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

Absenor, 300 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Absenor, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Absenor, 300 mg: jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 300 mg sodu walproinianu (*Natrii valproas*).
Absenor, 500 mg: jedna tabletka o przedłużonym uwalnianiu zawiera 500 mg sodu walproinianu (*Natrii valproas*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: sód i lecytyna sojowa (E 322)

Jedna tabletka produktu leczniczego Absenor 300 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 42 mg sodu i 2,1 mg lecytyny sojowej.
Jedna tabletka produktu leczniczego Absenor 500 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 69 mg sodu i 2,9 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o przedłużonym uwalnianiu.

Absenor, 300 mg: biała lub prawie biała, okrągła, wypukła, powlekana tabletka o przedłużonym uwalnianiu, o średnicy 12,5 mm.
Absenor, 500 mg: biała lub prawie biała, o kształcie kapsułki, powlekana tabletka o przedłużonym uwalnianiu, o wymiarach 9,8 x 20,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie:
- uogólnionych napadów padaczkowych w postaci napadów nieświadomości, napadów mioklonicznych i napadów toniczno-klonicznych
- napadów ogniskowych i napadów wtórnie uogólnionych

oraz leczenie skojarzone innych rodzajów napadów padaczkowych, takich jak napady ogniskowe z objawami prostymi i złożonymi, a także napady ogniskowe z wtórnym uogólnieniem, gdy te rodzaje napadów nie reagują na zwykle stosowane leczenie przeciwpadaczkowe.

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

Uwagi
W przypadku zmiany z wcześniej stosowanej postaci farmaceutycznej produktu (nie o przedłużonym uwalnianiu) na produkt Absenor, należy zapewnić utrzymanie odpowiedniego stężenia kwasu walproinowego w surowicy.

U małych dzieci leczenie produktami zawierającymi walproinian może być terapią pierwszego wyboru jedynie w wyjątkowych przypadkach. Produkt leczniczy Absenor można stosować wyłącznie z zachowaniem szczególnej ostrożności po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka, najlepiej w monoterapii.

Stosowanie w okresie ciąży, patrz punkty 4.4 i 4.6.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zastosowanie postaci farmaceutycznej o przedłużonym uwalnianiu pozwala na uniknięcie wystąpienia szczytowych stężeń kwasu walproinowego i zapewnia utrzymanie bardziej stabilnego stężenia substancji czynnej we krwi przez całą dobę.

Epizody maniakalne w chorobie afektywnej dwubiegunowej

Dorośli
Dawkę dobową powinien ustalić i sprawdzać indywidualnie lekarz prowadzący. Zalecana początkowa dawka dobowa wynosi 750 mg. Ponadto, w badaniach klinicznych uzyskano zadowalający profil bezpieczeństwa po zastosowaniu dawki początkowej wynoszącej 20 mg sodu walproinianu/kg masy ciała. Postacie produktu leczniczego o przedłużonym uwalnianiu można podawać raz lub dwa razy na dobę. Dawkę należy zwiększać tak szybko, jak to możliwe, do uzyskania najmniejszego stężenia terapeutycznego, zapewniającego pożądany efekt kliniczny. Aby ustalić najmniejszą skuteczną dawkę dla konkretnego pacjenta, dawkę dobową należy dostosować do odpowiedzi klinicznej.
Średnia dawka dobowa wynosi zazwyczaj od 1 000 do 2 000 mg sodu 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 najmniejszą skuteczną dawkę.

Dzieci i młodzież
Nie ustalono skuteczności sodu walproinianu w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Informacje dotyczące bezpieczeństwa u dzieci, patrz punkt 4.8.

Padaczka
Dawkę powinien ustalić i sprawdzać indywidualnie lekarz prowadzący (specjalista), aby uzyskać stan bez napadów padaczkowych z użyciem minimalnej dawki, zwłaszcza w okresie ciąży. Dawkę dobową leku należy ustalić na podstawie wieku i masy ciała.

Nie ustalono istnienia ścisłego związku pomiędzy dawką dobową, stężeniem produktu w surowicy i skutecznością terapeutyczną. Z tego względu, podstawą ustalenia optymalnego dawkowania produktu powinna być skuteczność kliniczna. W przypadku niedostatecznej kontroli napadów padaczkowych lub podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych, oprócz monitorowania klinicznego, można rozważyć oznaczenie stężenia kwasu walproinowego w osoczu. Skuteczne stężenie terapeutyczne wynosi zwykle od 40 mg/L do 100 mg/L (300 µmol/L -700 µmol/L).

Zaleca się stopniowe zwiększanie (zmniejszanie) dawki, aż do osiągnięcia optymalnej, skutecznej dawki.

U większości pacjentów leczonych lekiem w postaci farmaceutycznej o natychmiastowym uwalnianiu zmiany na leczenie postacią farmaceutyczną o przedłużonym uwalnianiu można dokonać natychmiast lub w ciągu kilku dni. W takim przypadku należy zachować wielkość wcześniej stosowanej dawki. Zmniejszenie dawki jest możliwe po zmniejszeniu napadów padaczkowych.

Dawkowanie
W monoterapii, dawka początkowa wynosi zazwyczaj od 5 mg do 10 mg sodu walproinianu/kg masy ciała. Następnie dawkę dobową zwiększa się stopniowo co 4 do 7 dni o około 5 mg sodu walproinianu/kg masy ciała, aż do osiągnięcia dawki zapewniającej kontrolę napadów padaczkowych.

W niektórych przypadkach pełny efekt obserwuje się dopiero po 4 do 6 tygodniach leczenia. Dlatego nie należy zbyt wcześnie zwiększać dawki dobowej powyżej średnich poziomów.

Średnia dawka dobowa (podczas długotrwałego leczenia) dla:
- dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku wynosi zwykle 20 mg sodu walproinianu/kg mc.;
- młodzieży wynosi 25 mg sodu walproinianu/kg mc.;
- dzieci wynosi 30 mg sodu walproinianu/kg mc.

Pacjenci w podeszłym wieku
Farmakokinetyka sodu walproinianu może zmieniać się, choć ma to ograniczone znaczenie kliniczne. Dawkowanie należy ustalać w zależności od stopnia kontroli napadów padaczkowych.

Zaleca się następujące dawki dobowe:

Wiek	Masa ciała (kg)	Średnia dawka* (mg/dobę)
Dorośli	ponad około 60	1 200 do 2 100
Młodzież w wieku od 14 lat	około 40 do 60	1 000 do 1 500
Dzieci**		
3 do 6 miesięcy	około 5,5 do 7,5	150
6 do 12 miesięcy	około 7,5 do 10	150 do 300
1 to 3 lat	około 10 do 15	300 do 450
3 do 6 lat	około 15 do 25	450 do 750
7 do 14 lat	około 25 do 40	750 do 1 200

* Odnosi się do mg sodu walproinianu.
** Uwagi:
U dzieci w wieku do 3 lat najlepiej stosować dostępne postacie farmaceutyczne o mniejszej zawartości substancji czynnej (np. roztwór).
Dla dzieci w wieku do 6 lat najlepsze są postacie farmaceutyczne o mniejszej zawartości substancji czynnej (np. roztwór lub tabletki 150 mg).

Dawkę dobową można stosować w 1 lub 2 pojedynczych dawkach podzielonych.

Leczenie skojarzone
Jeśli produkt Absenor jest podawany w skojarzeniu z wcześniej stosowanymi produktami leczniczymi lub zamiast nich, należy niezwłocznie zmniejszyć dawkę poprzednio stosowanego przeciwpadaczkowego produktu leczniczego, zwłaszcza fenobarbitalu. Jeżeli poprzednio stosowany lek ma być odstawiony, należy tego dokonać stopniowo.

Inne leki przeciwpadaczkowe przyspieszają eliminację kwasu walproinowego. W przypadku przerwania stosowania tych leków, stężenie kwasu walproinowego we krwi będzie się powoli zwiększać, dlatego należy kontrolować stężenie kwasu walproinowego w surowicy przez około

4-6 tygodni po zakończeniu leczenia skojarzonego. W razie potrzeby, należy zmniejszyć dawkę dobową produktu Absenor.

Stężenie w surowicy (oznaczone przed podaniem pierwszej dawki dobowej) nie powinno przekraczać 100 mg kwasu walproinowego/L.

Pacjenci z niewydolnością nerek lub hipoproteinemią
U pacjentów z niewydolnością nerek może być konieczne zmniejszenia dawki leku, a u pacjentów poddawanych hemodializie - zwiększenie dawki. Walproinian sodu podlega hemodializie (patrz punkt 4.9). Dawkowanie należy zmodyfikować na podstawie obserwacji klinicznej pacjenta (patrz punkt 4.4). U pacjentów z hipoproteinemią należy mieć na uwadze możliwość zwiększenia stężenia wolnego kwasu walproinowego w surowicy i, w razie potrzeby, zmniejszyć dawkę. Dawkę należy dostosować na podstawie obrazu klinicznego, gdyż samo tylko monitorowanie stężenia w osoczu może być mylące (patrz także punkt 5.2).

