

## 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

Convival Chrono, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

1 tabletka zawiera 70 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

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

Tabletkę można podzielić na dwie równe części.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1. Wskazania do stosowania

Padaczka, napady uogólnione:

- napady miokloniczne,
- napady toniczno-kloniczne,
- napady atoniczne,
- napady nieświadomości;

napady częściowe:

- napady proste lub złożone,
- napady wtórnie uogólnione,
- zespół Lennox – Gastauta.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Dzieci powyżej 17 kg masy ciała

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

#### Dorośli

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku

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

#### Pacjenci z niewydolnością nerek

U pacjentów z niewydolnością nerek może być konieczne zmniejszenia dawki leku, a u pacjentów poddawanych hemodializie - zwiększenie dawki. Walproinian podlega hemodializie (patrz punkt 4.9). Dawkowanie należy zmodyfikować na podstawie obserwacji klinicznej pacjenta (patrz punkt 4.4).

#### 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 na dobę. 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.

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

#### *Dzieci i młodzież:*

Skuteczność stosowania produktu leczniczego Convival Chrono u dzieci w wieku poniżej 18 lat w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej nie została ustalona. W celu uzyskania dodatkowych informacji dotyczących, bezpieczeństwa stosowania u dzieci, 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 lub 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).

#### *Mężczyźni*

Zaleca się, aby stosowanie produktu leczniczego Convival Chrono było rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkty 4.4 i 4.6).

### **4.3. Przeciwwskazania**

Convival Chrono jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na sodu walproinian lub którąkolwiek substancję pomocniczą produktu
- 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
- Jednoczesne stosowanie z meflochiną
- Stosowanie walproinianu jest przeciwwskazane u pacjentów z zaburzeniami mitochondrialnymi wywołanymi mutacjami genu jądrowego kodującego enzym mitochondrialny – polimerazę  $\gamma$  (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**

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

#### **Specjalne ostrzeżenia**

##### Zaburzenia czynności wątroby

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

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

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

##### Objawy

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

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

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

##### Rozpoznanie

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

Wśród rutynowych testów laboratoryjnych największe znaczenie mają testy, które odnoszą się do syntezy białek, a zwłaszcza PT (czasu protrombinowego). W przypadku stwierdzenia nieprawidłowego czasu protrombinowego, zwłaszcza jeżeli nieprawidłowe są także wyniki innych testów (znaczące zmniejszenie stężenia fibrynogenu i czynników krzepnięcia, zwiększenie stężenia bilirubiny i zwiększenie aktywności aminotransferaz – patrz: *Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania*), lekarz powinien przerwać leczenie walproinianem sodu (również produktami zawierającymi salicylany, jeżeli są jednocześnie przyjmowane przez pacjenta, ponieważ salicylany mają tę samą drogę przemian metabolicznych).

##### Zapalenie trzustki

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

### Myśli i zachowania samobójcze

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

### Ciężkie skórne działania niepożądane i obrzęk naczynioruchowy

W związku z leczeniem walproinianem notowano występowanie ciężkich skórnych działań niepożądanych (SCAR, ang. *severe cutaneous adverse reactions*), takich jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. *Stevens-Johnson syndrome*), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN, ang. *toxic epidermal necrolysis*) oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS, ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), rumień wielopostaciowy i obrzęk naczynioruchowy. Pacjentów należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych ciężkich objawów skórnych i uważnie ich kontrolować. W razie zaobserwowania objawów SCAR lub obrzęku naczynioruchowego konieczna jest natychmiastowa ocena stanu pacjenta, a jeśli potwierdzi się rozpoznanie SCAR lub obrzęk naczynioruchowy, leczenie należy koniecznie przerwać.

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

Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia należy wykonywać laboratoryjne badania czynności wątroby, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka (patrz: *Specjalne ostrzeżenia*).

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych może wystąpić izolowane i przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz we krwi, zwłaszcza na początku leczenia, bez wystąpienia innych objawów klinicznych. W takim przypadku zaleca się wykonanie bardziej dokładnych testów laboratoryjnych (zwłaszcza czasu protrombinowego) w celu ewentualnego dostosowania dawkowania leku i powtórzenie badań laboratoryjnych.

