

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

Dipromal, 200 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 tabletkę powlekaną zawiera 200 mg magnezu walproinianu (*Magnesii valproas*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka powlekaną.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Różne postaci padaczki, a w szczególności:

- padaczka o napadach pierwotnie uogólnionych (petit mal, grand mal);
- padaczka miokloniczna;
- padaczka światłoczuła;
- inne postaci padaczki - jako lek drugiego wyboru, również jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (z wyjątkiem fenobarbitalu).

Leczenie epizodów maniakalnych 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

Padaczka

Doustnie, 20 do 30 mg/kg mc./dobę, w 2 do 4 dawkach podzielonych, razem z posiłkiem.

Pacjenci w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku dawki pozwalające na uzyskanie optymalnego efektu klinicznego zazwyczaj są mniejsze niż u osób młodszych, jednak również u nich dawkowanie ustalane jest na podstawie oceny skuteczności i tolerancji leczenia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek może być konieczne zmniejszenie dawki leku, a u pacjentów poddawanych hemodializie - zwiększenie dawki. Walproonian magnezu podlega hemodializie (patrz

punkt 4.9). Dawkowanie należy zmodyfikować na podstawie obserwacji klinicznej pacjenta (patrz punkt 4.4).

W przypadku łagodnej i umiarkowanej niewydolności nerek należy stosować mniejsze dawki, natomiast u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek dawkowanie produktu należy ustalać w oparciu o stężenie wolnego kwasu walproinowego we krwi.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie stosować.

Terapeutyczne stężenie walproinianu w surowicy wynosi od 40 do 100 µg/ml (280 do 700 µmol/l).

Nagłe odstawienie produktu może spowodować nasilenie objawów padaczki, dlatego należy odstawiać go stopniowo i powoli.

Produkt Dipromal nie powinien być stosowany zamiennie z innymi produktami zawierającymi walproinian magnezu.

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. 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 skuteczności produktu Dipromal w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej u pacjentów poniżej 18 roku życia. W odniesieniu do informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.8.

Dzieci i młodzież płci żeńskiej, kobiety w wieku rozrodczym

Leczenie walproinianem musi być wprowadzane i nadzorowane przez lekarza specjalizującego się w leczeniu padaczki, choroby afektywnej dwubiegunowej. Walproinianu nie należy stosować u dzieci płci żeńskiej i kobiet w wieku rozrodczym, chyba że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane.

Walproinian jest przepisywany i wydawany zgodnie z programem zapobiegania ciąży podczas stosowania walproinianu (punkty 4.3 oraz 4.4).

Walproinian najlepiej przepisywać w monoterapii oraz w najniższej skutecznej dawce, jeśli to możliwe w postaci o przedłużonym uwalnianiu. Dawkę dobową należy podzielić na co najmniej dwie dawki pojedyncze (patrz punkt 4.6).

4.3 Przeciwwskazania

Dipromal jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na walproinian magnezu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Porfiria

- Choroby wątroby (również w przeszłości i w wywiadzie rodzinnym) i (lub) ciężkie zaburzenia czynności wątroby lub trzustki
- Śmierć rodzeństwa z powodu niewydolności wątroby w przebiegu leczenia walproinianem magnezu
- U pacjentów z zaburzeniami mitochondrialnymi wywołanymi mutacjami genu jądrowego kodującego enzym mitochondrialny - polimerazę γ (POLG), np. z zespołem Alpersa-Huttenlochera, oraz u dzieci w wieku poniżej dwóch lat z podejrzeniem zaburzeń związanych z POLG (patrz punkt 4.4).

Leczenie padaczki

- w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia (patrz punkty 4.4 oraz 4.6).
- u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 oraz 4.6).

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej

- w ciąży (patrz punkty 4.4 oraz 4.6).
- u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 oraz 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy zachować szczególną ostrożność stosując produkt Dipromal:

- u niemowląt i dzieci wymagających jednoczesnego stosowania kilku leków przeciwpadaczkowych,
- u dzieci z wieloma upośledzeniami i osób młodocianych z ciężką postacią padaczki,
- u dzieci i młodzieży płci żeńskiej, u kobiet w wieku rozrodczym i u kobiet w ciąży,
- u pacjentów z uszkodzeniem szpiku kostnego,
- u pacjentów z zaburzeniami układu krzepnięcia lub małopłytkowością,
- u pacjentów z dziedzicznymi niedoborami enzymów,
- u pacjentów z niewydolnością nerek i hipoproteinemią.

Program zapobiegania ciąży

Walproinian wykazuje wysoki potencjał teratogeny. U dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym istnieje duże ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych i zaburzeń neurorozwojowych (patrz punkt 4.6).

Dipromal jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:

Leczenie padaczki

- w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia (patrz punkty 4.3 oraz 4.6).
- u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.6).

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej

- w ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.6).
- u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.6).