Młodzież płci żeńskiej oraz kobiety w wieku rozrodczym
Leczenie walproinianem musi być wprowadzone i nadzorowane przez lekarza specjalizującego się w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej. Walproinianu nie należy stosować u młodzieży 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 (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Należy starannie rozważyć korzyści i ryzyko prowadzonej terapii podczas regularnych kontroli lekarskich.

Walproinian najlepiej przepisywać w monoterapii oraz w najmniejszej skutecznej dawce i, 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 walproinianu było rozpoczynane i nadzorowane przez specjalistę doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Sposób podawania
Tabletki leku Absenor należy połykać w całości, popijając dużą ilością płynu (np. szklanką wody). Tabletek nie wolno rozgryzać ani kruszyć. Jeżeli na początku lub w trakcie leczenia wystąpi podrażnienie układu pokarmowego, tabletki należy przyjmować podczas lub po posiłku.

Czas trwania leczenia
Leczenie przeciwpadaczkowe i leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej jest zwykle długotrwałe.

W każdym indywidualnym przypadku, decyzja o czasie trwania i przerwaniu leczenia produktem Absenor należy do lekarza specjalisty. Zazwyczaj w przypadku padaczki, zmniejszenie dawki i przerwanie leczenia można rozważyć po raz pierwszy po dwóch lub trzech latach bez występowania napadów padaczkowych.
Przerwanie leczenia powinno odbywać się poprzez stopniowe zmniejszanie dawki w ciągu jednego do dwóch lat, w którym to okresie wyniki EEG nie powinny się pogorszyć. Zmniejszając dawkę u dzieci można uwzględnić wzrost dawki (na kg masy ciała).

Doświadczenie dotyczące długotrwałego stosowania sodu walproinianu jest ograniczone, zwłaszcza u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

4.3 Przeciwwskazania

Produkt leczniczy Absenor jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:
- nadwrażliwość na substancję czynną, orzeszki ziemne lub soję, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- choroba wątroby w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym, jak również w przypadku widocznej ciężkiej niewydolności wątroby lub trzustki;
- zaburzenia czynności wątroby u rodzeństwa zakończone zgonem podczas leczenia kwasem walproinowym;
- porfiria wątrobowa;
- zaburzenia krzepliwości krwi;
- zaburzenia mitochondrialne wywołane mutacjami genu jądrowego kodującego enzym mitochondrialny – polimerazę γ (POLG), np. zespół Alpersa-Huttenlochera, oraz u dzieci w wieku poniżej dwóch lat z podejrzeniem zaburzeń związanych z POLG (patrz punkt 4.4);
- rozpoznane zaburzenia cyklu mocznikowego (patrz punkt 4.4);
- niewyrównany pierwotny układowy niedobór karnityny (patrz punkt 4.4 „Pacjenci z ryzykiem hipokarnitynemii").

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

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej
- w ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).
- u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 i 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uszkodzenie wątroby i (lub) trzustki
Niezbyt często stwierdzano ciężkie uszkodzenie wątroby, rzadko uszkodzenie trzustki. Najczęściej dotyczyło to niemowląt i dzieci w wieku poniżej 3 lat z ciężkimi napadami padaczkowymi.
Ryzyko uszkodzenia wątroby lub trzustki zwiększa się, zwłaszcza w przypadku wielolekowej terapii przeciwpadaczkowej oraz u osób z uszkodzeniem mózgu, upośledzeniem umysłowym i (lub) wrodzonymi zaburzeniami metabolicznymi, w tym zaburzeniami mitochondrialnymi, takimi jak niedobór karnityny, zaburzenia cyklu mocznikowego, mutacje POLG (patrz punkty 4.3 i 4.4) lub z chorobą zwyrodnieniową. U tych pacjentów kwas walproinowy należy stosować w monoterapii ze szczególną ostrożnością.
W większości przypadków uszkodzenie wątroby występuje w pierwszych 6 miesiącach leczenia, najczęściej pomiędzy tygodniem 2. i 12. U dzieci w wieku powyżej 3 lat, a zwłaszcza powyżej 10 lat, częstość występowania choroby znacznie się zmniejsza.

Skutki tych chorób mogą być śmiertelne. Jednoczesne występowanie zapalenia wątroby i zapalenia trzustki zwiększa ryzyko zgonu.

Objawy uszkodzenia wątroby i (lub) trzustki
Poważne lub śmiertelne uszkodzenia wątroby i (lub) trzustki mogą poprzedzać nieswoiste objawy, które zwykle występują nagle, takie jak nawrót lub zwiększona częstość lub nasilenie napadów padaczkowych, zaburzenia świadomości z dezorientacją, niepokój ruchowy, zaburzenia ruchowe, niepokój fizyczny i osłabienie, utrata apetytu, awersja do zwykłych pokarmów, niechęć do kwasu walproinowego, nudności, wymioty, dolegliwości w górnej części przewodu pokarmowego, ospałość, senność, zwłaszcza w związku z uszkodzeniem wątroby, wyraźnie częstsze występowanie krwiaków, krwotoków z nosa oraz miejscowych lub uogólnionych obrzęków. Pacjentów, zwłaszcza niemowlęta i małe dzieci, należy ściśle monitorować pod kątem tych objawów.

Jeśli powyższe zaburzenia nie ustępują lub są poważne, oprócz dokładnego badania lekarskiego (patrz „Metody wczesnego wykrywania” poniżej) należy przeprowadzić odpowiednie badania laboratoryjne. Nie we wszystkich przypadkach morfologia krwi wykaże jednak istotne zmiany liczby krwinek, co oznacza że lekarz prowadzący nie powinien polegać jedynie na wynikach analizy krwi. Szczególnie na początku leczenia stężenia enzymów wątrobowych mogą być przejściowo zwiększone w pojedynczych przypadkach, niezależnie od zaburzeń czynności wątroby. Dlatego dla postawienia diagnozy ważny jest zawsze zarówno wywiad lekarski, jak i kliniczny stan pacjenta.

W przypadku jednoczesnego przyjmowania salicylanów należy, jako środek ostrożności, przerwać stosowanie salicylanów, ponieważ wykorzystują one ten sam szlak metaboliczny, co kwas walproinowy.

Metody wczesnego wykrywania uszkodzenia wątroby i (lub) uszkodzenia trzustki
Przed rozpoczęciem leczenia należy zebrać szczegółowy wywiad lekarski ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń metabolicznych, hepatopatii, chorób trzustki oraz zaburzeń krzepliwości krwi u pacjenta i w jego rodzinie, a także przeprowadzić badania kliniczne i biochemiczne badania laboratoryjne (np. czas kefalinowy (PTT), fibrynogen, czynniki krzepnięcia krwi, INR, białko całkowite, morfologia krwi, w tym liczba trombocytów, stężenie bilirubiny, aktywność AspAT, AlAT, GGT, lipazy, alfa-amylazy oraz stężenie glukozy we krwi).
Cztery tygodnie po rozpoczęciu leczenia należy przeprowadzić kontrolne biochemiczne badania laboratoryjne w celu określenia parametrów krzepliwości, takich jak INR i PTT, a także aktywności AspAT, AlAT, stężenia bilirubiny i aktywności amylazy.
U dzieci bez objawów klinicznych, podczas co drugiego badania lekarskiego oprócz badania czynników krzepliwości należy również zbadać morfologię krwi w tym liczbę trombocytów, aktywność AspAT i AlAT.

U pacjentów bez objawów klinicznych, ale z patologicznie podwyższonymi wynikami badań po 4 tygodniach leczenia, należy wykonać trzy kolejne badania kontrolne w odstępach 2 tygodniowych, a następnie raz na miesiąc do 6 miesiąca leczenia.

U nastolatków (w wieku około 15 lat i starszych) i dorosłych zaleca się comiesięczne kontrolowanie wyników badań klinicznych i parametrów laboratoryjnych w ciągu pierwszych sześciu miesięcy leczenia i zawsze przed rozpoczęciem terapii.

Jeśli 12 miesięczna terapia nie wykazuje nieprawidłowości, wystarczy wykonywać lekarskie badania kontrolne 2 do 3 razy w ciągu roku.

W przypadku zmian w jednocześnie stosowanych produktach leczniczych (zwiększenie lub dodanie dawki), które mają wpływ na wątrobę, należy odpowiednio wznowić monitorowanie czynności wątroby (patrz także punkt 4.5 Ryzyko uszkodzenia wątroby podczas jednoczesnego stosowania salicylanów, innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak kannabidiol).

Należy poinformować rodziców o możliwych objawach uszkodzenia wątroby i (lub) trzustki (patrz „Objawy uszkodzenia wątroby i (lub) trzustki”) i poprosić o niezwłoczne poinformowanie lekarza prowadzącego o zaobserwowanych nieprawidłowościach klinicznych, niezależnie od powyższego harmonogramu monitoringu.

