez walproinian. Czas protrombinowy powinien być często monitorowany podczas stosowania doustnych preparatów przeciwwskrzepowych.

- *Temozolomid*

Jednoczesne podawanie temozolomidu i walproinianu może powodować niewielkie zmniejszenie klirensu temozolomidu, co nie ma znaczenia klinicznego.

Wpływ innych leków na walproinian

- *Leki przeciwpadaczkowe*

Leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy (w tym fenytoina, fenobarbital, prymidon, karbamazepina) zmniejszają stężenie kwasu walproinowego w osoczu. W przypadku leczenia skojarzonego, dawki powinny być dostosowane do stężenia preparatów we krwi.

- *Felbamat*

Z drugiej strony, skojarzenie felbamatu i walproinianu może zwiększyć stężenie kwasu walproinowego w osoczu. Dawkowanie walproinianu powinno być monitorowane.

- *Meflochina*

Zarówno meflochina jak i chlorochina mogą obniżyć próg drgawkowy. Meflochina może zmniejszać stężenie walproinianu. Dawkowanie walproinianu sodu powinno być w związku z tym dostosowane.

- *Leki silnie wiążące się z białkami krwi*

W przypadku jednoczesnego stosowania walproinianu i preparatów silnie wiążących białka (np. kwas acetylosalicylowy), może prowadzić do zwiększenia stężenia wolnego walproinianu w osoczu.

- *Cymetydyna, erytromycyna*

Stężenie walproinianu w osoczu może ulegać zwiększeniu przy jednoczesnym stosowaniu z cymetydyną i erytromycyną (jako wynik hamowania metabolizmu w wątrobie).

- *Antybiotyki typu karbapenemu (panipenem, meropenem, imipenem)*

Antybiotyki typu karbapenemu (np. meropenem, panipenem, imipenem) mogą zmniejszyć stężenie kwasu walproinowego w osoczu poniżej stężenia terapeutycznego. Jeżeli występuje konieczność podawania takich antybiotyków, należy dokładnie monitorować stężenie kwasu walproinowego w osoczu.

Cholestyramina może zmniejszać wchłanianie walproinianu.

Inne interakcje

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania kwasu walproinowego i produktów przeciwpadaczkowych, których właściwości farmakodynamiczne nie zostały ustalone.

Walproinian sodu nie pobudza w znaczący sposób enzymów wątrobowych i w związku z tym nie wpływa na skuteczność doustnych preparatów antykoncepcyjnych.

4.6 Ciąża i laktacja

Ciąża

Ryzyko związane ze stosowaniem walproinianu u matek padaczką w okresie ciąży przedstawia się następująco:

- Ryzyko związane z padaczką i produktów przeciwpadaczkowymi

U dzieci matek z padaczką stosujących leczenie przeciwdrgawkowe, całkowity współczynnik występowania wad rozwojowych jest 2 do 3 razy większy (około 3%) niż w całej populacji. Zwiększona liczba dzieci z wadami rozwojowymi występowała w przypadku leczenia skojarzonego. Nie stwierdzono formalnie wpływu leczenia i choroby na powstawanie wad rozwojowych. Wady występujące najczęściej to rozszczep wargi i wady sercowo-naczyniowe.

Badania epidemiologiczne sugerują związek między wpływem kwasu walproinowego na płód, a ryzykiem opóźnienia w rozwoju. Wiele czynników, włączając padaczkę występującą u matki, może mieć na to wpływ; trudno jest określić znaczenie wpływu choroby i leczenia przeciwpadaczkowego na powstawanie tych wad u dzieci. Należy unikać przerwania leczenia przeciwpadaczkowego ponieważ może to wywołać napady, które mogą stanowić ryzyko dla matki i płodu.

- Ryzyko związane z walproinianem

U zwierząt działanie teratogenne wykazano u myszy, szczurów i królików. Wykazano, że duże stężenie w osoczu oraz wielkość dawki wpływa na wady cewy nerwowej.

