

## Charakterystyka Produktu Leczniczego

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Convival Chrono, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletki o przedłużonym uwalnianiu Convival Chrono zawiera 500 mg sodu walproinianu (*Natrii valproas*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Białe owalne tabletki o przedłużonym uwalnianiu z linią podziału i wytłoczonym napisem CC5 po jednej stronie.

Tabletkę można podzielić na dwie równe części.

### 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 maniakałnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Kontynuację leczenia walproinianem można rozważać u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem ostrej fazy manii.

#### 4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Zastosowanie postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu pozwala na podawanie produktu Convival Chrono w jednej dawce dobowej lub 2 dawkach na dobę.

Jeśli istnieją wskazania, produkt Convival Chrono tabletki o przedłużonym uwalnianiu może być stosowany u dzieci o masie ciała powyżej 17 kg, pod warunkiem możliwości połknięcia tabletki.

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

Dawkę dobową produktu Convival Chrono należy ustalać w zależności od wieku i masy ciała, poza tym zawsze należy brać pod uwagę indywidualną wrażliwość na walproinian.

Podstawą ustalenia optymalnej dawki produktu Convival Chrono powinna być zawsze skuteczność kliniczna. Określenie stężenia leku w surowicy krwi ma znaczenie pomocnicze i powinno być wykonywane w przypadku niedostatecznej kontroli napadów drgawkowych lub podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych. Za stężenia skuteczne walproinianu w surowicy krwi uznaje się 300 - 700  $\mu\text{mol/litr}$ .

#### Zmiana terapii na leczenie postaciami o przedłużonym uwalnianiu (Convival Chrono).

W przypadku zmiany leku w postaci konwencjonalnych tabletek na lek w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, zaleca się (zgodnie z obecnym stanem wiedzy) utrzymanie takiej samej dawki dobowej.

#### Rozpoczynanie leczenia produktem Convival Chrono w padaczce:

W razie rozpoczynania leczenia produktem Convival Chrono jako jedynym lekiem przeciwpadaczkowym, dawkę należy zwiększać co 2-3 dni, tak, aby po tygodniu osiągnąć średnią zalecaną dawkę.

W razie wprowadzania produktu Convival Chrono u pacjentów już leczonych innymi lekami przeciwpadaczkowymi, należy stopniowo zwiększać dawkę produktu Convival Chrono, aż do osiągnięcia średniej zalecanej dawki w ciągu 2 tygodni. Następnie należy zmniejszyć dawkę pozostałych leków w stopniu zapewniającym optymalną kontrolę napadów drgawkowych lub ewentualnie zaprzestać ich stosowania.

W razie konieczności dołączenia do terapii innych leków przeciwdrgawkowych, należy wprowadzać je stopniowo (patrz punkt 4.5).

Początkowa dawka dobową wynosi zwykle 5 do 15 mg/kg masy ciała i powinna być zwiększana stopniowo co 2-3 dni po 5 mg/kg masy ciała do osiągnięcia dawki optymalnej (patrz: Rozpoczynanie leczenia produktem Convival Chrono).

Zwykle dawka dobową wynosi 20 do 30 mg/kg masy ciała podawana w jednej lub w dwóch dawkach podzielonych.

W razie konieczności dawka dobową może być nawet większa niż 50 mg/kg masy ciała pod warunkiem prowadzenia ścisłej kontroli klinicznej stanu pacjenta (patrz punkt 4.4.).

#### Dzieci powyżej 17 kg masy ciała

Przeciętna dawka to 30 mg/kg masy ciała na dobę.

#### Dorośli

Przeciętna dawka to 20 do 30 mg/kg masy ciała na dobę.

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka leku może zmieniać się w stopniu nie mającym istotnego znaczenia klinicznego. Dawkowanie powinno być uzależnione od wyników terapii (kontrola napadów drgawkowych).

#### Epizody maniakalne w chorobie afektywnej dwubiegunowej:

##### *Dorośli:*

Dawkę dobową powinien ustalić i sprawdzać indywidualnie lekarz prowadzący.

Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 750 mg. Ponadto w badaniach klinicznych uzyskano zadowalający profil bezpieczeństwa po zastosowaniu dawki początkowej wynoszącej 20 mg walproinianu /kg masy ciała. Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu można podawać raz lub dwa razy dziennie. Dawkę należy zwiększać tak szybko, jak to możliwe, do uzyskania najniższego stężenia terapeutycznego zapewniającego pożądaną 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.

Kontynuację leczenia epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej należy dostosowywać indywidualnie, tak, aby pacjent przyjmował najniższą skuteczną dawkę.