Należy rozważyć natychmiastowe przerwanie leczenia w przypadkach:
trudnych do wyjaśnienia zaburzeń stanu ogólnego pacjenta, klinicznych objawów ze strony wątroby lub trzustki lub skłonności do krwawienia, od 2 do 3-krotnego zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych z objawami lub bez objawów klinicznych (należy uwzględnić indukcję enzymów przez możliwe jednoczesne stosowanie innych leków), niewielkiego (od 1½ do 2-krotnego) zwiększenia aktywności aminotransferaz wątrobowych przy jednoczesnym występowaniu ostrej infekcji z gorączką, wyraźnego zaburzenia krzepliwości.

Program zapobiegania ciąży

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

Produkt leczniczy Absenor jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:

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

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej
- w ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.6).
- u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 i 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 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.

Produkty lecznicze zawierające estrogen
Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających estrogen, w tym hormonalnych środków antykoncepcyjnych zawierających estrogen, może zmniejszać skuteczność walproinianu (patrz punkt 4.5). Specjalista przepisujący produkt powinien obserwować odpowiedź kliniczną (kontrola napadów padaczkowych lub monitorowanie nastrojów) podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia produktami zawierającymi estrogen.
Natomiast, walproinian nie zmniejsza skuteczności antykoncepcji hormonalnej.

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 przerwaniem 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 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 przez specjalistę.

Stosowanie u pacjentów płci męskiej

Retrospektywne badanie obserwacyjne wskazuje na zwiększone ryzyko zaburzeń neurorozwojowych (ang. *neurodevelopmental disorders,* NDD) u dzieci, których ojcowie byli leczeni walproinianem w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem, w porównaniu z dziećmi poczętymi przez mężczyzn leczonych lamotryginą lub lewetyracetamem.Inne badania nie świadczą jednak o występowaniu zwiększonego ryzyka NDD u dzieci po narażeniu ojca na walproinian przed poczęciem. W związku z tym dostępne dane są niespójne, a związek przyczynowy między stosowaniem walproinianu a występowaniem tych zaburzeń pozostaje niepewny (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.

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 sodu walproinianu.
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 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 reaction*), 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.

Karbapenemy
Nie zaleca się jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego/walproinianów i karbapenemów (patrz punkt 4.5).

Podczas leczenia walproinianem należy unikać spożywania alkoholu.

Nie należy stosować produktu Absenor w profilaktyce migreny (patrz także punkt 4.6).

Zaburzenia cyklu mocznikowego i ryzyko hiperamonemii
Stężenie amoniaku w surowicy może wzrosnąć (hiperamonemia) podczas leczenia produktami z kwasem walproinowym. Należy zatem określić stężenie amoniaku i kwasu walproinowego we krwi w razie wystąpienia takich objawów jak apatia, senność, wymioty, niedociśnienie tętnicze lub zwiększona częstość napadów padaczkowych. W razie konieczności należy zmniejszyć dawkę produktu.

Jeśli podejrzewa się obecność zaburzeń enzymatycznych cyklu mocznikowego, należy jeszcze przed rozpoczęciem terapii kwasem walproinowym starannie wyjaśnić możliwość zaburzeń metabolicznych, aby uniknąć wystąpienia hiperamonemii (patrz punkty 4.3 i 4.4 „Pacjenci z ryzykiem hipokarnitynemii” i „Ciężkie uszkodzenie wątroby”).

Rozpoznanie lub podejrzenie choroby mitochondrialnej
Walproinian może wywoływać lub nasilać objawy kliniczne chorób mitochondrialnych wywoływanych 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. niewyjaśniona encefalopatia, lekooporna padaczka (ogniskowa, miokloniczna), stan padaczkowy, opóźnienia w rozwoju, regresja czynności psychoruchowych, neuropatia aksonalna czuciowo-ruchowa, miopatia, ataksja móżdżkowa, oftalmoplegia lub powikłana migrena 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).

Pacjenci z ryzykiem hipokarnitynemii
Podawanie walproinianu może spowodować wystąpienie lub nasilenie hipokarnitynemii, która może powodować hiperamonemię (która może prowadzić do encefalopatii hiperamonemicznej). Inne objawy, takie jak toksyczny wpływ na wątrobę, hipoglikemię hipoketotyczną, miopatię, w tym kardiomiopatię, rabdomiolizę, zespół Fanconiego, obserwowano głównie u pacjentów z czynnikami ryzyka hipokarnitynemii lub u pacjentów z wcześniej występującą hipokarnitynemią. Pacjenci ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia objawów hipokarnitynemii w trakcie leczenia walproinianem to pacjenci z zaburzeniami metabolicznymi, w tym z zaburzeniami metabolicznymi związanymi z karnityną (patrz punkt 4.4 „Pacjenci z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby mitochondrialnej" oraz „Zaburzenia cyklu mocznikowego i ryzyko hiperamonemii"), pacjenci z zaburzonym spożyciem karnityny, pacjenci w wieku poniżej 10 lat, pacjenci stosujący jednocześnie leki skoniugowane z piwalanem lub inne leki przeciwpadaczkowe.

Pacjentów należy ostrzec, aby natychmiast zgłaszali wszelkie objawy hiperamonemii, takie jak ataksja, zaburzenia świadomości, wymioty. Należy rozważyć suplementację karnityny w przypadku zaobserwowania objawów hipokarnitynemii.

Pacjenci z pierwotnym układowym niedoborem karnityny i wyrównaną hipokarnitynemią mogą być leczeni walproinianem tylko wtedy, jeżeli korzyści z leczenia walproinianem u tych pacjentów przewyższają ryzyko oraz nie ma alternatywnej terapii. U tych pacjentów należy wdrożyć monitorowanie karnityny.

Pacjentów z rozpoznanym niedoborem palmitoilotransferazy karnitynowej (CPT) typu II należy poinformować o zwiększonym ryzyku rabdomiolizy w trakcie leczenia kwasem walproinowym. U tych pacjentów należy rozważyć suplementację karnityny.
Patrz także punkty 4.5, 4.8 i 4.9.

Nasilone konwulsje
Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, u niektórych pacjentów, zamiast poprawy, może dojść do odwracalnego zwiększenia częstości i nasilenia drgawek (w tym stanu epileptycznego) lub pojawienia się nowych rodzajów drgawek podczas stosowania walproinianu. W razie nasilonych drgawek, należy zalecić pacjentom natychmiastowe poinformowanie swojego lekarza.

Uszkodzenie szpiku kostnego
Pacjenci z istniejącym wcześniej uszkodzeniem szpiku kostnego powinni być uważnie monitorowani.

Reakcje odpornościowe
Chociaż podczas stosowania produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy choroby układu immunologicznego występowały rzadko, to u pacjentów chorujących na toczeń rumieniowaty układowy takie leki można zastosować tylko po dokładnym rozważeniu korzyści wobec ryzyka.

Niewydolność nerek i hipoproteinemia
U pacjentów z niewydolnością nerek i hipoproteinemią należy monitorować poziom wzrostu stężenia wolnego kwasu walproinowego w surowicy i odpowiednio zmniejszyć dawkę (patrz także punkt 4.2). U pacjentów poddawanych hemodializie może być konieczne zwiększenie dawki. Walproinian

podlega dializie (patrz punkt 4.9). Ponieważ samo tylko monitorowanie stężenia w osoczu może być mylące, należy dostosować dawkę zgodnie z obrazem klinicznym pacjenta.

Badania
Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, należy wziąć pod uwagę, że na początku leczenia kwasem walproinowym może wystąpić przejściowy wzrost aktywności aminotransferaz, czemu nie towarzyszą objawy kliniczne. W takim przypadku zalecane są dalsze badania laboratoryjne (w tym INR). W rzadkich przypadkach mogą występować niegroźne, zwykle przemijające nudności, czasami z wymiotami i utratą apetytu, ale takie objawy ustępują samoistnie lub po zmniejszeniu dawki.

Należy zbadać stan układu krzepnięcia (w tym morfologię krwi z liczbą trombocytów, czas krwawienia i parametry krzepnięcia) przed przeprowadzeniem zabiegu chirurgicznego oraz w razie obrażeń lub spontanicznego krwawienia.
Jeśli równocześnie pacjent przyjmuje leki będące antagonistami witaminy K, zaleca się ścisłe monitorowanie wartości INR.

Należy ostrzec pacjentów o możliwości zwiększenia masy ciała na początku leczenia. Należy przyjąć odpowiednie strategie kontroli masy ciała.

Dalsze informacje
Jeśli wystąpią niezależne od dawki objawy niepożądane, zaleca się przerwanie stosowania leku.

Stosowanie u dzieci
U dzieci w wieku poniżej 3 lat zalecana jest monoterapia produktem Absenor. U tych pacjentów przed rozpoczęciem leczenia należy rozważyć możliwe korzyści wobec ryzyka związanego z uszkodzeniem wątroby lub zapaleniem trzustki (patrz punkt 4.4 „Uszkodzenie wątroby i (lub) trzustki" powyżej, patrz także punkt 4.5).