U ludzi zwiększona częstość występowania wad rozwojowych (włączając wady twarzoczaszki, spodziectwo oraz liczne deformacje głównie kończyn) została wykazana u potomstwa matek z padaczką leczoną walproinianem.

Stosowanie walproinianu związane jest z występowaniem wad cewy nerwowej jak rozszczep kręgosłupa z przepukliną oponowo-rdzeniową oraz rozszczep kręgosłupa tylny. Częstość występowania tych defektów została określone na poziomie 1-2%.

- Wnioski z powyższych danych

Planowanie ciąży przez pacjentkę powinno być okazją do ponownej oceny leczenia przeciwpadaczkowego. Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o ryzyku i korzyściach płynących ze stosowania leczenia przeciwpadaczkowego w czasie ciąży.

Zastosowanie kwasu foliowego przed zajściem w ciążę redukuje ryzyko wystąpienia wad cewy nerwowej u potomstwa kobiet z grup wysokiego ryzyka. Chociaż nie ma bezpośredniego dowodu takiego działania u kobiet przyjmujących leki przeciwpadaczkowe, należy zalecić kobietom przyjmowanie kwasu foliowego (5 mg) jak tylko zostanie stwierdzona ciąża.

Dostępne dane sugerują stosowanie monoterapii w leczeniu przeciwpadaczkowym u kobiet w okresie ciąży. Dawkowanie powinno być sprawdzone przed zajściem w ciążę. Należy zastosować najmniejszą skuteczną dawkę podzieloną ponieważ powikłania ciąży związane są z dużą dawką dobową oraz wielkością pojedynczych dawek. Częstość występowania wad cewy nerwowej zwiększa się wraz ze zwiększeniem dawki, szczególnie większe niż 1000 mg na dobę. Stosowanie kilku dawek w ciągu doby oraz stosowanie formuły o przedłużonym uwalnianiu jest zalecane ze względu na unikanie dużego stężenia w osoczu. Podczas ciąży nie należy przerywać przeciwpadaczkowej terapii walproinianem jeśli jest ona skuteczna. Jednakże należy przeprowadzić specjalistyczne badania prenatalne w celu wykluczenia występowania wad cewy nerwowej lub innych wad rozwojowych. Ciąża powinna być w szczególności monitorowana w czasie badań ultrasonograficznych i innych (patrz punkt 4.4).

- Ryzyko dla noworodków

Bardzo rzadko donoszono o występowaniu zespołu krwotocznego u noworodków matek, które w czasie ciąży przyjmowały walproinian sodu. Zespół krwotoczny związany jest z hipofibrynogenemią. Donoszono również o afibrynogenemii, która może powodować zgon. Hipofibrynogenemia jest prawdopodobnie związana ze zmniejszeniem czynników krzepnięcia. Należy jednak zauważyć, że zespół krwotoczny może być również spowodowany przez fenobarbital i inne leki indukujące enzymy.

U noworodków należy przeprowadzić oznaczenie liczby płytek krwi, stężenie fibrynogenu w osoczu oraz czynniki krzepnięcia.

Laktacja

Stężenie kwasu walproinowego w mleku ludzkim jest bardzo małe i wynosi między 1% a 10% stężenia w surowicy u matki. Nie zaobserwowano działań niepożądanych u karmionych dzieci. Decyzja o karmieniu piersią powinna być podjęta po ocenie wszystkich faktów.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Pacjenci powinni być uprzedzeni o ryzyku występowania przemijającej senności, zwłaszcza w przypadku stosowania kilku leków przeciwdrgawkowych lub w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków (np. benzodiazepin), które również mogą powodować senność.

4.8 Działania niepożądane

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Kwas walproinowy hamuje drugą fazę agregacji płytek prowadząc do wydłużenia czasu krwawienia i często do trombocytopenii. Jest to zazwyczaj związane z dawkami większymi niż zalecane i jest przemijające. Trombocytopatia zależna od niedoboru w czynnika VIII/ czynnika von Willebrand'a, może również prowadzić do wydłużenia czasu krwawienia.