U dzieci poniżej 3 lat zaleca się stosowanie walproinianu sodu w monoterapii poprzedzonej oceną jego terapeutycznej korzyści w porównaniu do ryzyka uszkodzenia wątroby lub zapalenia trzustki (patrz: *Specjalne ostrzeżenia*).

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

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

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

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

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

Walproinianu sodu nie zaleca się stosować u pacjentów z niedoborem enzymów w cyklu przemian mocznika. Opisywano u tych pacjentów rzadkie przypadki zwiększonego stężenia amoniaku we krwi i wystąpienie śpiączki.

U dzieci z wywiadem świadczącym o niewyjaśnionych objawach dotyczących przewodu pokarmowego (brak apetytu, wymioty), o epizodach śpiączki, opóźnieniu rozwoju umysłowego lub o przypadkach występowania w rodzinie śmierci noworodków lub dzieci, należy przed rozpoczęciem leczenia walproinianem sodu wykonać badania metaboliczne, zwłaszcza stężenie amoniaku we krwi na czczo i po posiłku.

Walproinian sodu w bardzo rzadkich przypadkach może powodować ujawnienie się chorób immunologicznych, dlatego u pacjentów z układowym toczniem rumieniowatym należy rozważyć korzyści z zastosowania leku w stosunku do potencjalnego ryzyka jego szkodliwego działania.

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

### **Program zapobiegania ciąży**

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

Convival Chrono 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 rozumiała ryzyko oraz poznała środki potrzebne do minimalizacji tego ryzyka;
- u każdej pacjentki oceniono możliwość zajścia w ciążę;
- pacjentka rozumiała 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 (aby uzyskać dalsze szczegóły należy odnieść się do podpunktu o zapobieganiu ciąży znajdującego 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 poweźmie 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 o zapoznaniu 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 zaburzeniach 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 leczeniem dla pacjentki. Specjalista powinien omówić formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu 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 zamienić leczenie na inne odpowiednie leczenie przed poczęciem i przed przerywaniem antykoncepcji (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 choroby afektywnej dwubiegunowej walproinianem powinno zostać przerwane, a jeśli istnieje taka potrzeba - zmienione na alternatywne przed poczęciem oraz przed przerywaniem 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 postępowaniu w przypadku wad wrodzonych 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 podejrzanej 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 przez specjalistę.

#### Stosowanie u pacjentów płci męskiej

Retrospektywne badanie obserwacyjne wskazuje na zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych (NDD, ang. neurodevelopmental disorders) u dzieci, których ojcowie byli leczeni walproinianem w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem dziecka, w porównaniu z dziećmi poczętymi przez mężczyzn leczonych lamotryginą lub lewetyracetamem (patrz punkt 4.6).

W ramach środków ostrożności lekarze przepisujący produkt leczniczy powinni poinformować leczonych mężczyzn o tym możliwym ryzyku (patrz punkt 4.6) i omówić potrzebę rozważenia skutecznej antykoncepcji, również dla partnerki, podczas stosowania walproinianu i przez co najmniej 3 miesiące po zaprzestaniu leczenia. Pacjenci płci męskiej nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu. Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien regularnie kontrolować mężczyzn leczonych walproinianem, aby ocenić, czy walproinian pozostaje najodpowiedniejszą metodą leczenia dla danego pacjenta.

U pacjentów płci męskiej planujących poczęcie dziecka należy rozważyć i omówić z pacjentem odpowiednie alternatywne możliwości leczenia. Należy ocenić indywidualną sytuację każdego pacjenta. Zaleca się, aby w razie konieczności zasięgnąć porady specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej.



Dostępne są materiały edukacyjne dla fachowych pracowników opieki zdrowotnej i pacjentów płci męskiej. Pacjentom płci męskiej stosującym walproinian należy przekazać poradnik dla pacjenta.