##### *Dzieci i młodzież:*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Convival Chrono w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej u pacjentów poniżej 18 lat.

#### **4.3. Przeciwwskazania**

- Nadwrażliwość na walproinian sodu lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu
- Ostre i przewlekłe zapalenie wątroby

- Stosowanie u pacjenta z przebytych ciężkim zapaleniem wątroby, zwłaszcza polekowym lub u pacjenta z wywiadem rodzinnym świadczącym o ciężkim zapaleniu wątroby
- Porfiria
- Jednoczesne stosowanie z meflochiną

#### **4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

#### **Specjalne ostrzeżenia**

##### Zaburzenia czynności wątroby

W rzadkich przypadkach zgłaszano wystąpienie znacznego uszkodzenia wątroby, kończącego się niekiedy zgonem.

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

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

##### Objawy

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

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

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

##### Rozpoznanie

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

Wśród rutynowych testów laboratoryjnych największe znaczenie mają testy, które odnoszą się do syntezy białek, a zwłaszcza PT (czasu protrombinowego). W przypadku 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: *Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania*), lekarz powinien przerwać leczenie walproinianem sodu (również produktami zawierającymi salicylany, jeżeli są jednocześnie przyjmowane przez pacjenta, ponieważ salicylany mają tę samą drogę przemian metabolicznych).

##### Zapalenie trzustki

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

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

### **Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia należy wykonywać laboratoryjne badania 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 walproinianu sodu w monoterapii poprzedzonej oceną jego terapeutycznej korzyści w porównaniu do ryzyka uszkodzenia wątroby lub zapalenia trzustki (patrz: *Specjalne ostrzeżenia*).

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

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

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

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

Rzadko zgłaszano wystąpienie zapalenia trzustki, dlatego w przypadku ostrych bólów brzucha, również przed zabiegiem chirurgicznym, zaleca się oznaczenie aktywności enzymów trzustkowych. W przypadku wystąpienia zapalenia trzustki leczenie walproinianem sodu należy przerwać.

Walproinian sodu 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 walproinianem sodu wykonać badania metaboliczne, zwłaszcza stężenie amoniaku we krwi na czczo i po posiłku.

Walproinian sodu 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 potencjalnego ryzyka jego szkodliwego działania.

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

Kobiety w wieku rozrodczym (patrz punkt 4.6).

Należy przygotować odpowiednie poradnictwo, dostępne dla wszystkich kobiet w wieku rozrodczym chorujących na padaczkę, odnośnie ryzyka związanego z ciążą.

#### **4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

##### Wpływ walproinianu na inne leki

##### *Neuroleptyki, inhibitory MAO, leki przeciwdepresyjne i benzodiazepiny*

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

##### *Fenobarbital*

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

##### *Prymidon*

Walproinian stosowany jednocześnie z prymidonem powoduje zwiększenie jego stężenia w osoczu krwi 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 krwi. Ponadto walproinian 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 krwi, należy szczególną uwagę zwrócić na poziom frakcji wolnej.

##### *Karbamazepina*

Zgłaszano toksyczne działanie podczas jednoczesnego stosowania walproinianu sodu i karbamazepiny, ponieważ walproinian może nasilać toksyczność karbamazepiny. Zaleca się kliniczną obserwację pacjenta, zwłaszcza na początku skojarzonego leczenia, i dostosowanie dawek leku, jeżeli konieczne.

##### *Lamotrygina*

Walproinian hamuje metabolizm lamotryginy i wydłuża jej okres półtrwania; wymaga to odpowiedniej modyfikacji dawek (zmniejszenia dawki lamotryginy). Jednoczesne podawanie walproinianu z lamotryginą może zwiększyć ryzyko wystąpienia wysypki.

##### *Zydowudyna*

Walproinian może powodować zwiększenie stężenia zydowudyny w osoczu krwi, co może prowadzić do nasilenia jej toksyczności.

##### Wpływ innych leków na walproinian

##### *Leki przeciwpadaczkowe*

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

### *Felbamat*

Jednoczesne stosowanie felbamatu i walproinianu może powodować zwiększenie stężenia kwasu walproinowego we krwi. Należy dokładnie obserwować pacjenta i w razie potrzeby dostosować dawkę walproinianu.

### *Meflochina*

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

Jednoczesne stosowanie walproinianu z meflochiną jest przeciwwskazane.