Ze względu na ryzyko uszkodzenia wątroby u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie należy równocześnie stosować salicylanów (patrz także punkt 4.5).

Absenor zawiera sód i lecytynę sojową

Produkt leczniczy Absenor 300 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 42 mg sodu w jednej tabletce, co odpowiada 2,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy Absenor 500 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 69 mg sodu w jednej tabletce, co odpowiada 3,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Produkt leczniczy Absenor zawiera lecytynę sojową (E 322). Pacjenci ze stwierdzoną nadwrażliwością na orzeszki ziemne lub soję nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na kwas walproinowy
Indukujące enzymy leki przeciwpadaczkowe, takie jak **fenobarbital, prymidon, fenytoina i karbamazepina** zmniejszają stężenie kwasu walproinowego w surowicy, a tym samym osłabiają jego działanie. Gdy leki te są stosowane w terapii skojarzonej, dawkowanie powinno być dostosowywane w zależności od skuteczności klinicznej i stężenia w surowicy.

Jednoczesne stosowanie fenytoiny lub fenobarbitalu może zwiększać ilość metabolitów kwasu walproinowego. Pacjenci leczeni tymi lekami powinni być uważnie monitorowani pod kątem objawów hiperamonemii.

Meflochina zwiększa wydalanie kwasu walproinowego i może również wywołać napady padaczkowe. W związku z tym w przypadku stosowania terapii skojarzonej mogą wystąpić napady padaczkowe.

Zgłaszano zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego w surowicy o 60-100% w ciągu około dwóch dni, gdy kwas walproinowy jest podawany razem z **karbapenemami.** Ze względu na gwałtowny i znaczący spadek tego stężenia należy unikać jednoczesnego stosowania karbapenemów u pacjentów, których stan jest stabilizowany kwasem walproinowym, ponieważ konsekwencje interakcji pomiędzy kwasem walproinowym a karbapenemami są uważane za niemożliwe do kontrolowania (patrz punkt 4.4). Jeśli nie można uniknąć stosowania tych antybiotyków, należy dokładnie monitorować stężenie kwasu walproinowego we krwi.

Stężenie kwasu walproinowego w surowicy może się zwiększyć w przypadku jednoczesnego podawania z **cymetydyną** lub **erytromycyną,** w wyniku zmniejszenia metabolizmu w wątrobie.

Stężenie kwasu walproinowego w surowicy może się również zwiększyć w przypadku jednoczesnego podawania z **fluoksetyną,** chociaż donoszono też o zmniejszeniu stężenia kwasu walproinowego.

Felbamat zmniejsza klirens kwasu walproinowego o od 22% do 50%, a tym samym zwiększa stężenie kwasu walproinowego w surowicy w sposób zależny od dawki. Należy monitorować stężenie kwasu walproinowego.

Produkty lecznicze silnie wiążące się z białkami osocza, takie jak **kwas acetylosalicylowy,** mogą w sposób kompetytywny usuwać kwas walproinowy z miejsc wiązania i zwiększać stężenie wolnego kwasu walproinowego w surowicy.
U niemowląt i dzieci podczas leczenia chorób przebiegających z gorączką oraz u młodzieży nie należy jednocześnie stosować produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy oraz kwasu acetylosalicylowego. Takie połączenie dopuszcza się wyłącznie na specjalne zalecenie lekarza.

W razie jednoczesnego stosowania produktów **będących antagonistami witaminy K,** zaleca się monitorowanie wartości INR.

Ryfampicyna może zmniejszać stężenie kwasu walproinowego w surowicy, czego skutkiem jest brak efektu terapeutycznego. Dlatego, w przypadku jednoczesnego stosowania z ryfampicyną, konieczne może być dostosowanie dawki kwasu walproinowego.

Stężenie walproinianu w osoczu zmniejsza się w związku z jednoczesnym stosowaniem inhibitorów proteazy, takich jak **lopinawir** lub **rytonawir**.

Jednoczesne stosowanie **cholestyraminy** może powodować zmniejszenie stężenie walproinianu w osoczu.

Produkty lecznicze zawierające estrogen, w tym hormonalne środki antykoncepcyjne
Estrogeny są induktorami izoform enzymu UDP-glukuronylotransferazy (UGT) uczestniczących w procesie glukuronidacji walproinianu. Mogą zwiększać klirens walproinianu, co może powadzić do zmniejszenia stężenia walproinianu w osoczu i potencjalnie zmniejszyć skuteczność walproinianu (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć kontrolowanie stężenia walproinianu w osoczu.
Z drugiej strony, walproinian nie pobudza układu enzymów wątrobowych, a w związku z tym nie zmniejsza skuteczności estrogenów lub gestagenów u kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną.

Metamizol
Jednoczesne stosowanie **metamizolu** może powodować zmniejszenie stężenia walproinianu w osoczu, co może potencjalnie zmniejszyć skuteczność kliniczną walproinianu. Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien obserwować odpowiedź kliniczną (kontrola napadów drgawkowych lub samopoczucia) i w razie konieczności rozważyć monitorowanie stężenia walproinianu w osoczu.

Metotreksat
W niektórych przypadkach opisywano znaczące zmniejszenie stężenia walproinianu w osoczu po podaniu **metotreksatu**, z wystąpieniem drgawek. Lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien obserwować odpowiedź kliniczną (kontrola napadów drgawkowych lub kontrola nastroju) i w razie konieczności rozważyć monitorowanie stężenia walproinianu w osoczu.

Wpływ kwasu walproinowego na inne produkty lecznicze
Fakt, że kwas walproinowy zwiększa stężenie **fenobarbitalu,** ma szczególne znaczenie kliniczne, ponieważ może wiązać się to z silnym działaniem uspokajającym (szczególnie u dzieci). W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę fenobarbitalu lub prymidonu (prymidon jest częściowo metabolizowany do fenobarbitalu). Dlatego zaleca się uważne monitorowanie pacjenta, zwłaszcza w ciągu pierwszych 15 dni terapii skojarzonej.

U pacjentów leczonych **fenytoiną** dodatkowe podanie lub zwiększenie dawki produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy może zwiększać stężenie wolnej fenytoiny (aktywnej, niezwiązanej z białkami) bez zwiększenia całkowitego stężenia fenytoiny w surowicy. Może to zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w szczególności uszkodzenia mózgu (patrz punkt 4.8). Dlatego zalecane jest monitorowanie kliniczne pacjenta; gdy rośnie ilość fenytoiny w osoczu, należy określić stężenie jej niezwiązanej formy.

Zgłoszono objawy w związku z terapią skojarzoną **karbamazepiną** i kwasem walproinowym, prawdopodobnie z powodu nasilenia toksycznego działania karbamazepiny przez kwas walproinowy. Zaleca się monitorowanie kliniczne pacjenta, szczególnie w przypadku rozpoczęcia terapii skojarzonej, i dokonanie odpowiedniej korekty dawkowania w razie konieczności.

Kwas walproinowy hamuje metabolizm **lamotryginy**, niemal podwajając jej czas półtrwania. W przypadku jednoczesnego podawania lamotryginy i produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy może wzrosnąć ryzyko reakcji skórnych. Opisywano pojedyncze przypadki ciężkich reakcji skórnych; wystąpiły one w ciągu 6 tygodni od rozpoczęcia terapii skojarzonej i ustępowały częściowo po zaprzestaniu podawania leku lub podjęciu odpowiedniego leczenia. W związku z tym zaleca się kliniczne monitorowanie pacjenta i dostosowanie dawki lamotryginy (zmniejszenie dawki lamotryginy) w stosownych przypadkach.

Kwas walproinowy może zmniejszać średni klirens **felbaminianu** o maksymalnie 16%.

Kwas walproinowy podawany razem z **benzodiazepinami, barbituranami** lub **neuroleptykami, inhibitorami MAO** i **lekami przeciwdepresyjnymi,** może nasilać hamujące działanie tych produktów leczniczych na ośrodkowy układ nerwowy (OUN). Pacjenci stosujący te połączenia leków powinni być ściśle monitorowani, a dawkowanie dostosowane w wymagających tego przypadkach.

Kwas walproinowy nie ma wpływu na stężenie **litu** w surowicy.

Kwas walproinowy wpływa na metabolizm i wiązanie z białkami innych substancji czynnych, takich jak **kodeina**.

Kwas walproinowy może zwiększać stężenie **zydowudyny** w surowicy, co może prowadzić do zwiększenia toksyczności zydowudyny.

Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy oraz leków **przeciwzakrzepowych** lub **przeciwpłytkowych** może zwiększyć tendencję do krwawienia. Dlatego zaleca się regularne monitorowanie wartości krzepliwości krwi (patrz również punkt 4.4) podczas ich jednoczesnego stosowania.