#### *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  $\gamma$  (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, padaczkę lekooporną (ogniskowa, miokloniczna), stan padaczkowy, opóźnienia w rozwoju, regres psychoruchowy, neuropatię aksonalną czuciowo-ruchową, miopatię, ataksję mózdkową, oftalmoplegię lub migrenę powikłaną 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).

#### *Karbapenemy*

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania walproinianu i karbapenemów.

#### *Sód*

Ten produkt leczniczy zawiera 70 mg sodu w jednej tabletkce, co stanowi odpowiednik 3,5% zalecanej przez WHO maksymalnej dziennej dawki pokarmowej sodu dla osoby dorosłej wynoszącej 2 g sodu.

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

#### Wpływ walproinianu na inne leki

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

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

##### *Fenobarbital*

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

##### *Prymidon*

Walproinian stosowany jednocześnie z prymidonem powoduje zwiększenie jego stężenia w osoczu krwi oraz nasilenie działań niepożądanych (sedacja). Zjawisko to ma tendencję do zanikania w czasie długotrwałego stosowania obydwu leków jednocześnie. Konieczna jest obserwacja objawów klinicznych i ewentualna korekta dawkowania prymidonu, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia skojarzonego.

##### *Fenytoina*

Pochodne kwasu walproinowego powodują zmniejszenie stężenia całkowitego fenytoiny w osoczu krwi. Ponadto walproinian zwiększa stężenie wolnej fenytoiny, jest możliwe wystąpienie objawów przedawkowania (kwas walproinowy wypiera fenytoinę z wiązań z białkami i zmniejsza jej metabolizm w wątrobie). Zalecana jest obserwacja kliniczna. W przypadku oznaczania stężenia fenytoiny w osoczu krwi, należy szczególną uwagę zwrócić na poziom frakcji wolnej.

##### *Karbamazepina*

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

#### *Lamotrygina*

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

#### *Zydowudyna*

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

#### *Klozapina*

Jednoczesne leczenie walproinianem i klozapiną może zwiększać ryzyko neutropenii i zapalenia mięśnia sercowego wywołanego przez klozapinę. Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie walproinianu i klozapiny, niezbędne jest uważne kontrolowanie, czy u pacjenta nie występuje któreś z tych zdarzeń.

### Wpływ innych leków na walproinian

#### *Leki przeciwpadaczkowe*

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

#### *Felbamat*

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

#### *Meflochina*

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

Jednoczesne stosowanie walproinianu z meflochiną jest przeciwwskazane.

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

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

#### *Środki przeciwzakrzepowe zależne od witaminy K*

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

#### *Cymetydyna, erytromycyna*

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

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

Zgłaszano przypadki zmniejszenia stężenia kwasu walproinowego we krwi podczas jednoczesnego stosowania z lekami z grupy karbapenemów, co skutkowało zmniejszeniem stężenia kwasu walproinowego o 60-100% w ciągu około dwóch dni. Z uwagi na szybkość i wielkość spadku, jednoczesne podawanie antybiotyków typu karbapenemu pacjentom ustalizowanym kwasem walproinowym nie jest wskazane i należy go unikać (patrz punkt 4.4).

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

### Metamizol

Jednoczesne podawanie walproinianu z metamizolem, który jest induktorem enzymów metabolizujących, w tym CYP2B6 i CYP3A4, może powodować zmniejszenie stężenia walproinianu w osoczu i potencjalne zmniejszenie skuteczności klinicznej.

Dlatego zaleca się ostrożność podczas jednoczesnego stosowania metamizolu i walproinianu; w stosownych przypadkach należy monitorować odpowiedź kliniczną i (lub) stężenie leku.

#### Inne interakcje:

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

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

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

##### **Leczenie padaczki**

- Walproinian jest przeciwwskazany w czasie ciąży, chyba że nie ma odpowiedniego alternatywnego leczenia.
- Walproinian jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

##### **Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej**

- Walproinian jest przeciwwskazany w czasie ciąży.
- Walproinian jest przeciwwskazany u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

#### Ciąża i kobiety w wieku rozrodczym

##### Teratogenność i wpływ na rozwój po narażeniu w życiu płodowym

U pacjentek 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 po narażeniu w życiu płodowym*

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.

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

##### *Zaburzenia neurorozwojowe po narażeniu w życiu płodowym*

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 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.

#### 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 afibrynogenię, 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.

#### Mężczyźni i możliwe ryzyko zaburzeń neurorozwojowych u dzieci, których ojcowie byli leczeni walproinianem w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem

Retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w 3 krajach skandynawskich wskazuje na zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych (NDD, ang. neurodevelopmental disorders) u dzieci (w wieku od 0 do 11 lat), których ojcowie byli leczeni walproinianem w monoterapii w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem dziecka, w porównaniu z dziećmi poczętymi przez mężczyzn leczonych lamotryginą lub lewetyracetamem w monoterapii, ze zbiorczym skorygowanym współczynnikiem ryzyka (HR, ang. hazard ratio) wynoszącym 1,50 (95% CI: 1,09-2,07). Skorygowane skumulowane ryzyko NDD wahało się od 4,0% do 5,6% w grupie otrzymującej walproinian w porównaniu z 2,3% do 3,2% w złożonej grupie otrzymującej lamotryginę z lewetyracetamem. Badanie nie było wystarczająco duże, aby ocenić powiązania z określonymi podtypami NDD, i ograniczenia badania obejmowały potencjalnie zakłócający wpływ wskazań i różnic w czasie obserwacji między narażonymi grupami. Średni czas obserwacji dzieci w grupie walproinianu wynosił od 5,0 do 9,2 lat w porównaniu do z 4,8 do 6,6 lat w grupie lamotryginy z lewetyracetamem. Ogólnie możliwe jest zwiększone ryzyko NDD u dzieci, których ojcowie byli leczeni walproinianem w okresie 3 miesięcy przed poczęciem dziecka, jednak przyczynowa rola walproinianu nie została potwierdzona. Ponadto w badaniu nie oceniano ryzyka NDD u dzieci mężczyzn, którzy przerwali leczenie walproinianem na ponad 3 miesiące przed poczęciem dziecka (tj. była możliwa nowa spermatogeneza bez narażenia na walproinian).

W ramach środków ostrożności lekarze przepisujący produkt leczniczy powinni poinformować leczonych mężczyzn o tym możliwym ryzyku i omówić z nimi konieczność rozważenia skutecznej antykoncepcji, również dla partnerki, podczas stosowania walproinianu i przez 3 miesiące po

zaprzestaniu leczenia (patrz punkt 4.4). Pacjenci płci męskiej nie powinni być dawcami nasienia podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu.

Lekarz przepisujący lek powinien regularnie kontrolować pacjentów płci męskiej leczonych walproinianem, aby ocenić, czy walproinian jest najodpowiedniejszą metodą leczenia danego pacjenta.

U pacjentów płci męskiej planujących poczęcie dziecka należy rozważyć i omówić z pacjentem odpowiednie alternatywne możliwości leczenia. Należy ocenić indywidualną sytuację każdego pacjenta. Zaleca się, aby w razie potrzeby zasięgnąć porady specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej.

#### 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 Convival Chrono, 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**

Kierowcy i operatorzy maszyn powinni być ostrzeżeni o możliwości wystąpienia senności, zwłaszcza w przypadku stosowania kilku leków przeciwdrgawkowych lub w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków (np. benzodiazepin), które również mogą powodować senność.

### **4.8. Działania niepożądane**

#### *Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych*

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

#### *Zaburzenia żołądka i jelit*

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

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

#### *Zaburzenia metabolizmu i odżywiania*

Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $<1/1000$ ): otyłość

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

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

#### *Zaburzenia układu nerwowego*

Uspokojenie, zaburzenia pozapiramidowe.

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

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

Splątanie; opisywano kilka przypadków osłupienia (stupor) lub letargu, czasami powodującego przejściową śpiączkę (encefalopatia), zarówno izolowane, jak i skojarzone z nawrotem napadów

podczas leczenia walproinianem sodu, które zmniejszały się po odstawieniu leku lub zmniejszeniu dawki leku. Takie stany najczęściej występują u pacjentów otrzymujących kilka leków przeciwpadaczkowych (zwłaszcza fenobarbital lub topiramata), lub po nagłym zwiększeniu dawkowania walproinianu sodu.

Izolowane, przemijające objawy parkinsonizmu.

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

Mogą często wystąpić przypadki izolowanego i umiarkowanego zwiększenia stężenia amoniaku we krwi bez zmian w laboratoryjnych testach czynności wątroby, co nie wymaga przerwania leczenia. Zgłaszano również przypadki zwiększonego stężenia amoniaku we krwi i wystąpienia objawów neurologicznych, które wymagają dodatkowych badań (patrz punkt 4.4).

Rzadko występuje diplopia.

#### *Zaburzenia krwi i układu chłonnego*

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

Częste występowanie małopłytkowości.

Niewydolność szpiku kostnego, w tym aplazja dotycząca krwinek czerwonych.

Agranulocytoza.

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

#### *Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej*

Często ( $\geq 1/100$  do  $<1/10$ ): zaburzenia paznokci i łożyska paznokcia

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

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych):  
hiperpigmentacja

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

#### *Zaburzenia układu rozrodczego i piersi*

Brak miesiączki i nieregularne cykle miesiączkowe.

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

#### *Zaburzenia naczyniowe*

Zapalenie naczyń.

#### *Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia*

Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ): wysięk opłucnowy (eozynofilowy)

#### *Zaburzenia ucha i błędnika*

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

#### *Zaburzenia nerek i dróg moczowych*

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

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

#### *Zaburzenia układu immunologicznego*

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

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

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

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

#### *Zaburzenia psychiczne*

Splątanie.

#### *Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej*

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

### **Dzieci i młodzież**

Profil bezpieczeństwa stosowania walproinianu u dzieci i młodzieży jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa u dorosłych, ale niektóre działania niepożądane są cięższe lub są obserwowane głównie u dzieci i młodzieży. Istnieje szczególne ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby u niemowląt i małych dzieci, zwłaszcza w wieku poniżej 3 lat. Małe dzieci są również szczególnie narażone na zapalenie trzustki. Ryzyka te zmniejszają się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4). Zaburzenia psychiczne, takie jak agresja, pobudzenie, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe zachowanie, nadpobudliwość psychoruchowa i zaburzenia uczenia się są głównie obserwowane u 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 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

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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### **4.9. Przedawkowanie**

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

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

Pojawiać się mogą również inne objawy, opisywano m.in. napady drgawkowe w przypadku bardzo dużych stężeń leku w osoczu krwi.

Opisywano przypadki zwiększenia ciśnienia wewnątrzczaszkowego związanego z obrzękiem mózgu. Leczenie szpitalne w przypadku zatrucia powinno obejmować: płukanie żołądka (do 10-12 godzin od zażycia leku), stałe nadzorowanie czynności układu krążenia i oddychania. W najcięższych



przypadkach konieczna może się okazać hemodializa lub hemoperfuzja. W pojedynczych przypadkach skuteczne było zastosowanie naloksonu.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe.

Kod ATC: N03AG01

### **5.1. Właściwości farmakodynamiczne**

Walproinian sodu wywiera działanie na ośrodkowy układ nerwowy. Wykazuje działanie przeciwdrgawkowe w różnych typach napadów drgawkowych u zwierząt i w różnych typach padaczki u ludzi.

Doświadczalne i kliniczne badania z walproinianem wskazują na dwa typy działania przeciwdrgawkowego leku. Pierwszy jest bezpośrednim efektem farmakologicznym, związanym ze stężeniem walproinianu w surowicy i w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Drugi polega na niebezpośrednim działaniu, prawdopodobnie związanym z metabolitami walproinianu, które utrzymują się w ośrodkowym układzie nerwowym, lub ze zmianami stężenia neuroprzekaźników, czy też z bezpośrednim działaniem na błonę neuronu. Najbardziej uznana hipoteza dotyczy kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), którego stężenie zwiększa się po podaniu walproinianu.

Walproinian skraca czas trwania pośredniej fazy snu i jednocześnie wydłuża fazę wolną snu.