### *Leki silnie wiążące się z białkami krwi*

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

### *Środki przeciwzakrzepowe zależne od witaminy K*

Należy dokładnie monitorować czas protrombinowy w przypadku jednoczesnego stosowania walproinianu i środków przeciwzakrzepowych zależnych od witaminy K.

### *Cymetydyna, erytromycyna*

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

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

Leki te mogą powodować zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego we krwi poniżej stężenia terapeutycznego, czasami obserwowano wystąpienie drgawek. W przypadku konieczności podania tych antybiotyków należy monitorować stężenie kwasu walproinowego we krwi.

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

### Inne interakcje:

Występowanie encefalopatii i (lub) hiperamonemii było związane z jednoczesnym stosowaniem walproinianu i topiramatu. Pacjentów leczonych jednocześnie tymi dwoma lekami należy uważnie obserwować w celu wykrycia wystąpienia objawów encefalopatii spowodowanej hiperamonemią.

Walproinian nie pobudza układu enzymów wątrobowych, a w związku z tym nie wpływa na skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych.

## **4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Produktu nie należy stosować w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne (tj. w przypadku, gdy inne sposoby leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane). Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia.

### Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety z padaczką, przed zastosowaniem kwasu walproinowego (niezależnie od postaci farmaceutycznej), które mogą zajść w ciążę podczas stosowania leku, powinny otrzymać specjalistyczną poradę. Z powodu potencjalnego ryzyka dla płodu, należy rozważyć korzyści z zastosowania leku w stosunku do ryzyka. W przypadku, gdy leczenie kwasem walproinowym jest konieczne, należy przedsięwziąć środki ostrożności w celu minimalizowania potencjalnego ryzyka teratogenności (patrz poniżej punkt 4.6.1 W świetle powyższych danych).

#### **4.6.1 Ciąża**

Na podstawie doświadczeń u ciężarnych kobiet z padaczką, ryzyko związane ze stosowaniem walproinianu sodu podczas ciąży opisano poniżej.

### *Ryzyko związane z padaczką i lekami przeciwpadaczkowymi*

Wykazano, że u kobiet chorujących na padaczkę i stosujących leki przeciwpadaczkowe w czasie ciąży, wady rozwojowe u potomstwa występują 2-3 razy częściej niż w populacji ogólnej (około 3%). Zwiększenie liczby dzieci z wadami rozwojowymi obserwowano podczas leczenia kilkoma lekami. Najczęściej obserwowanymi wadami rozwojowymi są rozszczep wargi i wady sercowo-naczyniowe.

Bardzo rzadko zgłaszano opóźnienie rozwoju u dzieci matek chorych na padaczkę. Nie można odróżnić, czy jest to spowodowane czynnikami genetycznymi, socjalnymi, środowiskowymi, chorobą matki czy leczeniem przeciwpadaczkowym.

Pomimo tego potencjalnego ryzyka nie należy nagle przerywać leczenia przeciwpadaczkowego. Nagłe przerwanie leczenia może powodować nasilenie napadów padaczkowych u matki, które mogą mieć poważne konsekwencje zarówno dla matki jak i dla płodu.

### *Ryzyko związane z walproinianem sodu*

Badania doświadczalne na zwierzętach wykazały działanie teratogenne u myszy, szczurów i królików.

Ludzie: u potomstwa matek z padaczką leczonych walproinianem zgłaszano zwiększenie częstości występowania mniejszych i większych wad rozwojowych, w tym wad cewy nerwowej, wad twarzoczaszki, kończyn, wad wrodzonych układu sercowo-naczyniowego i wad mnogich dotyczących różnych układów ciała.

Są dane wskazujące na związek między ekspozycją na kwas walproinowy *in utero* i ryzykiem wystąpienia opóźnienia rozwoju (często skojarzonego z nieprawidłowościami budowy twarzoczaszki), zwłaszcza werbalnego IQ.

### W świetle powyższych danych

Jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, stanowi to sposobność do ponownego rozważenia wskazań do leczenia przeciwpadaczkowego.

U pacjentek z chorobą afektywną dwubiegunową, które planują ciążę, powinno się rozważyć zaprzestanie leczenia walproinianem.

Należy również rozważyć podanie kobiecie przed zajściem w ciążę kwasu foliowego w odpowiedniej dawce (5 mg na dobę), ponieważ kwas foliowy może zmniejszać ryzyko wad cewy nerwowej.

Zalecana jest monoterapia, właściwe jest podawanie minimalnej skutecznej dawki dobowej. Podawanie leku w kilku podzielonych dawkach w ciągu doby i stosowanie postaci o przedłużonym uwalnianiu jest bardziej korzystne.

