

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Convulex 150, 150 mg, kapsułki, miękkie  
Convulex 300, 300 mg, kapsułki, miękkie  
Convulex, 500 mg, kapsułki, miękkie

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka.  
Convulex 150, kapsułki 150 mg i Convulex 300, kapsułki 300 mg: Różowe owalne kapsułki żelatynowe.  
Convulex, kapsułki 500 mg: Różowe podłużne żelatynowe kapsułki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

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
- zespół Lennox i Gastauta

Choroba afektywna dwubiegunowa:

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

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

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości z odpowiednią ilością płynu w czasie posiłku lub po posiłku. W zależności od potrzeb, dostępne są różne dawki oraz zalecane jest indywidualne dawkowanie. Jeśli istnieją wskazania produkt leczniczy Convulex 150, Convulex 300 lub Convulex kapsułki, może być stosowany u dzieci o masie ciała powyżej 17 kg, pod warunkiem, że potrafią połknąć kapsułki.

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

#### Padaczka:

Zazwyczaj dawka dobową powinna być podzielona na kilka dawek. Podczas monoterapii kwasem walproinowym całkowita dawka dobową może być również podana raz na dobę, wieczorem (do maksymalnie 15 mg/kg masy ciała na dobę).

Dawka dobową zależy od wieku i masy ciała pacjenta oraz indywidualnej wrażliwości na walproinian. Optymalna dawka zależy od kontroli nad napadami, a rutynowe badanie stężenia produktu w surowicy ma znaczenie pomocnicze w przypadku niedostatecznej kontroli napadów drgawkowych lub nasilenia się działań niepożądanych (patrz punkt 5.2).

### **Monoterapia**

#### *Dorośli*

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

#### *Dzieci*

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

#### *Dzieci o masie ciała większej niż 20 kg*

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

#### *Dzieci o masie ciała mniejszej niż 20 kg*

Z uwagi na 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 bywa mylące (patrz punkt 5.2).

## **Leczenie skojarzone**

Jeżeli w momencie rozpoczęcia leczenia kwasem walproinowym pacjent przyjmuje już inny lek przeciwdrgawkowy, należy odstawić go powoli. Zatem rozpoczęcie leczenia produktem Convulex powinno następować stopniowo, a dawka celowa powinna zostać osiągnięta po około dwóch tygodniach. Jeśli kwas walproinowy stosowany jest z produktem przeciwdrgawkowym, który powoduje zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (np. fenytoina, fenobarbital, karbamazepina), może być konieczne zwiększenie dawki kwasu walproinowego z 5 do 10 mg/kg mc. na dobę.

Gdy aktywność enzymów wątrobowych powróci do normy, możliwe jest utrzymanie kontroli nad napadami za pomocą zredukowanej dawki kwasu walproinowego. Jeśli jednocześnie podawane były barbiturany i gdy obserwuje się uspokojenie (szczególnie u dzieci), dawka barbituranu powinna być zmniejszona.

### 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 podtrzymująca wynosi od 1000 do 2000 mg.

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 pożądany efekt kliniczny. Aby ustalić najniższą skuteczną dawkę dla konkretnego pacjenta, dawkę dobową należy dostosować do odpowiedzi klinicznej. Średnia dawka dobową wynosi zazwyczaj od 1000 do 2000 mg walproinianu. Pacjenci otrzymujący dawki dobowe przekraczające 45 mg/kg masy ciała powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją.

Kontynuacja leczenia epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej powinna być dostosowywana indywidualnie tak, aby pacjent przyjmował najniższą skuteczną dawkę.

#### *Dzieci i młodzież:*

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Convulex w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej u pacjentów poniżej 18 roku życia.

### Dzieci i młodzież płci żeńskiej oraz kobiety w wieku rozrodczym i kobiety w ciąży

Leczenie produktem leczniczym Convulex powinien wprowadzać i nadzorować lekarz specjalizujący się w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej. Leczenie można rozpocząć wyłącznie wtedy, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane (patrz punkty 4.4 i 4.6). Należy każdorazowo starannie rozważyć korzyści i ryzyko prowadzonej terapii podczas regularnych kontroli lekarskich. Najlepiej przepisywać produkt leczniczy Convulex w monoterapii, w najniższej skutecznej dawce i, jeśli to możliwe, w postaci o przedłużonym uwalnianiu, aby uniknąć wystąpienia maksymalnych stężeń walproinianu w osoczu. Dawkę dobową należy podzielić na co najmniej dwie dawki pojedyncze.