Warunki programu zapobiegania ciąży:

Lekarz przepisujący musi zapewnić, że

- w każdym przypadku oceniono indywidualne okoliczności, przedyskutowano je z pacjentką, aby zagwarantować jej zaangażowanie, omówiono możliwości terapeutyczne i upewniono się, że pacjentka zrozumiała ryzyko oraz poznała środki potrzebne do minimalizacji tego ryzyka;
- u każdej pacjentki oceniono możliwość zajścia w ciążę;
- pacjentka zrozumiała i potwierdziła znajomość ryzyka wrodzonych wad rozwojowych oraz zaburzeń neurorozwojowych, w tym skalę tych zagrożeń u dzieci narażonych na walproinian

w życiu płodowym;

- pacjentka rozumie potrzebę przeprowadzenia testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia oraz, jeśli istnieje taka potrzeba, również podczas leczenia;
- pacjentka została poinstruowana odnośnie antykoncepcji, a także jest w stanie przestrzegać stosowania skutecznej antykoncepcji (dalsze szczegóły - patrz podpunkt o zapobieganiu ciąży znajdujący się w tej ramce ostrzegawczej) bez jej przerywania przez cały czas trwania leczenia walproinianem;
- pacjentka rozumie potrzebę regularnej (przynajmniej raz w roku) kontroli leczenia u specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej.
- pacjentka rozumie potrzebę konsultacji z lekarzem prowadzącym, gdy tylko powźmie zamiar zajścia w ciążę, aby w odpowiednim czasie przedyskutować zmianę na alternatywne leczenie przed poczęciem oraz przed przerwaniem antykoncepcji;
- pacjentka rozumie potrzebę niezwłocznej konsultacji z lekarzem prowadzącym w przypadku ciąży;
- pacjentka otrzymała poradnik dla pacjentki;
- pacjentka potwierdziła, że zrozumiała zagrożenia oraz poznała niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem walproinianu (formularz corocznego potwierdzenia zapoznania się z ryzykiem).

Warunki te dotyczą również kobiet, które obecnie nie są aktywne seksualnie, chyba że lekarz przepisujący uzna, że istnieją istotne powody wskazujące, że nie ma ryzyka ciąży.

Dzieci i młodzież płci żeńskiej

- Lekarze przepisujący muszą zapewnić, aby rodzice/ opiekunowie dziewczynek zrozumieli potrzebę kontaktu ze specjalistą, gdy u dziewczynki stosującej walproinian wystąpi menstruacja.
- Lekarz przepisujący musi zapewnić, aby rodzice/ opiekunowie dziewczynek, u których wystąpiła menstruacja, uzyskali wyczerpujące informacje o ryzyku wrodzonych wad rozwojowych oraz zaburzeń neurorozwojowych, w tym o skali tych zagrożeń u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym.
- U pacjentek, u których wystąpiła menstruacja, lekarz przepisujący musi ponownie corocznie oceniać potrzebę terapii walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Jeśli walproinian jest jedyną odpowiednią terapią, należy omówić potrzebę stosowania skutecznej antykoncepcji oraz wszystkie inne warunki programu zapobiegania ciąży. Specjalista powinien dołożyć wszelkich starań, aby u dziewczynek przed osiągnięciem dojrzałości zamienić leczenie na alternatywne.

Test ciążowy

Przed rozpoczęciem leczenia walproinianem należy wykluczyć u pacjentki ciążę. Leczenia walproinianem nie wolno rozpoczynać u kobiet w wieku rozrodczym bez uzyskania negatywnego wyniku testu ciążowego (osoczowy test ciążowy), potwierdzonego przez pracownika służby zdrowia, aby wykluczyć niezamierzone stosowanie w czasie ciąży.

Zapobieganie ciąży

Kobiety w wieku rozrodczym, którym przepisano walproinian, muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji, bez przerwy przez cały okres leczenia walproinianem. Pacjentki te muszą otrzymać wyczerpujące informacje na temat zapobiegania ciąży i, jeśli nie stosują skutecznej antykoncepcji, powinny otrzymać poradę antykoncepcyjną. Należy zastosować przynajmniej jedną skuteczną metodę antykoncepcji (najlepiej w formie niezależnej od użytkownika, takiej jak wkładka wewnątrzmaciczna lub implant) lub dwie uzupełniające się metody antykoncepcji, w tym metodę barierową. Wybierając metodę antykoncepcji, w każdym przypadku należy przedyskutować z pacjentką indywidualne okoliczności, aby zagwarantować jej zaangażowanie i stosowanie się do wybranych metod. Nawet jeśli pacjentka nie miesiączkuje, musi przestrzegać wszystkich porad dotyczących skutecznej antykoncepcji.

Coroczne kontrole leczenia wykonywane przez specjalistę

Specjalista powinien przynajmniej raz w roku ocenić, czy walproinian jest najbardziej odpowiednim

lekiem dla pacjentki. Specjalista powinien omówić formularz corocznego potwierdzenia zapoznania się z ryzykiem, podczas rozpoczynania leczenia i podczas corocznej kontroli oraz zapewnić, by pacjentka zrozumiała jego treść.

Planowanie ciąży

W przypadku wskazania: padaczka, jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, specjalista doświadczony w leczeniu padaczki, musi ponownie ocenić leczenie walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Należy dołożyć wszelkich starań, aby przed poczęciem i przed przerwaniem antykoncepcji zamienić leczenie na inne odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.6). Jeśli zmiana leczenia nie jest możliwa, kobieta powinna otrzymać dalsze porady dotyczące ryzyka stosowania walproinianu dla nienarodzonego dziecka, aby wspierać ją w świadomym podejmowaniu decyzji dotyczących planowania rodziny.

W przypadku wskazania: choroba afektywna dwubiegunowa jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, musi skonsultować się ze specjalistą doświadczonym w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, a leczenie walproinianem powinno zostać przerwane, a jeśli istnieje taka potrzeba - zmienione na alternatywne przed poczęciem oraz przed przerwaniem stosowania antykoncepcji.

W razie ciąży

Jeśli kobieta stosująca walproinian zajdzie w ciążę, musi natychmiast udać się do specjalisty, aby ponownie ocenić leczenie walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości. Pacjentki w ciąży narażone na walproinian, oraz ich partnerzy powinni zostać skierowani do specjalisty mającego doświadczenie w teratologii po ocenę i poradę dotyczącą narażonej ciąży (patrz punkt 4.6).

Farmaceuta musi upewnić się, że:

- przy każdym wydaniu walproinianu pacjentka otrzymuje kartę pacjentki, której zawartość rozumie;
- pacjentki zostały pouczone o nieprzerywaniu leczenia walproinianem oraz o niezwłocznym kontakcie z lekarzem w razie planowanej lub podejrzewanej ciąży.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc pracownikom służby zdrowia i pacjentkom w unikaniu narażenia na walproinian podczas ciąży, Podmiot Odpowiedzialny dostarczył materiały edukacyjne podkreślające ostrzeżenia i dostarczające wskazówki dotyczące stosowania walproinianu u kobiet w wieku rozrodczym oraz szczegóły programu zapobiegania ciąży. Wszystkim kobietom w wieku rozrodczym stosującym walproinian należy zapewnić poradnik dla pacjentki oraz kartę pacjentki.

Formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem należy wypełnić w momencie rozpoczęcia leczenia oraz podczas każdej corocznej kontroli leczenia walproinianem u specjalisty.

Pacjenci z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby mitochondrialnej

Walproinian może wywoływać lub nasilać objawy kliniczne chorób mitochondrialnych wywołanych mutacjami mitochondrialnego DNA, a także genu jądrowego kodującego POLG. W szczególności częściej zgłaszano wywołane stosowaniem walproinianu - ostrą niewydolność wątroby i zgony związane z zaburzeniami czynności wątroby - u pacjentów z dziedzicznym zespołem neurometabolicznym wywołanym mutacjami genu kodującego mitochondrialną polimerazę γ (POLG), np. z zespołem Alpersa-Huttenlochera.

Występowanie zaburzeń związanych z POLG należy podejrzewać u pacjentów, u których w wywiadzie rodzinnym lub obecnie stwierdzono objawy tych zaburzeń, w tym m.in. niewyjaśnioną encefalopatię, lekooporną padaczkę (ogniskowa, miokloniczna), stan padaczkowy, opóźnienia w rozwoju, regresję czynności psychoruchowych, neuropatię aksonalną czuciowo-ruchową, miopatię, ataksję mózdkową, oftalmoplegię lub powikłaną migrenę z aurą w okolicy potylicznej. Badania mutacji POLG należy prowadzić zgodnie z obowiązującą obecnie praktyką kliniczną dotyczącą oceny diagnostycznej tego typu zaburzeń (patrz punkt 4.3).

Dzieci i młodzież

W rzadkich przypadkach u dzieci i młodzieży przyjmujących walproinian magnezu obserwowano ciężkie, zagrażające życiu uszkodzenie wątroby lub trzustki - szczególnie wówczas, gdy był on stosowany jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Najbardziej narażone były niemowlęta i dzieci w wieku poniżej 3 lat z napadami padaczkowymi, a zwłaszcza pacjenci, u których jednocześnie występowało uszkodzenie mózgu, opóźnienie rozwoju i (lub) dziedziczne choroby metaboliczne. W tych grupach pacjentów produkt Dipromal należy stosować bardzo ostrożnie, w monoterapii.

Częstość występowania uszkodzeń wątroby zmniejsza się znacznie u pacjentów ze starszych grup wiekowych (zwłaszcza po ukończeniu 10 lat). Większości przypadków uszkodzenia wątroby obserwowano w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia (zwłaszcza pomiędzy 2. a 12. tygodniem) i najczęściej były one związane ze stosowaniem dodatkowych leków przeciwpadaczkowych.

Nieswoiste objawy kliniczne, takie jak utrata apetytu, wymioty, ból w nadbrzuszu, złe samopoczucie, zwiększenie częstości napadów padaczki, krwawienia z nosa, obrzęk umiejscowiony lub uogólniony różnego rodzaju, letarg mogą poprzedzać wystąpienie ciężkich lub prowadzących do zgonu uszkodzeń wątroby. W razie wystąpienia takich objawów, pacjenta należy ściśle obserwować.

W razie podejrzenia ciężkich zaburzeń czynności wątroby lub trzustki stosowanie produktu Dipromal należy natychmiast przerwać. Za kryteria przerwania leczenia można uważać: trzykrotne zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) lub alaninowej (AlAT), nieprawidłowo długi czas protrombinowy, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej i stężenia bilirubiny, zmiany stężenia białka w osoczu.

U noworodków walproinian magnezu można stosować jako lek pierwszego rzutu tylko w wyjątkowych przypadkach, z dużą ostrożnością i po starannym rozważeniu stosunku ryzyka do korzyści. O ile to tylko możliwe, należy stosować go w monoterapii.

Zaleca się, by u dzieci stosujących produkt Dipromal przeprowadzać następujące badania laboratoryjne:

- przed rozpoczęciem leczenia: pełna morfologia krwi (w tym oznaczenie liczby płytek krwi), oznaczenie parametrów układu krzepnięcia (czas tromboplastynowy, stężenie fibrynogenu), aktywności amylazy w surowicy, AspAT, AlAT, fosfatazy zasadowej, bilirubiny całkowitej, białka, glukozy we krwi;
- co miesiąc przez pierwsze sześć miesięcy leczenia, co trzy miesiące przez kolejne pół roku oraz co 4 – 6 miesięcy po 12 miesiącach leczenia: gdy nie ma zaburzeń klinicznych - pełna morfologia krwi (w tym oznaczenie liczby płytek krwi) i oznaczenie aktywności aminotransferaz wątrobowych, a co drugie badanie również testy układu krzepnięcia (patrz powyżej).

Z taką samą częstością, jak badania laboratoryjne, należy również oceniać stan kliniczny pacjenta. Zaleca się także, aby w okresie pomiędzy badaniami laboratoryjnymi rodzice/opiekunowie pozostawali w regularnym kontakcie telefonicznym z lekarzem prowadzącym, co umożliwi wczesne rozpoznanie działania toksycznego produktu albo innych objawów klinicznych.

U młodzieży i osób dorosłych ryzyko wystąpienia ciężkich lub prowadzących do zgonu powikłań związanych ze stosowaniem produktu Dipromal jest bardzo małe. Jednak również u pacjentów z tej grupy przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić staranną ocenę stanu klinicznego oraz badania laboratoryjne (takie, jak u dzieci), a w późniejszym okresie, szczególnie podczas pierwszych sześciu miesięcy, zaleca się wykonywanie badań kontrolnych w regularnych odstępach. Powinny one obejmować pełną morfologię krwi (w tym oznaczenie liczby płytek krwi), testy czynnościowe wątroby i trzustki.

Nie należy polegać całkowicie na wynikach testów biochemicznych, ponieważ nie zawsze działania niepożądane mają związek z ich odchyleniami – duże znaczenie mają wywiad lekarski i badanie przedmiotowe pacjenta. Należy pamiętać, że u niektórych pacjentów bez objawów zaburzeń czynności wątroby może występować przejściowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, szczególnie w początkowym okresie leczenia.

Hiperamonemia

Stosowanie produktu Dipromal może spowodować hiperamonemię. Jeśli wystąpi apatia, senność, wymioty, zmniejszenie ciśnienia tętniczego oraz zwiększenie częstości napadów drgawek, należy oznaczyć stężenia amoniaku i kwasu walproinowego w osoczu i w razie potrzeby zmniejszyć dawkę produktu. Stężenie amoniaku należy zbadać przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów, u których podejrzewa się obecność zaburzeń enzymatycznych cyklu mocznikowego.

Toczeń rumieniowaty

W rzadkich przypadkach u pacjentów przyjmujących produkt Dipromal może dojść do reakcji układu odpornościowego, w związku z czym u pacjentów z objawami toczenia rumieniowatego lek można stosować jedynie po starannym rozważeniu ryzyka i korzyści.

Zaburzenia krzepnięcia

Sporadycznie produkt Dipromal może powodować wydłużenie krwawienia i (lub) małopłytkowość, szczególnie podczas stosowania dużych dawek. Z tego powodu, jeśli u pacjenta przyjmującego produkt wystąpi niespodziewane krwawienie z błon śluzowych lub zwiększona skłonność do powstawania krwiaków, należy wykonać badania układu krzepnięcia. Szczególnie starannie należy obserwować pacjentów ze znacznym wydłużeniem czasu tromboplastynowego i z innymi zmianami parametrów laboratoryjnych, takimi jak zmniejszenie stężenia fibrynogenu lub stężeń czynników krzepnięcia (głównie czynnika VIII) albo zwiększeniem stężenia bilirubiny czy aktywności enzymów wątrobowych. Zaleca się, by przed zabiegami chirurgicznymi lub stomatologicznymi oznaczać liczbę płytek krwi, czas tromboplastynowy, czas krwawienia i stężenie fibrynogenu.

Uszkodzenie szpiku kostnego

Należy ściśle obserwować pacjentów, u których w przeszłości wystąpiło uszkodzenie szpiku kostnego.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek może dojść do zwiększenia stężenia wolnego kwasu walproinowego w osoczu, w związku z czym konieczne może być odpowiednie zmniejszenie dawki produktu.

Zaprzestanie stosowania produktu

Zarówno odstawianie produktu Dipromal, jak i zamianę tego produktu na inny lek przeciwpadaczkowy należy przeprowadzać ostrożnie i stopniowo. Nagłe zmiany mogą powodować gwałtowne zwiększenie częstości ataków padaczki.

Wpływ na replikację HIV

Wyniki niektórych badań *in vitro* wskazują, że walproinian może pobudzać replikację HIV (nie wiadomo, czy ma to znaczenie kliniczne).

Leki z grupy karbapenemów

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego, walproinianu magnezu lub walproinianu sodu z lekami z grupy karbapenemów (patrz punkt 4.5).

Myśli i zachowania samobójcze

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 walproinianu magnezu.