Mogą zdarzyć się również przypadki izolowanej redukcji fibrynogenu.

Często występuje łagodne odwracalne zahamowanie czynności szpiku.

Powstawanie siniaków i krwawienia są wskazaniem do odstawienia produktu na czas badania przyczyny. Sporadycznie występuje agranulocytoza i limfocytoza. Rzadko występuje niedokrwistość, leukopenia i pancytopenia. Te nieprawidłowości powracają do wartości prawidłowych po odstawieniu produktu.

Zaburzenia układu immunologicznego: Rzadko występuje zapalenie naczyń. Istnieją doniesienia o reakcjach alergicznych (od wysypki do reakcji nadwrażliwości). Rzadko występuje liszaj rumieniowaty uogólniony.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi: Rzadko występują nieregularne miesiączki lub brak miesiączki. Bardzo rzadko występuje ginekomastia.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Może występować hiperamonemia bez zmian w próbach czynnościowych wątroby. Często może pojawić się łagodna hiperamonemia, która jest zazwyczaj przejściowa i nie powoduje konieczności przerwania leczenia. Może objawiać się wymiotami, ataksją i zaburzeniem świadomości. Jeśli wystąpią takie objawy, leczenie należy przerwać. Istnieją również doniesienia o hiperamonemii powiązanej z objawami neurologicznymi (patrz punkt 4.4). Rzadko występują obrzęki.

Zaburzenia psychiczne: Depresja.

Zaburzenia układu nerwowego: Ataksja i zawroty głowy występują rzadko; często występuje drżenie; objawy te są zależne od dawkowania.

Rzadko występuje uspokojenie polekowe, zazwyczaj po stosowaniu leczenia skojarzonego z innymi produktami przeciwdrgawkowymi. W monoterapii występuje rzadko i jest zazwyczaj przemijające. Odnotowano rzadkie przypadki letargu i niezbyt częste przypadki splątania, czasami przechodzące w ośpienie, czasem powiązane z halucynacjami lub drgawkami. Rzadko obserwowano przypadki encefalopatii i śpiączki. Działania te były często związane ze zbyt dużą dawką początkową lub zbyt szybkim zwiększaniem dawki albo z jednoczesnym stosowaniem innych produktów przeciwdrgawkowych, głównie fenobarbitalu. Objawy te są zazwyczaj przejściowe i zanikają wraz z odstawieniem produktu lub zmniejszeniem dawki. Obserwowane były bardzo rzadkie przypadki objawów pozapiramidowych włączając parkinsonizm lub przemijającą demencję związaną z przemijającą atrofią mózgu.

Może wystąpić zwiększona czujność, co jest generalnie korzystne, ale rzadko występuje agresja, hiperaktywność i degradacja zachowania.

Szum w uszach i utrata słuchu, odwracalna lub nie występowała rzadko, chociaż nie ustalono związku przyczynowego.

Istnieją rzadkie doniesienia o bólach głowy. Rzadko występuje oczopląs.

Często występuje parestezja.

Zaburzenia żołądka i jelit: Istnieją doniesienia o rzadkich przypadkach zapalenia trzustki, czasami zakończonego zgonem (patrz punkt 4.4). Obserwuje się zwiększenie łaknienia, co powoduje zwiększenie masy ciała, co jest progresywne i znaczące (patrz punkt 4.4). Często na początku leczenia występują podrażnienia układu pokarmowego i rzadziej nudności. Mogą wystąpić wymioty, biegunki, anoreksja i zaparcia.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Początkowo może wystąpić przejściowe zwiększenie aktywności transaminazy. Rzadko występuje ciężkie zaburzenie czynności wątroby po zażyciu kwasu walproinowego, czasem z zejściem śmiertelnym (patrz punkt 4.4). Rzadko występuje porfiria.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Często występuje przemijająca utrata włosów, zależna od wielkości dawki. Działanie to ustępuje w ciągu 6 miesięcy, jednak włosy mogą odrosnąć bardziej kręcone. Rzadko występuje porfiria i trądzik. Bardzo rzadko występuje nadmierne owłosienie.