## **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, 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 produktu. Pacjent powinien być poinformowany o konieczności powiadomienia lekarza o każdym z tych objawów. Trudno 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, należy przerwać jednoczesne podawanie salicylanów, ponieważ mają one taką 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 wykazane, 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, które może być progresywne. Wszyscy pacjenci powinni być ostrzeżeni o ryzyku zwiększenia masy ciała, w celu podjęcia działań minimalizujących te 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 zmierzyć stężenie amoniaku we krwi na czczo i po posiłku.

*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.

*Nerki:* U pacjentów z niewydolnością nerek może wystąpić zwiększenie stężenia frakcji wolnej kwasu walproinowego w surowicy 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.

#### **Dzieci i młodzież płci żeńskiej/Kobiety w wieku rozrodczym/Ciąża:**

Produkt leczniczy Convulex nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży płci żeńskiej, u kobiet w wieku rozrodczym ani u kobiet w ciąży, chyba że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane. Ograniczenie to wynika z dużego potencjału teratogennego walproinianu oraz ryzyka wywołania wad rozwojowych u niemowląt narażonych na walproinian w życiu płodowym. Należy podczas regularnych kontroli lekarskich każdorazowo uważnie przeanalizować korzyści i ryzyko ze stosowania produktu w okresie dojrzewania oraz niezwłocznie, gdy kobieta w wieku rozrodczym leczona produktem leczniczym Convulex planuje ciążę lub zajdzie w ciążę.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie leczenia oraz należy je poinformować o zagrożeniach związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Convulex w czasie ciąży (patrz punkt 4.6).

Lekarz przepisujący lek musi upewnić się, że pacjentka otrzymała wyczerpującą informację o zagrożeniach wraz z odpowiednimi materiałami, takimi jak broszura informacyjna dla pacjenta, co ułatwi jej zrozumienie zagrożeń.

W szczególności lekarz przepisujący musi mieć pewność, że pacjentka rozumie:

- Charakter i skalę zagrożeń związanych z narażeniem w czasie ciąży, zwłaszcza ryzyko teratogenności oraz ryzyko wywołania wad rozwojowych.
- Potrzebę stosowania skutecznej antykoncepcji.
- Potrzebę regularnej kontroli leczenia.
- Potrzebę niezwłocznej konsultacji z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjentka rozważa zajście w ciążę lub istnieje możliwość, że zaszła w ciążę.

Jeśli to możliwe, u kobiet planujących ciążę należy dołożyć wszelkich starań, aby przed zajściem w ciążę zamienić leczenie walproinianem na inne, odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.6).

Leczenie walproinianem można kontynuować jedynie po ponownej ocenie korzyści i ryzyka,

wynikających z leczenia walproinianem u pacjentek będących pod opieką lekarza specjalizującego się w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej.

*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 częstości napadów.

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w różnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości, że zwiększone ryzyko występuje także podczas stosowania kwasu walproinowego. W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

#### **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*

Przeciwwzkrzepowe działanie warfaryny, kumaryny oraz przeciwpłytkowe działanie kwasu acetylosalicylowego może być zwiększone, gdyż walproinian wypiera je z wiązań z białkami. Czas protrombinowy powinien być często monitorowany podczas stosowania doustnych produktów przeciwwzkrzepowych.

- *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 produktów 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*

Jednoczesne stosowanie walproinianu i produktów 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 produktów antykoncepcyjnych.

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

Produktu leczniczego Convulex nie należy stosować u dzieci i młodzieży płci żeńskiej, u kobiet w wieku rozrodczym ani u kobiet w ciąży, chyba że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane. Kobiety w wieku rozrodczym w czasie leczenia muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji. Jeśli to możliwe, u kobiet planujących ciążę należy dołożyć wszelkich starań, aby przed zajściem w ciążę dokonać zmiany na odpowiednie alternatywne leczenie.

##### *Ryzyko narażenia ciąży związane z walproinianem*

Zarówno monoterapia, jak i politerapia walproinianem podczas ciąży są związane z nieprawidłowościami występującymi u dziecka. Dostępne dane wskazują, że terapia wielolekowa zawierająca walproinian jest związana z większym ryzykiem wad wrodzonych niż monoterapia walproinianem.