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 produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne stosowanie walproinianu magnezu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi może mieć wpływ na ich stężenia w osoczu. Leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy, takie jak fenobarbital, fenytoina czy karbamazepina, mogą zwiększać wydalanie walproinianu, a więc również zmniejszać jego działanie. Jednoczesne stosowanie leków indukujących enzymy może również zwiększać ryzyko hiperamonemii i działania toksycznego na wątrobę.

Walproinian magnezu zwiększa stężenie fenobarbitalu w surowicy, nasilając jego działanie na ośrodkowy układ nerwowy, co może objawiać się ciężkim działaniem sedatywnym. W razie wystąpienia objawów takiego działania w trakcie jednoczesnego stosowania fenobarbitalu lub prymidonu (który jest częściowo metabolizowany do fenobarbitalu) z produktem Dipromal, należy zmniejszyć ich dawki.

Pod wpływem podania walproinianu magnezu (lub zwiększenia jego dawki) stężenie wolnej fenytoiny w surowicy może się zwiększyć, natomiast całkowite stężenie fenytoiny – zmniejszyć (zmiany te zwykle nie mają znaczenia klinicznego).

Produkty lecznicze wywierające działanie hepatotoksyczne oraz alkohol mogą nasilać hepatotoksyczne działanie walproinianu.

W trakcie jednoczesnego stosowania walproinianu magnezu z litem należy regularnie kontrolować stężenia obu tych substancji w osoczu.

Walproinian magnezu może nasilać działanie leków zmniejszających krzepliwość krwi (kwas acetylosalicylowy i jego pochodne, doustne leki przeciwzakrzepowe), zwiększając skłonność do krwawień. Ponadto, kwas acetylosalicylowy zmniejsza wiązanie kwasu walproinowego z białkami osocza. W przypadku stosowania tych leków jednocześnie należy regularnie kontrolować parametry krzepnięcia krwi. U pacjentów z gorączką lub stanami bólowymi należy unikać jednoczesnego stosowania kwasu acetylosalicylowego i produktu Dipromal - dotyczy to szczególnie niemowląt i małych dzieci.

Meflochina przyspiesza metabolizm kwasu walproinowego i może zmniejszać przeciwpadaczkowe działanie produktu Dipromal.

Cymetydyna, fluoksetyna i erytromycyna mogą zwiększać stężenie kwasu walproinowego w osoczu. Zgłaszano przypadki zmniejszenia stężenia kwasu walproinowego w osoczu pacjentów, u których był on stosowany jednocześnie z lekami z grupy karbapenemów (stężenie kwasu walproinowego zmniejszało się o 60-100% w ciągu około 2 dob). Ponieważ zmniejszenie występuje szybko i jest znaczne, nie uważa się, by u pacjentów w stanie ustabilizowanym za pomocą kwasu walproinowego można było stosować jednocześnie leki z grupy karbapenemów, w związku z czym należy unikać stosowania tych leków razem (patrz punkt 4.4).

Kwas walproinowy może powodować zwiększenie stężenia 10,11-epoksydu karbamazepiny do wartości toksycznych, pozostawiając stężenie karbamazepiny w zakresie dawek terapeutycznych.

Walproinian magnezu hamuje metabolizm nimodypiny (może znacznie zwiększać jej stężenie w surowicy) i lamotryginy (należy odpowiednio dostosować jej dawkę, gdy stosowana jest jednocześnie z produktem Dipromal). Wydaje się również, że jednoczesne stosowanie walproinianu z lamotryginą zwiększa ryzyko wystąpienia reakcji skórnych.

Kwas walproinowy może zwiększać stężenie zydowodyny w osoczu, zwiększając ryzyko wystąpienia jej działania toksycznego. Zaburza również metabolizm i wiązanie z białkami osocza innych substancji czynnych (np. kodeiny).

Może też zwiększać stężenie etosuksymidu w osoczu, zwiększając ryzyko wystąpienia działań niepożądanych (w trakcie jednoczesnego stosowania z produktem Dipromal należy kontrolować stężenie etosuksymidu w osoczu).

Felbamat zwiększa stężenie wolnego kwasu walproinowego w surowicy o około 18% w sposób liniowy, zależny od dawki. Natomiast walproinian może zwiększać stężenie felbamatu o około 50%. Działanie hamujące na ośrodkowy układ nerwowy takich leków, jak barbiturany, benzodiazepiny (np. diazepam, lorazepam), leki neuroleptyczne i przeciwdepresyjne może ulec nasileniu w wyniku jednoczesnego stosowania z produktem Dipromal.

W trakcie stosowania produktu Dipromal badania na obecność ciał ketonowych mogą dawać wyniki fałszywie dodatnie, ponieważ walproinian jest częściowo metabolizowany do związków ketonowych. Należy o tym pamiętać, jeśli u pacjenta z cukrzycą przyjmującego produkt podejrzewa się kwasicę ketonową.

Walproinian nie wykazuje działania indukującego enzymy, w związku z czym nie zmniejsza działania hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Walproinian jest przeciwwskazany w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej podczas ciąży. Walproinian jest przeciwwskazany w leczeniu padaczki w czasie ciąży, chyba że nie ma odpowiedniej alternatywy. Walproinian jest przeciwwskazany do stosowania u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Teratogenność i wpływ na rozwój

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 takie ryzyko 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 ich najczęstszych 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 ciężowy okres zagrożenia 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 o 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 długookresowych wyników 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 trzykrotne) oraz autyzmu dziecięcego (około pięciokrotne).

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 przypadku wskazania: padaczka, jeśli kobieta planuje ciążę, specjalista doświadczony w leczeniu padaczki musi ponownie ocenić leczenie walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Należy dołożyć wszelkich starań, aby przed poczęciem oraz przed przerwaniem antykoncepcji zamienić leczenie na inne odpowiednie (patrz punkt 4.4). Jeśli zmiana leczenia nie jest możliwa, kobieta powinna otrzymać dalsze porady dotyczące ryzyka stosowania walproinianu dla nienarodzonego dziecka, aby wspierać ją w świadomym podejmowaniu decyzji dotyczących planowania rodziny.

W przypadku wskazania: choroba afektywna dwubiegunowa, jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, musi skonsultować się ze specjalistą doświadczonym w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej, a leczenie walproinianem powinno zostać przerwane, a jeśli istnieje taka potrzeba - zamienione na alternatywne, przed poczęciem oraz przed przerwaniem stosowania antykoncepcji.

Kobiety ciężarne

Walproinian w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej jest przeciwwskazany w ciąży. Walproinian w leczeniu padaczki jest przeciwwskazany w ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

Jeśli kobieta stosująca walproinian zajdzie w ciążę, musi zostać natychmiast skierowana do specjalisty, aby rozważyć alternatywne możliwości leczenia. W czasie ciąży napady toniczno-kloniczne i stany padaczkowe z niedotlenieniem występujące u matki mogą nieść ze sobą szczególne ryzyko śmierci dla matki i nienarodzonego dziecka.

Jeśli, pomimo znanych zagrożeń wynikających ze stosowania walproinianu w ciąży i po dokładnym rozważeniu alternatywnego leczenia, w wyjątkowych okolicznościach kobieta w ciąży musi otrzymać walproinian w leczeniu epilepsji, zaleca się aby:

- 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 pozwalają uniknąć wystąpienia wysokich stężeń w osoczu (patrz punkt 4.2).

Wszystkie pacjentki w ciąży stosujące walproinian oraz ich partnerzy powinni zostać skierowani do specjalisty mającego doświadczenie w postępowaniu w przypadku wad wrodzonych, aby ocenić i uzyskać poradę dotyczącą narażonej ciąży. Należy wdrożyć specjalistyczny monitoring prenatalny, w celu wykrycia ewentualnego wystąpienia wad cewy nerwowej lub innych wad. Suplementacja kwasem foliowym przed ciążą może zmniejszyć ryzyko wad cewy nerwowej, które mogą wystąpić w każdej ciąży. Jednakże dostępne dowody nie wskazują, by zapobiegało to wadom wrodzonym płodu lub wadom rozwojowym związanym z ekspozycją na walproinian.

Narażenie w życiu płodowym na działanie walproinianu może powodować wady rozwojowe oka [w tym szczelina oka (*colobomy*), małowocze], występujące razem z innymi wadami wrodzonymi. Wymienione wady rozwojowe oka mogą wpływać na widzenie.

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) z obniżeniem innych czynników krzepnięcia. Zgłaszano również afibrynogenię, która może być śmiertelna. Jednakże, zespół ten trzeba odróżnić od zmniejszenia czynników witaminy K indukowanego fenobarbitem oraz induktorami enzymatycznymi. Z tych powodów 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 karmienia) 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 Dipromal, 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 przyjmujący produkt Dipromal nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn, ponieważ walproinian magnezu może zaburzać czas reakcji. Również pacjenci, u których padaczka nie jest skutecznie leczona, nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem walproinianu są zaburzenia przewodu pokarmowego (występują u około 20% pacjentów). Ciężkie uszkodzenia wątroby, mogące prowadzić nawet do zgonu, występują głównie u dzieci przyjmujących walproinian w dużych dawkach albo w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi.

Częstość występowania przedstawionych poniżej działań niepożądanych określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) w tym pojedyncze przypadki, nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Często	małopłytkowość, leukopenia
	Bardzo rzadko	zaburzenia szpiku kostnego, limfopenia, neutropenia, pancytopenia, niedokrwistość