Walproinian wypiera **diazepam** z miejsca wiązania albumin osocza i hamuje jego metabolizm u zdrowych osób. W leczeniu skojarzonym stężenie niezwiązanego diazepamu może się zwiększyć,

a wielkość klirensu i dystrybucji wolnej frakcji diazepamu w osoczu (około 25%; 20%) może się zmniejszyć. Jednak czas półtrwania pozostaje niezmieniony.

U osób zdrowych klirens **lorazepamu** w osoczu zmniejsza się do maksymalnie 40% po jednoczesnym podawaniu walproinianu i lorazepamu.

Stężenie **fenytoiny** w surowicy u dzieci może się zwiększać po jednoczesnym podaniu klonazepamu i kwasu walproinowego.

Kwas walproinowy może zmniejszać stężenie **olanzapiny** w osoczu.

Kwas walproinowy może zwiększać stężenie **rufinamidu** w osoczu. Wzrost ten zależy od stężenia kwasu walproinowego. Należy zachować ostrożność zwłaszcza u dzieci, ponieważ u dzieci ten efekt jest silniejszy.

Kwas walproinowy może powodować zwiększenie stężenia **propofolu** we krwi. Podczas jednoczesnego stosowania walproinianu należy rozważyć zmniejszenie dawki propofolu.

Jednoczesne przyjmowanie nimodypiny z kwasem walproinowym może zwiększyć biodostępność **nimodypiny** o około 50%. Należy rozważyć zmniejszenie dawki nimodypiny w razie wystąpienia niedociśnienia tętniczego krwi.

Dalsze interakcje

Ryzyko uszkodzenia wątroby
Należy unikać jednoczesnego stosowania salicylanów u dzieci poniżej 12 lat z powodu ryzyka toksycznego działania na wątrobę (patrz punkt 4.4).
Jednoczesne stosowanie walproinianu i innych leków przeciwpadaczkowych zwiększa ryzyko uszkodzenia wątroby, zwłaszcza u małych dzieci (patrz punkt 4.4).
Jednoczesne stosowanie kannabidiolu zwiększa częstość przypadków zwiększenia aktywność aminotransferaz. W badaniach klinicznych u pacjentów w każdym wieku jednocześnie stosujących kannabidiol w dawkach od 10 do 25 mg/kg masy ciała oraz walproinian u 19% pacjentów odnotowano zwiększenie aktywności AIAT ponad 3-krotne powyżej górnej granicy normy. Należy wprowadzić odpowiednie monitorowanie czynności wątroby w przypadku jednoczesnego stosowania walproinianu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi o potencjalnym działaniu hepatotoksycznym, takich jak kannabidiol i należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia w przypadku istotnych nieprawidłowości parametrów wątrobowych (patrz punkt 4.4).

Należy zwrócić uwagę, że potencjalnie hepatotoksyczne produkty lecznicze, jak również alkohol, mogą nasilać hepatotoksyczność kwasu walproinowego.

Zgłaszano przypadki encefalopatii i (lub) podwyższone stężenie amoniaku w surowicy (hiperamonemia) podczas jednoczesnego podawania kwasu walproinowego i **topiramatu**. Hiperamonemia może wystąpić również w przypadku jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego z **acetazolamidem**, co może zwiększać ryzyko encefalopatii. Pacjenci leczeni obydwoma produktami leczniczymi powinni być uważnie monitorowani pod kątem wystąpienia objawów encefalopatii hiperamonemicznej.

Leki skoniugowane z piwalanem
Należy unikać jednoczesnego podawania walproinianu i **leków skoniugowanych z piwalanem** (takich, jak cefditoren piwoksylu, adefowir dipiwoksylu, piwmecylinam i piwampicylina) ze względu na zwiększone ryzyko niedoboru karnityny (patrz punkt 4.4 „Pacjenci z ryzykiem hipokarnitynemii”). Pacjentów, u których nie można uniknąć jednoczesnego stosowania, należy uważnie obserwować pod kątem wystąpienia objawów podmiotowych i przedmiotowych hipokarnitynemii.

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, niezbędna jest ścisła kontrola pod kątem wystąpienia tych zdarzeń.

Ryzyko wystąpienia neutropenii i (lub) leukopenii może wzrastać przy jednoczesnym stosowaniu kwasu walproinowego i **kwetiapiny**.

Kwas walproinowy nie zmniejsza skuteczności działania hormonalnych produktów antykoncepcyjnych (doustnych środków antykoncepcyjnych), ponieważ kwas walproinowy nie ma działania indukującego enzymy.

Kwas walproinowy jest częściowo metabolizowany do ciał ketonowych, dlatego należy rozważyć możliwość wystąpienia fałszywie dodatnich wyników w teście na wydalanie ciał ketonowych w przypadku kwasicy ketonowej u chorych na cukrzycę.

Przy jednoczesnym stosowaniu produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy i **klonazepam**, u pacjentów z napadami nieświadomości w wywiadzie mogą wystąpić stany nieświadomości.

Katatonia wystąpiła u jednej pacjentki z zaburzeniami schizoafektywnymi podczas jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego, sertraliny (lek przeciwdepresyjny) i rysperydonu (lek neuroleptyczny).

Przyjmowanie leku z pokarmem nie wpływa znacząco na biodostępność sodu walproinianu w produkcie o przedłużonym uwalnianiu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża i kobiety w wieku rozrodczym

Leczenie padaczki
- Stosowanie walproinianu jest przeciwwskazane w czasie ciąży, chyba że nie ma innego, alternatywnego leczenia
- Stosowanie walproinianu jest przeciwwskazane u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4)

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej
- Stosowanie walproinianu jest przeciwwskazane w ciąży
- Stosowanie walproinianu jest przeciwwskazane u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.3 i 4.4)

Teratogenność i wpływ na rozwój po narażeniu w życiu płodowym

Ryzyko narażenia ciąży związane z walproinianem
U pacjentek, zarówno monoterapia, jak i politerapia walproinianem podczas ciąży są często związane z nieprawidłowościami występującymi u dziecka. Dostępne dane wskazują na zwiększone ryzyko występowania ciężkich wad wrodzonych i zaburzeń neurorozwojowych zarówno w monoterapii i terapii wielolekowej, zawierającej walproinian, w stosunku do populacji nienarażonej na walproinian.
Wykazano, że walproinian przenika przez barierę łożyskową zarówno u zwierząt, jak i u ludzi (patrz punkt 5.2).
Wykazano działanie teratogenne u myszy, szczurów i królików (patrz punkt 5.3).

Wady wrodzone po narażeniu w życiu płodowym
Metaanaliza (włączając rejestry i badania kohortowe) wykazała ciężkie wrodzone wady rozwojowe u około 11% dzieci kobiet z padaczką, stosujących monoterapię walproinianem w czasie ciąży. Oznacza to większe ryzyko ciężkich wad rozwojowych niż w populacji ogólnej (około 2-3%).

U dzieci narażonych w okresie życia płodowego na wielolekową terapię przeciwpadaczkową zawierającą walproinian, ryzyko wystąpienia ciężkich wad wrodzonych jest większe niż u dzieci narażonych na wielolekową terapię przeciwpadaczkową niezawierającą walproinianu. Ryzyko jest zależne od dawki w monoterapii walproinianem, a dostępne dane wskazują, że ryzyko jest także zależne od dawki w terapii wielolekowej, zawierającej walproinian. Nie udało się jednak 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, kraniostenoza, 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 walproinian może również powodować zaburzenia słuchu lub głuchotę z powodu wad rozwojowych ucha i (lub) nosa (efekt wtórny) i (lub) bezpośredniego działania toksycznego na słuch. Opisano przypadki zarówno głuchoty jednostronnej, jak i obustronnej lub zaburzeń słuchu. Nie we wszystkich zgłaszanych przypadkach informowano o efektach tych zaburzeń, tam gdzie je przedstawiono w większości przypadków nie nastąpił powrót do zdrowia.

Narażenie w życiu płodowym na działanie walproinianu może powodować wady rozwojowe oka [w tym szczelina oka (*colobomy*), małoocze], 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 zaburzeń neurorozwojowych (w tym autyzmu) wydaje się zależne od dawki, gdy walproinian jest stosowany w monoterapii, ale na podstawie dostępnych danych nie można ustalić dawki progowej, poniżej której ryzyko nie występuje.

W przypadku stosowania walproinianu w czasie ciąży w terapii wielolekowej z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, ryzyko zaburzeń neurorozwojowych u potomstwa było również istotnie zwiększone w porównaniu z dziećmi z populacji ogólnej lub urodzonymi przez matki z nieleczoną padaczką.

Niepewny jest także dokładny ciążowy 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 stosowany w monoterapii, 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 problemy z pamięcią.

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 wikłających, istnieją dowody, że u dzieci narażonych na walproinian ryzyko upośledzenia intelektualnego może być niezależne od IQ matki.

Dane dotyczące długoterminowych wyników są ograniczone.

Dostępne dane z badania populacyjnego wskazują, że u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym istnieje zwiększone w stosunku do populacji nienarażonej w badaniu ryzyko zaburzeń autystycznych (około 3-krotne) oraz autyzmu dziecięcego (około 5-krotne).