##### *Wady wrodzone*

Dane uzyskane z metaanalizy (włączając rejestry i badania kohortowe) wykazały wrodzone wady rozwojowe u 10,73% dzieci kobiet z padaczką, stosujących monoterapię walproinianem w czasie ciąży (95% przedział ufności: 8,16 -13,29) - oznacza to większe ryzyko ciężkich wad rozwojowych niż dla populacji ogólnej, w której ryzyko to wynosi około 2-3%. Ryzyko jest zależne od dawki, ale nie udało się ustalić dawki progowej, poniżej której ryzyko to nie występuje.

Dostępne dane wskazują na zwiększoną częstość występowania łagodnych i ciężkich wad rozwojowych. Do najczęstszych ich rodzajów należą wady cewy nerwowej, dysmorfizm twarzy, rozszczep wargi i podniebienia, kraniostenoz, wady serca, nerek i układu moczowo-płciowego, wady kończyn (w tym dwustronna aplazja kości promieniowej) i wielorakie nieprawidłowości dotyczące różnych układów organizmu.

##### *Zaburzenia rozwojowe*

Dane wykazały, że narażenie na walproinian w życiu płodowym może mieć niepożądane działanie na psychiczny i fizyczny rozwój dziecka. Ryzyko wydaje się zależne od dawki, ale na podstawie dostępnych danych nie można ustalić dawki progowej, poniżej której ryzyko nie występuje. Niepewny jest także dokładny okres ciąży zagrożony tymi skutkami i nie można wykluczyć ryzyka przez cały okres ciąży.

Badania dzieci przedszkolnych, które w okresie życia płodowego były narażone na walproinian, wykazały u maksymalnie 30-40% z nich opóźnienia we wczesnym okresie rozwoju, takie jak późniejsze rozpoczynanie mówienia i chodzenia, mniejsze zdolności intelektualne, słabe zdolności językowe (mówienie i rozumienie) oraz zaburzenia pamięci.

Iloraz inteligencji (IQ, ang. *intelligence quotient*) mierzony u dzieci w wieku szkolnym (6 lat), które w okresie życia płodowego były narażone na walproinian, był średnio 7-10 punktów mniejszy niż u dzieci narażonych na inne leki przeciwpadaczkowe. Chociaż nie można wykluczyć roli czynników wnikających, istnieją dowody, że u dzieci narażonych na walproinian ryzyko upośledzenia intelektualnego może być niezależne od IQ matki.

Dane dotyczące wyników długookresowych są ograniczone.

Dostępne dane wskazują, że u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym istnieje zwiększone w stosunku do ogólnej populacji badanej ryzyko zaburzeń autystycznych (około trzykrotnie) oraz autyzmu dziecięcego (około pięciokrotnie).

Ograniczone dane wskazują, że dzieci narażone na walproinian w życiu płodowym mogą być bardziej narażone na rozwój objawów deficytu uwagi/zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD, ang. *attention deficit/hyperactivity disorder*) niż pozostałe dzieci.



#### Jeśli kobieta planuje ciążę

- W czasie ciąży, tonicznie kloniczne napady padaczkowe matki i stany padaczkowe z niedotlenieniem mogą nieść ze sobą szczególne ryzyko śmierci dla matki i nienarodzonego dziecka.
- U kobiet planujących ciążę lub będących w ciąży, leczenie walproinianem należy ponownie ocenić.
- Jeśli to możliwe, u kobiet planujących ciążę należy dołożyć wszelkich starań, aby przed zajściem w ciążę dokonać zmiany na odpowiednie leczenie alternatywne.
- Nie należy przerywać leczenia walproinianem bez ponownej oceny przez lekarza specjalizującego się w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej korzyści i ryzyka związanych z tym leczeniem. Jeśli na podstawie dokładnej oceny ryzyka i korzyści, leczenie walproinianem w czasie ciąży jest kontynuowane, należy zastosować się do poniższych zaleceń:
  - Należy stosować najniższą skuteczną dawkę, a dawkę dobową walproinianu podzielić na kilka małych dawek przyjmowanych w ciągu całego dnia. Korzystniejsze może być zastosowanie postaci o przedłużonym uwalnianiu, gdyż pozwala to uniknąć wystąpienia wysokich stężeń walproinianu w osoczu.
  - Suplementacja folianami przed ciążą może obniżyć ryzyko wad cewy nerwowej powszechnej dla wszystkich ciąż. Jednakże dostępne dowody nie wskazują, że zapobiega to wadom wrodzonym płodu lub wadom rozwojowym związanym z ekspozycją na walproinian.
  - Należy wdrożyć specjalistyczny monitoring prenatalny, w celu wykrycia ewentualnego wystąpienia wad cewy nerwowej lub innych wad.