Nie należy przerywać u ciężarnej kobiety skutecznego leczenia przeciwpadaczkowego walproinianem sodu.

Należy rozpocząć prenatalne monitorowanie płodu w specjalistycznym ośrodku w celu ewentualnego wczesnego rozpoznania wad cewy nerwowej lub innych wad rozwojowych.

### *Ryzyko dla noworodka*

Bardzo rzadko zgłaszano wystąpienie zespołu krwotocznego u noworodków matek, które stosowały walproinian sodu podczas ciąży. Zespół krwotoczny był związany z hipofibrynogenią; zgłaszano również występowanie afibrynogenemii, która może spowodować zejście śmiertelne. Hipofibrynogenemia jest spowodowana zmniejszeniem aktywności czynników krzepnięcia. Jednakże,

zespół krwotoczny trzeba różnicować ze zmniejszeniem aktywności czynników witaminy K wywołanym przez fenobarbital i leki indukujące enzymy wątrobowe.

Zaraz po urodzeniu należy oznaczyć u noworodka liczbę płytek krwi, stężenie fibrynogenu i czynniki krzepnięcia, oraz wykonać testy krzepnięcia.

#### Karmienie piersią

Walproinian przenika w niewielkim stopniu do mleka, osiągając stężenia rzędu 1-10% stężenia w surowicy matki. Dotychczas u dzieci karmionych piersią przez matki stosujące pochodne kwasu walproinowego nie zaobserwowano działań niepożądanych. Należy rozważyć, czy kobieta może karmić piersią, wzięwszy pod uwagę wszystkie znane fakty.

#### **4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Kierowcy i operatorzy maszyn powinni być ostrzeżeni o możliwości wystąpienia 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 wątroby i dróg żółciowych*

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ): uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.4).

##### *Zaburzenia żołądka i jelit*

Nudności, bóle żołądka, biegunka często występują u niektórych pacjentów na początku leczenia; przemijają zwykle po kilku dniach bez konieczności przerywania leczenia.

Bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ): zgłaszano przypadki zapalenia trzustki, czasami kończącego się zejściem śmiertelnym (patrz punkt 4.4).

##### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ): hiponatremia.

Zespół niedostosowanego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH ang. *Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH*).

##### *Zaburzenia układu nerwowego*

Uspokojenie, zaburzenia pozapiramidowe.

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): ataksja.

Bardzo rzadko ( $<1/10\ 000$ ): przemijające otępienie, związane z przemijającą atrofią mózgu.

Splątanie; opisywano kilka przypadków osłupienia (stupor) lub letargu, czasami powodującego przejściową śpiączkę (encefalopatia), zarówno izolowane, jak i skojarzone z nawrotem napadów podczas leczenia walproinianem sodu, które zmniejszały się po odstawieniu leku lub zmniejszeniu dawki leku. Takie stany najczęściej występują u pacjentów otrzymujących kilka leków przeciwpadaczkowych (zwłaszcza fenobarbital lub topiramata), lub po nagłym zwiększeniu dawkowania walproinianu sodu.

Izolowane, przemijające objawy parkinsonizmu.

Przemijające i (lub) zależne od dawki leku posturalne drżenia mięśniowe i senność.

Mogą często wystąpić przypadki izolowanego i umiarkowanego zwiększenia stężenia amoniaku we krwi bez zmian w laboratoryjnych testach czynności wątroby, co nie wymaga przerywania leczenia.

Zgłaszano również przypadki zwiększonego stężenia amoniaku we krwi i wystąpienia objawów neurologicznych, które wymagają dodatkowych badań (patrz punkt 4.4).

##### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ): przypadki niedokrwistości, leukopenii lub pancytopenii.

Częste występowanie małopłytkowości.



Niewydolność szpiku kostnego, w tym aplazja dotycząca krwinek czerwonych.  
Agranulocytoza.

Zgłaszano przypadki izolowanego zmniejszenia stężenia fibrynogenu i wydłużenia czasu krwawienia, na ogół bez objawów klinicznych i podczas stosowania dużej dawki leku (walproinian sodu wykazuje hamujący wpływ na drugą fazę agregacji płytek krwi) (patrz punkt 4.6).

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Bardzo rzadko (<1/10 000): martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, wysypka.

Często zgłaszano przemijające i (lub) zależne od dawki leku wypadanie włosów.

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Brak miesiączki i nieregularne cykle miesiączkowe.

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Zapalenie naczyń.

#### *Zaburzenia ucha i błędnika*

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ): osłabienie słuchu, zarówno przemijające jak i nieprzemijające.