<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Rzadko	reakcje alergiczne (patrz również: „Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej”)
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>	Rzadko	hiperandrogenizm
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Często	hiperamonemia, zwiększenie lub zmniejszenie łaknienia
	Rzadko	hiperinsulinemia, obrzęk, otyłość
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Rzadko	drażliwość, urojenia, splątanie
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	senność, drżenie, parestezje
	Niezbyt często	przejściowa śpiączka, w niektórych przypadkach ze zwiększeniem częstości występowania drgawek
	Rzadko	ból głowy, nadmierna aktywność, spastyczność, ataksja, stupor, diplopia
	Bardzo rzadko	encefalopatia* ¹ , otępienie związane z zanikiem mózgu, (odwracalny) zespół parkinsonowski
	Nieznana	uspokojenie, zaburzenia pozapiramidowe
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	Bardzo rzadko	upośledzenie słuchu, szumy uszne
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>	Niezbyt często	krwotok
	Rzadko	zapalenie naczyń
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Bardzo często	ból, nudności, wymioty
	Rzadko	biegunka, zapalenie trzustki, nadmierne wydzielanie śliny
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Rzadko	ciężkie uszkodzenie wątroby* ²
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Często	przejściowa utrata włosów, zmniejszenie ich pigmentacji i zwijanie się, zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia
	Rzadko	wysypka, rumień wielopostaciowy
	Bardzo rzadko	zespół Stevensa-Johnsona, zespół Lyella
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Rzadko	toczeń rumieniowaty
	Nieznana	zmniejszenie gęstości masy kostnej, osteopenia, osteoporoza i złamania u pacjentów leczonych długotrwale produktem Dipromal. Nie wiadomo, jaki jest mechanizm, poprzez który Dipromal zmienia metabolizm kości.
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Bardzo rzadko	zespół Fanconiego, moczenie się u dzieci
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Często	brak miesiączki
	Rzadko	zespół policystycznych jajników
<i>Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne</i>	Bardzo często	wrodzone wady rozwojowe i zaburzenia rozwojowe (patrz punkt 4.4 oraz punkt 4.6)
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Rzadko	hipotermia
<i>Badania diagnostyczne</i>	Często	zwiększenie lub zmniejszenie masy ciała, zmiany wyników testów czynnościowych wątroby
	Rzadko	małe stężenia białka wiążącego insulinopodobny czynnik wzrostowy typu I

	Bardzo rzadko	zmniejszenie stężenia fibrynogenu i (lub) czynnika VIII, upośledzenie agregacji płytek, wydłużenie czasu krwawienia, nieprawidłowe wyniki badań czynności tarczycy (nie wiadomo, czy mają znaczenie kliniczne)
--	---------------	--

*¹ W rzadkich przypadkach, w krótkim czasie po stosowaniu produktu zawierającego kwas walproinowy, występowała encefalopatia o nieznannej patogenezie, która ustępowała po odstawieniu produktu. W kilku przypadkach opisano zwiększenie stężenia amoniaku we krwi, a u pacjentów przyjmujących jednocześnie fenobarbital, również zwiększenie stężeń fenobarbitalu we krwi. W pojedynczych przypadkach, szczególnie u pacjentów przyjmujących kwas walproinowy w dużych dawkach albo w skojarzeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, stwierdzano przewlekłą encefalopatię. Było to związane z objawami neurologicznymi oraz zaburzeniami wyższych czynności kory mózgowej. Dotychczas nie wyjaśniono dokładnie etiologii takich zaburzeń.

*² Należy zwracać szczególną uwagę na następujące objawy uszkodzenia wątroby: zmniejszenie działania przeciwpadaczkowego (charakteryzujące się nawrotem lub zwiększeniem częstości ataków padaczkowych), uczucie osłabienia fizycznego, utrata apetytu, nudności lub powtarzające się wymioty, niejasnego pochodzenia bóle w nadbrzuszu, uogólnione lub zlokalizowane obrzęki, apatia, zaburzenia świadomości ze splątaniem, pobudzenie i zaburzenia ruchowe. W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano uszkodzenie trzustki z podobnymi objawami klinicznymi. Dzieci i niemowlęta wymagają ścisłej kontroli i obserwacji tych objawów klinicznych. Jeśli wymienione wyżej objawy są uporczywe lub ciężkie, oprócz starannej oceny stanu klinicznego pacjenta należy przeprowadzić odpowiednie badania laboratoryjne (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież:

Profil bezpieczeństwa walproinianu wśród dzieci i młodzieży jest porównywalny do dorosłych, ale niektóre działania niepożądane są cięższe albo występują głównie u dzieci i młodzieży. Istnieje szczególne ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby u niemowląt i małych dzieci, w szczególności poniżej 3 roku życia. Małe dzieci są także szczególnie narażone na zapalenie trzustki. Ryzyko zmniejsza się wraz z wiekiem dziecka (patrz punkt 4.4). Zaburzenia psychiczne takie jak: agresja, pobudzenie, zaburzenia koncentracji, nieprawidłowe zachowanie, nadpobudliwość psychomotoryczna i problemy z uczeniem się są głównie obserwowane w przypadku dzieci i młodzieży.

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

Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

W razie przedawkowania należy rozważyć możliwość zażycia kilku leków, np. w wyniku próby samobójczej. Po przedawkowaniu produktu mogą wystąpić następujące objawy: nadmierna senność, blok serca, głęboka śpiączka, miastenia i osłabienie lub zanik odruchów, niedociśnienie, zwężenie źrenic, zaburzenia krążenia i oddechowe, obrzęk mózgu, kwasica metaboliczna, hipokalcemia i hipernatremia.

Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, duże stężenie walproinianu w surowicy może spowodować również takie reakcje neurologiczne, jak zwiększona skłonność do napadów i zmiany zachowania.

Postępowanie w razie przedawkowania obejmuje:

- prowokowanie wymiotów (u pacjenta przytomnego), płukanie żołądka, podanie węgla aktywnego - w okresie 30 minut po spożyciu leku;
- monitorowanie stanu pacjenta ze szczególnym uwzględnieniem diurezy;
- w razie konieczności leczenie objawowe, wymuszoną diurezę i hemodializę (dializa otrzewnowa jest mało skuteczna).

Nie jest znane swoiste antidotum.

Brak dostatecznych danych dotyczących skuteczności perfuzji z węglem aktywnym lub całkowitego zastąpienia osocza (plazmaferezy) oraz przetoczeń krwi (transfuzji). Dlatego zaleca się, szczególnie u dzieci, hospitalizację bez specjalnych technik detoksykacyjnych, ale z monitorowaniem stężenia leku w osoczu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Walproinian magnezu (sól magnezowa kwasu walproinowego) jest substancją o działaniu przeciwdrgawkowym. Mechanizm tego działania nie jest w pełni poznany, jednak przypuszcza się, że polega na zwiększaniu stężenia kwasu gama-aminomasłowego (GABA) w mózgu. Hamuje szerzenie się patologicznych wyładowań w obrębie mózgu, nie wpływa jednak bezpośrednio na czynność ogniska padaczkowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Walproinian szybko i całkowicie wchłania się z przewodu pokarmowego, przy czym obecność pokarmu zmniejsza nieznacznie szybkość tego procesu. Szybkość wchłaniania walproinianu magnezu jest nieco mniejsza niż walproinianu sodu. Maksymalne stężenie we krwi osiąga 1 do 4 godzin od podania doustnego. Wiązanie z białkami osocza wynosi od 80 do 90% i jest zależne od stężenia walproinianu we krwi.

Walproinian metabolizowany jest w wątrobie i wydalany głównie w formie metabolitów z moczem, a w niewielkich ilościach również z kałem i powietrzem wydechowym. Przenika przez barierę krew-mózg, barierę łożyskową i w niewielkich ilościach dostaje się do mleka matek karmiących piersią. Okres półtrwania wynosi od 8 do 22 godzin, przy czym jest krótszy u pacjentów przyjmujących jednocześnie leki indukujące enzymy mikrosomalne, w tym również niektóre leki przeciwpadaczkowe (m. in. karbamazepina, fenytoina, fenobarbital).

Terapeutyczne stężenie walproinianu w surowicy wynosi od 40 do 100 µg/ml (od 280 do 700 µmol/l). Dzieci i młodzież powyżej 10 roku życia mają porównywalny klirens walproinianu do klirensu stwierdzonego u dorosłych. U dzieci poniżej 10 roku życia klirens ogólnoustrojowy walproinianu zmienia się wraz z wiekiem. U noworodków i niemowląt do 2 miesiąca życia klirens walproinianu jest zmniejszony w porównaniu z dorosłymi i jest najmniejszy bezpośrednio po narodzinach. W przeglądzie literatury naukowej okres półtrwania walproinianu u niemowląt w wieku poniżej 2 miesięcy wykazał znaczną zmienność w zakresie od 1 do 67 godzin. U dzieci w wieku od 2 do 10 lat klirens walproinianu jest o 50% większy niż u dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u dorosłych szczurów i psów po podaniu doustnym dawek wynoszących odpowiednio 1250 mg/kg mc./dobę i 150 mg/kg mc./dobę notowano zwyrodnienia lub zanik jąder lub nieprawidłowości w spermatogenezie oraz zmniejszenie masy jąder. U młodych szczurów obserwowano zmniejszenie masy jąder jedynie po dawkach przekraczających maksymalną tolerowaną dawkę (od 240 mg/kg mc./dobę dootrzewnowo lub dożylnie) i bez

związanych z tym zmian histopatologicznych. Po podaniu w dawkach tolerowanych (do 90 mg/kg mc./dobę) nie stwierdzono wpływu na narządy rozrodcze samców. Na podstawie tych danych młode zwierzęta nie zostały uznane za bardziej podatne na zmiany w jądrach niż osobniki dorosłe. Znaczenie wyników badań dotyczących jąder w populacji dzieci i młodzieży jest nieznane.

W badaniu płodności u szczurów walproinian w dawkach do 350 mg/kg mc./dobę nie wywierał wpływu na płodność samców. Jednakże niepłodność męska została rozpoznana jako działanie niepożądane u ludzi (patrz punkty 4.6 i 4.8).

Toksyczność przewlekła

W badaniach toksyczności przewlekłej u szczurów i u psów obserwowano zanik jąder, zwyrodnienie nasieniowodu i niedostateczną spermatogenezę oraz zmiany w płucach i w gruczole krokowym.

W badaniach przeprowadzonych na myszach, szczurach i królikach stwierdzono, że kwas walproinowy ma działanie teratogenne. Testy mutagenności dały wyniki ujemne. Badania długoterminowe prowadzono na szczurach i myszach. W bardzo wysokich dawkach, zwiększała się częstość występowania podskórnego włókniakomięsaka u samców szczurów.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Skrobia ziemniaczana

Celuloza mikrokrystaliczna

Krospowidon

Talk

Magnezu stearynian

Otoczka:

Acetylocelulozy ftalan

Makrogol 6000

Glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

40 tabletek powlekanych (2 blistry po 20 sztuk).

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

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bausch Health Ireland Limited
3013 Lake Drive
Citywest Business Campus
Dublin 24, D24PPT3
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 1418
Pozwolenie nr R/1671

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA JEGO PRZEDŁUŻENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu o numerze 1418: 09.12.1985 r.
Data wydania pozwolenia nr R/1671: 06.04.1990 r.
Data wydania ostatniej decyzji przedłużającej ważność pozwolenia nr R/1671: 30.06.2009 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.12.2021