#### Ryzyko u noworodka

- Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zespołu krwotocznego u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w czasie ciąży. Zespół krwotoczny jest związany z małopłytkowością, hipofibrynogenią i (lub) ze spadkiem innych czynników krzepnięcia. Zgłaszano również afibrinogenię, która może być śmiertelna. Jednakże, zespół ten trzeba odróżnić od zmniejszenia czynników witaminy K indukowanego fenobarbitem oraz induktorami enzymatycznymi. Z tych względów należy oznaczyć u noworodków liczbę płytek krwi, stężenie fibrynogenu w osoczu, wykonać testy krzepnięcia i oznaczyć czynniki krzepnięcia krwi.
- Zgłaszano przypadki hipoglikemii u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w trzecim trymestrze ciąży.
- Zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w czasie ciąży.
- Objawy odstawienia (takie jak, w szczególności, pobudzenie, drażliwość, nadpobudliwość, drżenie, hiperkineza, zaburzenia napięcia mięśniowego, drżenia, drgawki oraz zaburzenia odżywiania) mogą wystąpić u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w ostatnim trymestrze ciąży.

#### Karmienie piersią

Walproinian przenika do mleka kobiecego w zakresie od 1 do 10% stężenia w surowicy. U noworodków/niemowląt karmionych piersią przez leczące się matki wykazano zaburzenia hematologiczne (patrz punkt 4.8).

Należy zdecydować o przerwaniu karmienia piersią lub o przerwaniu/wstrzymaniu leczenia produktem Convulex, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla pacjentki.

#### Płodność

U kobiet stosujących walproinian zgłaszano brak miesiączki, policystyczne jajniki i podwyższony poziom testosteronu (patrz punkt 4.8). Przyjmowanie walproinianu może również zaburzać płodność u mężczyzn (patrz punkt 4.8). Opisy przypadków wskazują, że zaburzenia płodności przemijają po zaprzestaniu leczenia.

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

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. Trombocytopenia zależna od niedoboru 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 toczeń rumieniowaty uogólniony.

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

Wrodzone wady rozwojowe i zaburzenia rozwojowe (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.6).

*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, uspokojenie.

*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 często splątania, czasami przechodzącego w otępienie, 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. Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki objawów pozapiramidowych, włączając parkinsonizm, lub przemijającą demencję związaną z przemijającą atrofią mózgu.

Może wystąpić zwiększona czujność, co jest na ogół korzystne, ale rzadko występuje też 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:* Donoszono o rzadkich przypadkach zapalenia trzustki, czasami zakończonego zgonem (patrz punkt 4.4). Obserwuje się zwiększenie łaknienia, co powoduje zwiększenie masy ciała, 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 występują ciężkie zaburzenia 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.

Istnieją doniesienia o zmniejszonej gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozie i złamaniach u pacjentów poddawanych długoterminowemu leczeniu z zastosowaniem kwasu walproinowego. Nie zidentyfikowano mechanizmu wpływu kwasu walproinowego na kości.

#### **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181 C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

#### **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.

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 szczelinie międzysynaptycznej. Jako neuroprzekaznik 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.

Dobrą skuteczność i szybkie działanie walproinianu w leczeniu epizodów maniakalnych u pacjentów z zaburzeniami maniakalno-depresyjnymi (dwubiegunowymi) wykazano 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 osiągnęte 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 w stanie stacjonarnym osiągnęte 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.

#### 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 łożyska i przenika do mleka ludzkiego (1–10% całkowitego stężenia w surowicy).

#### Metabolizm:

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

#### Wydalenie:

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 zmniejszenia 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 włóknomięsaków 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:

kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) dyspersja 30%

cytrynian trietylu

makrogol 6000

glicerolu monostearynian 44-55 Typ II

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

5 lat

### **6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Opakowanie zawierające 30 lub 100 kapsułek w blistrach PVC/PVDC/Aluminium lub PVC/Aluminium

## **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Brak szczególnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

## **8. 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 14.06.1999/06.06.2005/15.12.2008

Convulex 300, 300 mg, kapsułki 14.06.1999/14.06.2005/02.12.2008

Convulex, 500 mg, kapsułki 08.03.1999/29.04.2004/15.12.2008

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

27.04.2015