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

Bardzo rzadko (<1/10 000): mimowolne oddawanie moczu.

Istnieją pojedyncze zgłoszenia o przemijającym zespole Fanconiego podczas leczenia walproinianem sodu; mechanizm powstania tego zaburzenia nie jest znany.

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

Obrzęk naczynioruchowy, zespół ciężkiej nadwrażliwości obejmujący w szczególności wysypkę polekową z eozynofilią oraz objawami ogólnymi (DRESS ang. *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), reakcje alergiczne.

#### *Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania*

Bardzo rzadko (<1/10 000): obwodowe obrzęki o umiarkowanym nasileniu.

Może wystąpić zwiększenie masy ciała. Pacjentki z zespołem policystycznych jajników są w grupie ryzyka i należy je dokładnie obserwować (patrz punkt 4.4).

#### *Zaburzenia psychiczne*

Splątanie.

Istnieją doniesienia o zmniejszeniu gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozie oraz o złamaniach u pacjentów stosujących walproinian sodu w długoterminowej terapii. Mechanizm działania walproinianu sodu wpływający na metabolizm kostny nie został ustalony.

### **4.9. Przedawkowanie**

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

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

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

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe.

Kod ATC: N03AG01

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Walproinian sodu 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 neuroprzekazników, czy też z 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 dostarczyły następujących danych:

- biodostępność walproinianu po doustnym podaniu wynosi prawie 100%;
- objętość dystrybucji jest ograniczona głównie do krwi i do płynu zwnątrzkomórkowego ulegającego szybkiej wymianie. Walproinian przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i do mózgu;
- okres półtrwania wynosi 15-17 godzin;
- minimalne stężenia leku w surowicy, niezbędne do uzyskania skuteczności terapeutycznej, wynosi 40-50 mg/l, w szerokim zakresie między 40 a 100 mg/l. W przypadku utrzymywania się stężenia leku powyżej 200 mg/l należy obniżyć dawkę leku;
- stężenia leku w stanie stacjonarnym w surowicy krwi 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;
- walproinian jest usuwany z organizmu za pomocą dializy, jednak hemodializa usuwa tylko frakcję walproinianu niezwiązaną z białkami osocza (około 10%);
- walproinian nie indukuje enzymów wchodzących w skład cytochromu P-450, w przeciwieństwie do większości innych leków przeciwdrgawkowych nie przyspiesza metabolizmu własnego ani innych leków, takich jak środki estrogenowo-progesteronowe i doustne leki przeciwzakrzepowe.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Brak dodatkowych danych.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1. Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń tabletki

Kwas cytrynowy jednowodny

Etyloceluloza

Amonu metakrylanu kopolimer (typu B) <sup>1</sup>

Talk

Krzemionka koloidalna uwodniona

Magnezu stearynian

#### Otoczka

Amonu metakrylanu kopolimer (typu A) <sup>1</sup>

Amonu metakrylanu kopolimer (typu B) <sup>1</sup>

Talk

Karmeloza sodowa

Tytanu dwutlenek (E 171)

Trietylu cytrynian

Wanilina

<sup>1</sup> zawiera kwas sorbinowy

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

2 lata – tabletki w pojemniku z polietylenu (HDPE)

5 lat – tabletki w oranżowym szklanym pojemniku

5 lat – tabletki w pojemniku z polipropylenu (PP)

### **6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Należy szczelnie zamknąć pojemnik po każdym użyciu.

### **6.5. Rodzaj i zawartość opakowania**

50 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu pakowanych w:

a) Oranżowy szklany pojemnik do tabletek z zamknięciem z polietylenu (HDPE) z zabezpieczeniem przed otwarciem, z/lub bez kapsła z osuszaczem, ze zrywanym pierścieniem zabezpieczającym, w tekturowym pudełku.

b) Cylindryczny pojemnik do tabletek z polietylenu (HDPE) z wciskany zamknięciem z polietylenu (LDPE) z zabezpieczeniem przed otwarciem, ze zrywanym pierścieniem gwarancyjnym LDPE, w tekturowym pudełku.

c) Pojemnik do tabletek z polipropylenu (PP) z białą oliwkowym zamknięciem z polietylenu (LDPE) z zabezpieczeniem przed otwarciem z lub/bez kapsła z osuszaczem, ze zrywanym pierścieniem zabezpieczającym, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych zaleceń oprócz podanych w punkcie 4.2.

## **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**

Pozwolenie nr: 19521

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

19.12.2011

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

22.04.2013