Reakcje skórne jak wysypka osutkowa występują rzadko. W wyjątkowych przypadkach występuje martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona i rumień wielopostaciowy.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych: istnieją rzadkie doniesienia o przemijającym zespole Fanconiego związanym ze stosowaniem walproinianu, ale mechanizm powstawania zaburzenia nie jest znany. Bardzo rzadko występuje mimowolne oddawanie moczu.

4.9 Przedawkowanie

Odnotowano przypadkowe lub samobójcze przedawkowanie walproinianu. Jeśli stężenie walproinianu w osoczu jest 5 do 6 razy większe niż maksymalne stężenie terapeutyczne, nie powinny wystąpić inne objawy niż nudności, wymioty i zawroty głowy.

Kliniczne objawy ciężkiego przedawkowania to: śpiączka, zmniejszenie napięcia mięśniowego, hiporefleksja, zwężenie źrenic i zaburzenia oddychania; może również wystąpić kwasica metaboliczna. Pojawiać się mogą również inne objawy, opisywano m.in. napady drgawkowe w przypadku bardzo dużych stężeń leku w osoczu krwi.

Opisywano przypadki zwiększenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego związanego z obrzękiem mózgu. Leczenie szpitalne w przypadku zatrucia powinno obejmować: stałe nadzorowanie czynności układu krążenia i oddychania. W najcięższych przypadkach konieczna może się okazać hemodializa lub nawet transfuzja wymienna. W pojedynczych przypadkach skuteczne było zastosowanie naloksonu. Rokowanie w zatruciu kwasem walproinowym jest z reguły korzystne, choć po szczególnie ciężkich zatruciach opisywano zejścia śmiertelne.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe, pochodne kwasów tłuszczowych
Kod ATC: N03A G01

Kwas walproinowy jest substancją przeciwdrgawkową.

Najbardziej prawdopodobnym działaniem walproinianu jest działanie hamujące kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), poprzez działanie na dalszą syntezę lub dalszy metabolizm GABA. Poprzez aktywację dekarboksylazy kwasu glutaminowego i hamowanie GABA-transaminazy dochodzi do znacznego zwiększenia stężenia GABA w pęcherzykach synaptycznych i szczeliny międzysynaptycznej. Jako neuroprzebieg hamujący, GABA hamuje wyładowania pre i postsynaptyczne i zapobiega w ten sposób rozszerzaniu się czynności drgawkowej. Działanie psychotropowe walproinianu przejawia się poprawą koordynacji wzrokowo-ruchowej i zdolności koncentracji. Dobra skuteczność i szybkie działanie walproinianu w leczeniu epizodów maniakalnych u pacjentów z zaburzeniami maniakalno-depresyjnymi (dwubiegunowymi) zostało wykazane u wielu pacjentów w czasie badań kontrolowanych z użyciem placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

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

Dystrybucja:

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

Metabolizm:

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

Wydalanie:

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

Specjalne grupy pacjentów:

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

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Karion 83

Glicerol 85%

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Kwas solny 25%

Otoczka:

Hydroksypropylometylocelulozy ftalan

Dibutyloftalan

Skład tuszu:

Szelak

Żelaza tlenek czarny (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

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 100 kapsułek w blistrach PVC/PVDC/Aluminium

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Gerot Pharmazeutika GmbH,
Arnethgasse 3,
A-1160 Wiedeń
Austria

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA 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 / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

CONVULEX 150, 150 mg, kapsułki	14.06.1999
CONVULEX 300, 300 mg, kapsułki	14.06.1999
CONVULEX, 500 mg, kapsułki	08.03.1999

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO