

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, 50 mg/ml, syrop

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml syropu zawiera 50 mg walproinianu sodu (*Natrii valproas*), otrzymanego z kwasu walproinowego i sodu wodorotlenku.

Produkt zawiera metylu parahydroksybenzoesan i propylu parahydroksybenzoesan.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Syrop.

Roztwór bezbarwny do lekko żółtawego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka:

Leczenie pierwotnych napadów padaczkowych uogólnionych (napady kloniczne, toniczne, napady toniczno-kloniczne, napady nieświadomości, napady miokloniczne i atoniczne) oraz częściowych napadów padaczkowych, które są lub nie są wtórnie uogólnione.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Convulex syrop przeznaczony jest szczególnie do stosowania u dzieci z uwagi na dobry smak, co ułatwia podawanie.

Produkt leczniczy Convulex syrop zawiera substytut cukru likazynę i dlatego nie powoduje próchnicy.

Produkt leczniczy Convulex syrop jest przeznaczony do stosowania doustnego i powinien być podawany w trakcie lub po posiłku. W celu odpowiedniego dawkowania do opakowania dołączone jest urządzenie dozujące z podziałką i tłokiem.

Zazwyczaj dawka dobową powinna być podzielona na kilka dawek. Podczas monoterapii z zastosowaniem walproinianu sodu, całkowita dawka dobową może być również podawana w dawce jednorazowej wieczorem (aż do dawki 15 mg/kg mc. na dobę).

Dawka dobową zależy od wieku i masy ciała pacjenta. Optymalna dawka zależy od kontroli nad napadami, a rutynowe pomiary stężenia produktu w surowicy są zbędne. Jednak metoda pomiaru jest dostępna i może okazać się pomocna w przypadku słabej kontroli nad napadami lub nasilenia się działań niepożądanych (patrz punkt 5.2).

Monoterapia

Dzieci:

Dawka początkowa wynosi 10-20 mg/kg masy ciała na dobę i zwiększana jest stopniowo o 5-10 mg/kg w odstępach 3-7 dniowych, aż do uzyskania kontroli nad napadami. Następuje to zwykle, gdy dawka znajduje się w przedziale 20-30 mg/kg masy ciała na dobę (patrz również w tabeli dawkowania). Jeśli kontrola nad napadami nie zostanie osiągnięta z powyższym dawkowaniem, dawka może być zwiększona do 35 mg/kg masy ciała na dobę. W indywidualnych przypadkach można rozpatrywać dawki większe niż 40 mg/kg masy ciała na dobę.

U dzieci wymagających podawania dawek wyższych niż 40 mg/kg/na dobę należy przeprowadzać regularne pomiary parametrów chemicznych i hematologicznych.

Dzieci o masie ciała powyżej 20 kg: Zalecana dawka początkowa wynosi zazwyczaj 300 mg na dobę.

Dla walproinianu sodu zalecane są poniższe dawki dobowe (tabela orientacyjna)

Wiek	Masa ciała (kg)	Średnia dawka	
		mg/ml	ml/dobę
3 – 6 miesięcy	≈ 5,5 – 7,5	150	3 ml
6 – 12 miesięcy	≈ 7,5 – 10	150-300	3-6 ml
1 – 3 lata	≈ 10 – 15	300-450	6-9 ml
3 – 6 lat	≈ 15 – 20	450-600	9-12 ml
7 – 11 lat	≈ 20 - 40	600-1200	12-24 ml

Pacjenci z niewydolnością nerek i (lub) zaburzeniami czynności wątroby

Może okazać się konieczne zmniejszenie dawki. Dawkowanie powinno być dostosowane do obrazu klinicznego, ponieważ monitorowanie stężenia w osoczu bywa mylące (patrz punkt 5.2).

Leczenie skojarzone

Jeżeli w momencie rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Convulex syrop, pacjent przyjmuje już inny lek przeciwdrgawkowy, należy odstawić go powoli. Zatem rozpoczęcie leczenia produktem leczniczym Convulex syrop powinno następować stopniowo, a dawka celowa powinna zostać osiągnięta po około dwóch tygodniach. Jeśli produkt leczniczy Convulex syrop stosowany jest z produktem przeciwdrgawkowym, który powoduje zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (np. fenytoina, fenobarbital, karbamazepina), może być konieczne zwiększenie dawki o 5 do 10 mg/kg masy ciała 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.

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. 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 wątrobowa

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 u 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, u dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolicznymi i zwyrodnieniowymi, chorobą organiczną mózgu lub ciężkimi zaburzeniami związanymi z niedorozwojem umysłowym. Zaburzenia czynności wątroby występują głównie w pierwszych 6 miesiącach 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, jadłowstręt, wymioty, bóle brzucha, senność, żółtaczką. 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 największe znaczenie ma parametr badania, które odzwierciedla syntezę białek, np. czas protrombinowy.

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 testów (morfologia, czas krwawienia i krzepnięcia), czy nie ma ryzyka powikłań związanych z krwawieniem (patrz również punkt 4.8). Pacjenci ze stwierdzonym w wywiadzie uszkodzeniem 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, kwas walproinowy należy odstawić. 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 postępować. Wszyscy pacjenci powinni być ostrzeżeni o ryzyku zwiększenia masy ciała, w celu podjęcia działań minimalizujących to zjawisko.

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 krwawienia.

U dzieci poniżej 3 lat zaleca się stosowanie walproinianu sodu w monoterapii poprzedzone 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

Cukrzyca:

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

Informacje dla pacjentów z cukrzycą:

Produkt leczniczy Convulex syrop dla dzieci zawiera sztuczne substancje słodzące i dlatego może być stosowany u pacjentów z cukrzycą. Jednak należy brać pod uwagę zawartość węglowodanów – 0,05 BU (jednostek diabetycznych) na 1 ml syropu.

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

- Alkohol

Walproinian może wzmacniać 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 pacjenta 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 razie jednoczesnego stosowania karbamazepiny i walproinianu, ponieważ walproinian może nasilać działanie toksyczne karbamazepiny. Zalecana jest obserwacja kliniczna 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 przeciwplatekcyjne działanie kwasu acetylosalicylowego może być zwiększone, gdyż walproinian wypiera je z wiązań z białkami. Czas protrombinowy powinien być często monitorowany podczas stosowania doustnych produktów przeciwzkrzepowych.

- *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 zmniejszyć 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 się zwiększać przy jednoczesnym stosowaniu z *cymetydyną* i *erytromycyną* (jako wynik hamowania metabolizmu w wątrobie).

- *Antybiotyki typu karbapenemu*

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

Cholestyramina może zmniejszać wchłanianie walproinianu sodu.

Inne interakcje

Należy zachować ostrożność w przypadku stosowania walproinianu sodu i leków 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, kranioostenoz, 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.

Dzieci i młodzież płci żeńskiej i kobiety w wieku rozrodczym (patrz powyżej oraz punkt 4.4)

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 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, hiperkinezja, 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 leczone 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 po zastosowaniu kilku leków przeciwdrgawkowych lub w razie 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 czynnika VIII/ czynnika von Willebrand'a może również prowadzić do wydłużenia czasu krwawienia.

Zdarzają się również przypadki izolowanej redukcji fibrynogenu.

Często występuje łagodne przemijające 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 toczek 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, 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

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.

Po znacznym przedawkowaniu, tj. gdy stężenie w osoczu jest 10 do 20 razy większe niż maksymalny poziom terapeutyczny, może dojść do poważnej depresji ośrodkowego układu nerwowego i zaburzeń oddychania. Kliniczne objawy ciężkiego przedawkowania to: śpiączka, zmniejszenie napięcia mięśniowego, hiporefleksja, zwężenie źrenic i zaburzenia oddychania; może również wystąpić kwasica metaboliczna.

Pojawiać się mogą też 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 razie 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

Walproinian sodu jest substancją przeciwdrgawkową.

Najbardziej prawdopodobnym działaniem walproinianu jest wpływ na stężenie kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), poprzez działanie na dalszą syntezę lub dalszy metabolizm GABA. W wyniku aktywacji dekarboksylazy kwasu glutaminowego i hamowania GABA-transaminazy dochodzi do znacznego zwiększenia stężenia GABA w pęcherzykach synaptycznych i szczelinie międzysynaptycznej. Jako neuroprzebieg hamujący, GABA hamuje wyładowania pre i postsynaptyczne i zapobiega w ten sposób rozszerzaniu się czynności drgawkowej. Działanie psychotropowe walproinianu przejawia się w poprawie koordynacji wzrokowo-ruchowej i zdolności koncentracji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie:

Substancja aktywna wchłaniana jest z przewodu pokarmowego. Całkowita biodostępność wynosi prawie 100%. Szczyt stężenia w osoczu osiągany jest po około 1–3 godzinach od podania. Jednoczesne spożycie pokarmu nie wpływa na ilość wchłanianej substancji. W zależności od przerw między dawkami, stężenia w surowicy w stanie stacjonarnym osiągane są w ciągu 2 do 4 dni. Skuteczne terapeutyczne stężenie w osoczu wynosi od 40 do 100 mg/l (278 – 694 μmol/l). Obserwowana jest duża różnorodność osobnicza dotycząca stężenia kwasu walproinowego w osoczu.

Dystrybucja:

Walproinian wiąże się z białkami osocza w 80-95%. Przy stężeniu w osoczu 100mg/l, zwiększa się udział wolnych frakcji. Walproinian jest dystrybuowany do krwi. Kwas walproinowy przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i do mózgu. Stężenie walproinianu w płynie mózgowo-rdzeniowym jest porównywalne ze stężeniem wolnej frakcji w osoczu. Kwas walproinowy przechodzi barierę łożyska i przenika do mleka ludzkiego (1–10% całkowitego stężenia w surowicy).

Metabolizm:

Walproinian jest metabolizowany w wątrobie (głównie ulega glukuronizacji). Walproinian hamuje enzymy cytochromu P450.

Wydalenie:

Walproinian wydalany jest głównie z moczem jako kwas glukuronowy. Okres półtrwania wynosi 10 do 15 godzin i jest znacząco krótszy 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 walproinianu 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. Walproinian wykazał działanie teratogenne u zwierząt.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Likazyna 80/55 (800 mg/ml, substytut cukru)

Metylu parahydroksybenzoesan (1,0 mg/ml)

Propylu parahydroksybenzoesan (0,4 mg/ml)

Sól sodowa sacharyny (1,0 mg/ml)

Sodu cyklamianian (3,0 mg/ml)

Sodu chlorek

Zapach malinowy

Zapach brzoskwiniowy

Woda oczyszczona

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

5 lat

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Chronić od światła.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła brązowego, zawierająca 100 ml syropu.

Urządzenie dozujące z polietylenu (z podziałką w ml i mg) z tłokiem z polistyrenu.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania

Po każdym użyciu, urządzenie dozujące powinno być dokładnie umyte wodą i wysuszone.

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

Pozwolenie numer R/0239

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

14.05.1993/08.03.1999/30.04.2004/04.05.2005/15.12.2008

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

27.04.2015