Dostępne dane z innego badania populacyjnego wskazują, że dzieci narażone na walproinian w życiu płodowym mają zwiększone, w stosunku do populacji nienarażonej w badaniu, ryzyko rozwoju zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD, ang. attention deficit/hyperactivity disorder) (około 1,5-krotne).

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 i 4.4).

Jeśli kobieta stosująca walproinian zajdzie w ciążę, musi zostać natychmiast skierowana do specjalisty, aby rozważyć alternatywne możliwości leczenia. W czasie ciąży, toniczno-kloniczne napady padaczkowe matki i stany padaczkowe z niedotlenieniem 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 pozwala to uniknąć wystąpienia wysokich stężeń walproinianu w osoczu (patrz punkt 4.2).

Wszystkie pacjentki w ciąży stosujące walproinian oraz ich partnerzy powinni zostać skierowani do specjalisty mającego doświadczenie w teratologii, 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.

Należy regularnie monitorować stężenie kwasu walproinowego w surowicy, ponieważ podczas ciąży może ulegać ono wyraźnym zmianom dla tej samej dawki. Po w miarę stabilnym stężeniu wolnego kwasu walproinowego w pierwszym i drugim trymestrze ciąży, obserwowano trzykrotne zwiększenie stężenia w trzecim trymestrze, które utrzymywało się do porodu.

Kobiety w wieku rozrodczym

Produkty lecznicze zawierające estrogen

Produkty lecznicze zawierające estrogen, w tym hormonalne środki antykoncepcyjne, mogą zwiększać klirens walproinianu, co może prowadzić do zmniejszenia stężenia walproinianu w osoczu i zmniejszenia skuteczności walproinianu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

Ryzyko u noworodka

- Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zespołu krwotocznego u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w czasie ciąży. Zespół krwotoczny jest związany z trombocytopenią, hipofibrynogenemią i (lub) ze spadkiem innych czynników krzepnięcia. Zgłaszano również afibrynogenemię, która może być śmiertelna. Jednakże, zespół ten trzeba odróżnić od zmniejszenia czynników witaminy K, indukowanego fenobarbitalem 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, drżączka, hiperkinezja, 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 (ang. *neurodevelopmental disorders*, NDD) u dzieci (w wieku od 0 do 11 lat), których ojcowie byli leczeni walproinianem w monoterapii w ciągu 3 miesięcy przed poczęciem, 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.
Inne obserwacyjne badania populacyjne nie wykazały zwiększonego ryzyka NDD u dzieci poczętych przez mężczyzn leczonych walproinianem w monoterapii w okresie 3–4 miesięcy poprzedzających poczęcie, w porównaniu z dziećmi poczętymi przez mężczyzn leczonych lamotryginą lub lewetyracetamem w monoterapii.

Różnice w metodologii badań, m.in. w zakresie kontroli czynników zakłócających oraz doboru badanej populacji, mogą przyczyniać się do rozbieżności uzyskiwanych wyników. Ponadto dostępne dane wskazują, że do obserwowanej zależności mogą przyczyniać się również czynniki inne niż narażenie na walproinian, w tym choroba podstawowa występująca u ojca. Ogólnie rzecz biorąc, dowody dotyczące zwiększonego ryzyka NDD u dzieci, których ojcowie byli leczeni walproinianem w okresie 3 miesięcy poprzedzających poczęcie, jest niespójny, a przyczynowa rola walproinianu pozostaje niepewna.

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 ludzkiego 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 Absenor, 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 podwyższone stężenie testosteronu (patrz punkt 4.8). Przyjmowanie walproinianu może również zaburzać płodność u mężczyzn (patrz punkt 4.8). Zaburzenia płodności w niektórych przypadkach są przemijające po co najmniej 3 miesiącach od zaprzestania leczenia. Ograniczona liczba opisanych przypadków wskazuje, że znaczące zmniejszenie dawki może pozytywnie wpłynąć na płodność. Jednakże w niektórych innych przypadkach odwracalność niepłodności męskiej była nieznana.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Na początku leczenia produktem leczniczym Absenor w większej dawce i (lub) w połączeniu z produktami leczniczymi wpływającymi na czynność OUN, mogą wystąpić objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takie jak: senność i (lub) dezorientacja. Mogą one zmieniać zdolność do reagowania w sposób, który – niezależnie od samego wpływu leczonej choroby – ogranicza zdolność do aktywnego udziału w ruchu ulicznym lub obsługiwania maszyn. Dotyczy to zwłaszcza jednoczesnego spożywania alkoholu.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób:
Bardzo często (≥1/10),
Często (od ≥1/100 do <1/10),
Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100),
Rzadko (od ≥1/10 000 do <1/1 000),
Bardzo rzadko (<1/10 000),
Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)
Rzadko: zespół mielodysplastyczny.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego
Często: niedokrwistość, trombocytopenia (patrz punkt 4.4) lub leukopenia, które często ustępują w miarę trwania leczenia i zawsze ustępują całkowicie po odstawieniu kwasu walproinowego.
Niezbyt często: pancytopenia.
Rzadko: niewydolność szpiku kostnego, w tym aplazja czysto czerwonokrwinkowa, agranulocytoza, niedokrwistość makrocytyczna, makrocytoza, limfopenia, neutropenia.

Zaburzenia endokrynologiczne
Niezbyt często: zespół niewłaściwego wydzielania wazopresyny (SIADH), hiperandrogenizm (hirsutyzm, wirylizm, trądzik, łysienie typu męskiego i (lub) podwyższone stężenia androgenów).

Rzadko: niedoczynność tarczycy.

Zaburzenia metabolizmu i odżywania
Bardzo często: hiperamonemia (patrz punkt 4.4).
Mogą wystąpić niewymagające przerwania leczenia przypadki odosobnionej umiarkowanej hiperamonemii bez zmiany parametrów czynnościowych wątroby. Zgłaszano również przypadki związane z objawami neurologicznymi. W takich przypadkach należy wykonać dalsze badania diagnostyczne (patrz punkty 4.3 i 4.4 „Zaburzenia cyklu mocznikowego i ryzyko hiperamonemii" i „Pacjenci z ryzykiem hipokarnitynemii").
Często: przyrost masy ciała (czynnik ryzyka policystycznych jajników – choroby wymagającej ścisłej obserwacji, patrz punkt 4.4) lub utrata masy ciała, zwiększony apetyt lub spadek apetytu, hiponatremia.
Rzadko: otyłość.
Częstość nieznana: hipokarnitynemia (patrz punkty 4.3 i 4.4)

Zaburzenia psychiczne
Często: splątanie, omamy, agresja*, pobudzenie*, zaburzenia koncentracji*.
Niezbyt często: drażliwość, nadaktywność.
Rzadko: nietypowe zachowanie*, nadaktywność psychoruchowa*, zaburzenia uczenia się*.

*Te działania niepożądane były głównie obserwowane u dzieci.

Zaburzenia układu nerwowego
Bardzo często: drżenia.
Często: zaburzenia pozapiramidowe (częściowo odwracalne), stupor*, senność, parestezje, drgawki*, zaburzenia pamięci, bóle głowy, oczopląs i zawroty głowy.
Niezbyt często: śpiączka*, encefalopatia*, letarg* (patrz poniżej), przemijający parkinsonizm, spastyczność i ataksja, nasilone drgawki (patrz punkt 4.4).
Encefalopatię niezbyt często obserwowano krótko po zastosowaniu produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy, której patogeneza jest niejasna i która ustępuje po odstawieniu produktu leczniczego. W niektórych przypadkach opisywano zwiększone stężenia amoniaku, a także zwiększone stężenia fenobarbitalu w przypadku leczenia skojarzonego z fenobarbitalem.
Rzadko: podwójne widzenie, przemijające otępienie związane z przemijającą atrofią mózgu, zaburzenia funkcji poznawczych.
Ponadto, rzadko donoszono o przypadkach przewlekłej encefalopatii z takimi objawami neurologicznymi jak zaburzenia wyższych funkcji korowych, zwłaszcza po zastosowaniu większych dawek lub leczenia skojarzonego z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Patogeneza tych zjawisk nie została jednak wyjaśniona.
Częstość nieznana: sedacja.

*Donoszono o przypadkach stuporu i letargu postępujących do przemijającej śpiączki/uszkodzenia mózgu (encefalopatii). Były one częściowo związane ze zwiększoną częstością występowania drgawek. Objawy ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. Większość tych przypadków występowała w trakcie leczenia skojarzonego (zwłaszcza fenobarbitalem lub topiramatem) lub po szybkim zwiększeniu dawki.

W przypadku **długookresowej terapii** walproinianem sodu razem z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, zwłaszcza fenytoiną, mogą pojawić się przedmiotowe objawy uszkodzenia mózgu (encefalopatii): nasilone drgawki, apatia, stupor, osłabienie mięśni (hipotonia) i poważne ogólne zmiany w zapisie EEG.