### **5.2. Właściwości farmakokinetyczne**

Liczne badania farmakokinetyczne przeprowadzone z walproinianem dostarczyły następujących danych:

- biodostępność walproinianu po doustnym podaniu wynosi prawie 100%;
- objętość dystrybucji jest ograniczona głównie do krwi i do płynu zwnątrzkomórkowego ulegającego szybkiej wymianie. Walproinian przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i do mózgu;
- okres półtrwania wynosi 15-17 godzin;
- minimalne stężenia leku w surowicy, niezbędne do uzyskania skuteczności terapeutycznej, wynosi 40-50 mg/l, w szerokim zakresie między 40 a 100 mg/l. W przypadku utrzymywania się stężenia leku powyżej 200 mg/l należy obniżyć dawkę leku;
- stężenia leku w stanie stacjonarnym w surowicy krwi osiągane są w ciągu 2 do 4 dni;
- walproinian w bardzo wysokim stopniu wiąże się z białkami krwi, jest to zależne od dawki leku;
- lek jest wydalany głównie z moczem po przemianie metabolicznej polegającej na sprzęganiu z kwasem glukuronowym i beta-utlenieniu;
- walproinian jest usuwany z organizmu za pomocą dializy, jednak hemodializa usuwa tylko frakcję walproinianu niezwiązaną z białkami osocza (około 10%);
- walproinian nie indukuje enzymów wchodzących w skład cytochromu P-450, w przeciwieństwie do większości innych leków przeciwdrgawkowych nie przyspiesza metabolizmu własnego ani innych leków, takich jak środki estrogenowo-progesteronowe i doustne leki przeciwzakrzepowe.

#### *Dzieci i młodzież*

U dzieci i młodzieży w wieku powyżej 10 lat klirens walproinianu jest podobny do klirensu u osób dorosłych. U dzieci i młodzieży w wieku poniżej 10 lat klirens ogólnoustrojowy walproinianu zmienia się wraz z wiekiem. U noworodków i niemowląt do 2 miesiąca życia klirens walproinianu jest zmniejszony w porównaniu z tym u osób dorosłych i jest najmniejszy bezpośrednio po urodzeniu. W przeglądzie literatury naukowej wykazano znaczną zmienność okresu półtrwania walproinianu u niemowląt, w wieku poniżej dwóch miesięcy, w zakresie od 1 do 67 godzin. U dzieci w wieku od 2 do 10 lat klirens walproinianu jest o 50% większy niż u osób 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).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

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

#### Rdzeń tabletki

Kwas cytrynowy jednowodny

Etyloceluloza

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

Talk

Krzemionka koloidalna uwodniona

Magnezu stearynian

#### Otoczka

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

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

Talk

Karmeloza sodowa

Tytanu dwutlenek (E 171)

Trietylu cytrynian

Wanilina

<sup>1</sup> zawiera kwas sorbinowy

### **6.2. Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3. Okres ważności**

5 lat

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

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

Należy szczelnie zamknąć pojemnik po każdym użyciu.

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

50 lub 100 tabletek o przedłużonym uwalnianiu pakowanych w:

- a) Oranżowy szklany pojemnik do tabletek z zamknięciem z polietylenu (HDPE) z zabezpieczeniem przed otwarciem, z/lub bez kapsla z osuszaczem, ze zrywanym pierścieniem zabezpieczającym, w tekturowym pudełku.
- b) Cylindryczny pojemnik do tabletek z polietylenu (HDPE) z wciskany zamknięciem z polietylenu (LDPE) z zabezpieczeniem przed otwarciem, ze zrywanym pierścieniem gwarancyjnym LDPE, w tekturowym pudełku.
- c) Pojemnik do tabletek z polipropylenu (PP) z białym oliwkowym zamknięciem z polietylenu (LDPE) z zabezpieczeniem przed otwarciem z lub/bez kapsla z osuszaczem, ze zrywanym pierścieniem zabezpieczającym, w tekturowym pudełku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych zaleceń oprócz podanych w punkcie 4.2.

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

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

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 19521

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19.12.2011  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 20.06.2016

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