Zaburzenia ucha i błędnika
Często: głuchota (częściowo nieprzemijająca).
Częstość nieznana: szumy w uszach.

Zaburzenia naczyniowe
Często: krwawienie (patrz punkty 4.4 i 4.6).
Niezbyt często: zapalenie naczyń.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia
Niezbyt często: wysięk w opłucnej (eozynofilowy).

Zaburzenia żołądka i jelit
Bardzo często: nudności.
Często: wymioty, zaburzenia dziąseł (głównie przerost dziąseł), zapalenie jamy ustnej, biegunka, zwłaszcza na początku leczenia, dyskomfort w nadbrzuszu ustępujący zwykle w ciągu kilku dni mimo dalszego leczenia.
Niezbyt często: uszkodzenie trzustki, czasem prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.4), nadmierne ślinienie się (szczególnie na początku leczenia).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
Często: zależne od dawki, ciężkie (czasem prowadzące do zgonu) uszkodzenie wątroby. Ryzyko uszkodzenia wątroby jest znacznie większe u dzieci, zwłaszcza otrzymujących leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej
Często: nadwrażliwość, przejściowa i (lub) zależna od dawki utrata włosów, zaburzenia paznokci i łożyska paznokci.
Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, zmiany w owłosieniu (np. zmiany struktury włosa, zmiany koloru włosa, nieprawidłowy wzrost włosów).
Rzadko: toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS).
Częstość nieznana: hiperpigmentacja.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
U pacjentów przyjmujących kwas walproinowy przez długi czas donoszono o przypadkach zmniejszenie gęstości mineralnej kości (od osteoporozy do złamań patologicznych). Mechanizm, za pomocą którego kwas walproinowy wpływa na metabolizm kości, pozostaje nieznany.
Rzadko: toczeń rumieniowaty układowy, rabdomioliza (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych
Często: nietrzymanie moczu
Niezbyt często: niewydolność nerek.
Rzadko: mimowolne oddawanie moczu, kanalikowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, zespół Fanconiego.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi
Często: bolesne miesiączkowanie.
Niezbyt często: brak miesiączki.
Rzadko: bezpłodność u mężczyzn (patrz punkt 4.6), podwyższone stężenie testosteronu i policystyczne jajniki.

Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne
Wady wrodzone i zaburzenia rozwojowe (patrz punkty 4.4 i 4.6).

Zdarzenia ogólne i stany w miejscu podania
Niezbyt często: obniżona temperatura ciała, obrzęk obwodowy o nasileniu innymi niż ciężkie.

Badania diagnostyczne
Rzadko: kwas walproinowy może obniżać stężenie co najmniej jednego czynnika krzepnięcia i hamować drugą fazę agregacji płytek krwi, wydłużając czas krwawienia. Może to zmieniać wyniki badań krzepliwości krwi (np. wydłużenie czasu protrombinowego, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, czasu trombinowego lub INR, patrz punkty 4.4 i 4.6). Może wystąpić niedobór biotyny/biotynidazy.
Częstość nieznana: nabyta anomalia Pelgera-Hueta
Zgłaszano przypadki nabytej anomalii Pelgera-Hueta u pacjentów z lub bez zespołu mielodysplastycznego.

Dzieci i młodzież
Profil bezpieczeństwa walproinianu w populacji dzieci i młodzieży jest podobny do profilu bezpieczeństwa obserwowanego w populacji dorosłych, jednakże niektóre działania niepożądane mają większe nasilenie niż u dorosłych lub są obserwowane głównie u dzieci i młodzieży. Istnieje szczególne ryzyko ciężkiego uszkodzenia wątroby u niemowląt i małych dzieci, zwłaszcza w wieku poniżej 3 lat. Małe dzieci są również szczególnie narażone na zapalenie trzustki. Ryzyko to zmniejsza się wraz z wiekiem (patrz punkt 4.4). Zaburzenia psychiczne, takie jak agresja, pobudzenie, zaburzenia uwagi, nieprawidłowe zachowanie, nadpobudliwość psychomotoryczna i zaburzenia uczenia się obserwowano głównie 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 181C, 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 przypadkach prób samobójczych należy zawsze uwzględnić możliwość zatrucia po przyjęciu kilku leków.

W stężeniach terapeutycznych w surowicy (od 40 do 100 mg/L), kwas walproinowy cechuje się stosunkowo małą toksycznością. Ostre zatrucia kwasem walproinowym wystąpiły bardzo rzadko przy stężeniu w surowicy powyżej 100 mg/L u dorosłych i dzieci. W literaturze opisano sporadyczne przypadki ostrego i przewlekłego przedawkowania ze skutkiem śmiertelnym.

Objawy zatrucia
Objawy zatrucia obejmują stany splątania, uspokojenie lub śpiączkę, osłabienie mięśni, osłabienie odruchów lub arefleksję. Obserwowano takie zaburzenia jak: mioza, zaburzenia oddechowe, kwasica metaboliczna, zaburzenia sercowo naczyniowe, niedociśnienie tętnicze, niewydolność krążenia/wstrząs. Po masywnym przedawkowaniu miały miejsce sporadyczne zgony.

Wysokie stężenie w surowicy powodowało zaburzenia neurologiczne, takie jak zwiększona tendencja do napadów padaczkowych oraz zmiany zachowań u dorosłych i dzieci. Zgłaszano przypadki zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego związanego z obrzękiem mózgu.

Sód zawarty w tej postaci walproinianu może powodować hipernatremię po przedawkowaniu.

Leczenie przedawkowania
Nie jest znane żadne swoiste antidotum. Metody postępowania klinicznego powinny być objawowe. Podawanie węgla aktywnego lub płukanie żołądka może być skuteczne do 12 godzin od przedawkowania. W miarę potrzeby należy monitorować i wspierać funkcje życiowe. Hemodializa i wymuszona diureza mogą skutecznie usunąć tę część kwasu walproinowego z krwi, która nie jest związana z białkami. Dializa otrzewnowa nie jest zbyt skuteczna. Brak wystarczającego doświadczenia dotyczącego skuteczności całkowitej wymiany osocza i transfuzji. Dlatego zaleca się intensywną terapię medyczną bez specjalnych zabiegów odtruwania, szczególnie u dzieci, w połączeniu z monitorowaniem stężeń w surowicy.

W kilku przypadkach dożylne podawanie naloksonu okazało się skuteczne w poprawie stanu świadomości. Hemodializa i hemoperfuzja były skutecznie stosowane w przypadkach masywnego przedawkowania.

W przypadku przedawkowania walproinianu powodującego hiperamonemię, można podać karnitynę drogą dożylną, w celu normalizacji stężenia amoniaku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwpadaczkowe, Pochodne kwasów tłuszczowych/Leki przeciwpsychotyczne, kod ATC: N03AG01/N05AX

Kwas walproinowy jest lekiem przeciwpadaczkowym o strukturze innej niż pozostałe leki przeciwdrgawkowe. Uważa się, że mechanizm działania kwasu walproinowego polega na wzmocnieniu hamowania za pośrednictwem neuroprzekaźnika GABA poprzez presynaptyczny wpływ na metabolizm GABA i (lub) bezpośredni wpływ postsynaptyczny na kanały jonowe błony neuronalnej.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Po podaniu doustnym kwas walproinowy i jego sól sodowa ulegają szybkiemu i prawie całkowitemu wchłanianiu w przewodzie pokarmowym.

Czas do osiągnięcia największego stężenia leku zależy od zastosowanej postaci farmaceutycznej. Po podaniu pojedynczej dawki leku Absenor, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, czas do osiągnięcia największego stężenia leku wynosi 8,6 ± 2,0 godzin (średnia ± odchylenie standardowe). Pokarm może zwiększać szybkość, lecz nie stopień wchłaniania.

Dystrybucja
Zakres średnich stężeń terapeutycznych w surowicy wynosi od 50 mg/L do 100 mg/L. Przy stężeniach powyżej 100 mg/L, działania niepożądane nasilają się i może dojść do zatrucia. Stężenie w stanie stacjonarnym jest zwykle osiągane w ciągu 3 do 4 dni.

Stężenie sodu walproinianu w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi około 10% stężenia w surowicy.

Objętość dystrybucji zależy od wieku i wynosi zwykle od 0,13 do 0,23 L/kg, a u młodszych osób od 0,13 do 0,19 L/kg.

Od 90% do 95% kwasu walproinowego wiąże się z białkami osocza, głównie z albuminami. Po zastosowaniu większych dawek, stopień wiązania z białkami osocza zmniejsza się. Wiązanie z białkami osocza jest mniejsze u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami

czynności nerek lub wątroby. Jednakże, całkowite stężenie kwasu walproinowego (frakcji niezwiązanej i związanej z białkami) może pozostać zasadniczo niezmienione w przypadku hipoproteinemii, ale frakcja niezwiązana może zmniejszyć się z powodu zwiększonego metabolizmu.

Metabolizm
Metabolizm odbywa się drogą sprzęgania z kwasem glukuronowym oraz w procesach β (beta-), ω (omega-) i ω-1 (omega-1-) oksydacji. Głównym szlakiem metabolicznym jest sprzęganie z kwasem glukuronowym (około 40%), głównie za pośrednictwem UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7. Około 20% podanej dawki wydalane jest przez nerki, z moczem, w postaci estru glukuronowego. Mniej niż 5% zastosowanej dawki kwasu walproinowego jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

Głównym metabolitem jest kwas 3-keto-walproinowy, z czego 3% do 60% jest wydalane z moczem. Ten metabolit ma działanie przeciwdrgawkowe u myszy, ale jego działanie u ludzi jest nadal niejasne.

W przeciwieństwie do innych leków przeciwpadaczkowych, kwas walproinowy nie wykazuje działania indukującego enzymy wątrobowe, a zatem nie przyspiesza własnego metabolizmu.

Eliminacja
W jednym z badań klirens osoczowy wynosił 12,7 mL/min u pacjentów z padaczką; u zdrowych osób wynosił on 5 10 mL/min; klirens ten zwiększa się w przypadku przyjmowania leków przeciwpadaczkowych indukujących enzymy.

Okres półtrwania kwasu walproinowego w osoczu u zdrowych ochotników wynosi najczęściej od 17,26 ± 1,72godzin. W przypadku połączenia z innymi produktami leczniczymi (np. prymidonem, fenytoiną, fenobarbitalem i karbamazepiną) okres półtrwania skraca się do 4-9 godzin, w zależności od stopnia indukcji enzymów. U noworodków i dzieci w wieku do 18 miesięcy okres półtrwania w osoczu wynosi od 10 do 67 godzin. Najdłuższe okresy półtrwania obserwowano bezpośrednio po urodzeniu. Po 2 miesiącach wartości zbliżają się do wartości u dorosłych.

Liniowość/nieliniowość
Istnieje prawie liniowa zależność między dawką sodu walproinianu, a stężeniami w surowicy.

Szczególne grupy pacjentów
Okres półtrwania jest wydłużony u osób z zaburzeniami czynności wątroby. W przypadkach przedawkowania obserwowano okresy półtrwania wynoszące do 30 godzin.

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.

Podczas ciąży klirens wątrobowy i nerkowy zwiększa się wraz ze zwiększoną objętością dystrybucji w trzecim trymestrze ciąży, z potencjalnym zmniejszeniem stężenia w surowicy przy tej samej dawce.

Należy również zauważyć, że podczas ciąży zmienia się stopień wiązania z białkami osocza i może się zwiększyć wolna (terapeutycznie skuteczna) frakcja kwasu walproinowego.

Przenikanie przez łożysko/przenikanie do mleka ludzkiego (patrz punkt 4.6)

Walproinian przenika przez barierę łożyskową zarówno u zwierząt, jak i u ludzi.
- U zwierząt walproinian przenika przez łożysko w podobnym stopniu jak u ludzi.

- U ludzi, w kilku publikacjach oceniano podczas porodu stężenie walproinianu w pępowinie noworodków. Stężenie walproinianu w surowicy w pępowinie, reprezentujące stężenie u płodu, było podobne lub nieco wyższe niż u matki.

Walproinian przenika do mleka ludzkiego w stężeniach od 1% do 10% stężeń w surowicy kobiety.

Biodostępność

Badanie biodostępności przeprowadzone w 1985 r. u 12 zdrowych ochotników (20–45 lat, mężczyźni) wykazało, że po przyjęciu 500 mg walproinianu w postaci 2 tabletek o przedłużonym uwalnianiu rano, w porównaniu z przyjęciem 500 mg walproinianu w postaci 1 tabletki powlekanej rano i wieczorem (dzień 10.) parametry w warunkach stanu stacjonarnego są następujące:

	Walproinian 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu (1000 mg raz na dobę)	Walproinian, 500 mg, tabletki powlekane dojelitowe (500 mg dwa razy na dobę)
Minimalne stężenie w osoczu (C_{min}):	44,7 ± 9,6 µg/mL	54,3 ± 16,0 µg/mL
Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}):	81,6 ± 15,8 µg/mL	95,2 ± 15,8 µg/mL
Czas do wystąpienia maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}):	6,58 ± 2,23 h	3,08 ± 0,5 h
Powierzchnia pola pod krzywą stężenie-czas (AUC):	1,486 ± 249 µg.h/mL	1,572 ± 286 µg.h/mL

Dane są przedstawione jako wartości średnie i odchylenie standardowe.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

W badaniach ostrej toksyczności sodu walproinianu u różnych gatunków zwierząt wartości LD50 wynosiły między 1 200 a 1 600 mg/kg masy ciała po podaniu doustnym i między 750 a 950 mg/kg masy ciała po podaniu dożylnym.

Przewlekła toksyczność

Badania nad toksycznością przewlekłą wykazały atrofię jąder (zwyrodnienie nasieniowodów i niewydolność spermatogenezy) oraz zmiany w płucach i prostacie po dawkach od 250 mg/kg u szczurów i od 90 mg/kg u psów.

Potencjał mutagenny i rakotwórczy

Walproinian nie wykazywał działania mutagennego ani u bakterii (test Amesa), ani w teście na komórkach chłoniaka myszy i nie indukował naprawy DNA w hodowli pierwotnej hepatocytów szczura. *In vivo* uzyskano jednak sprzeczne wyniki dla dawek teratogennych w zależności od drogi podania. Po podaniu doustnym, głównej drodze podania u ludzi, walproinian nie indukował aberracji chromosomowych w szpiku kostnym szczurów ani dominujących cech letalnych u myszy. Dootrzewnowe wstrzyknięcie walproinianu zwiększało uszkodzenie DNA i chromosomów (pękanie nici DNA, aberracje chromosomowe lub powstawanie mikrojąder) u gryzoni. Ponadto, w opublikowanych badaniach odnotowano zwiększoną wymianę chromatyd siostrzanych (ang. *sister-chromatid exchange*, SCE) u pacjentów z padaczką narażonych na walproinian w porównaniu z nieleczonymi, zdrowymi osobami. Niemniej jednak, uzyskano sprzeczne wyniki, porównując dane pacjentów z padaczką leczonych walproinianem z danymi nieleczonych pacjentów z padaczką. Znaczenie kliniczne tych wyników badań DNA/chromosomów nie jest znane. Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań dotyczących działania rakotwórczego, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Toksyczny wpływ na reprodukcję
Walproinian miał działanie teratogenne (wady rozwojowe wielu narządów) u myszy, szczurów i królików.
Opisywano przypadki zaburzeń zachowania u potomstwa myszy i szczurów w pierwszym pokoleniu po narażeniu w życiu płodowym. Niektóre zmiany behawioralne zaobserwowano również w drugim pokoleniu oraz mniej wyraźne w trzecim pokoleniu u myszy, po ostrym narażeniu pierwszego pokolenia na teratogenne dawki walproinianu w życiu płodowym. Mechanizmy leżące u podstaw tych zjawisk i znaczenie kliniczne tych wyników badań u ludzi nie są znane.

Badania na zwierzętach wykazały, że narażenie w życiu płodowym na walproinian powoduje zmiany morfologiczne i funkcjonalne układu słuchowego u szczurów i myszy.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u dorosłych szczurów i psów po podaniu doustnym dawek wynoszących odpowiednio 400 mg/kg mc./dobę i 150 mg/kg mc./dobę notowano zwyrodnienia lub zanik jąder lub nieprawidłowości w spermatogenezie oraz zmniejszenie masy jąder, z powiązanymi wartościami NOAEL (NOAEL, ang. No Observed Adverse Effect Level) dla wyników badania jąder, wynoszącymi odpowiednio 270 mg/kg mc./dobę u dorosłych szczurów i 90 mg/kg mc./dobę u dorosłych psów. Porównania marginesu bezpieczeństwa na podstawie ekstrapolowanej wartości AUC u szczurów i psów wskazują, że margines bezpieczeństwa może nie istnieć.

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).

Replikacja HIV
W pojedynczych badaniach wykazano, że walproinian sodu miał stymulujący wpływ na replikację HIV *in vitro*. Ten efekt widoczny w badaniach *in vitro* jest umiarkowany i zależy od stosowanych modeli eksperymentalnych i (lub) indywidualnych reakcji dotyczących kwasu walproinowego na poziomie komórkowym. Skutki kliniczne tych obserwacji nie są znane. Niezależnie od tego, należy uwzględnić wyniki tych badań w rutynowej ocenie miana wirusa u pacjentów zakażonych HIV, którzy otrzymują walproinian sodu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:
Kopowidon
Hypromeloza
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Magnezu stearynian

Otoczka:
Alkohol poliwinylowy
Tytanu dwutlenek (E 171)
Talk

Lecytyna sojowa (E 322)
Guma ksantan

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.

Tabletki mogą być przechowywane w pudełku na tabletki przez tydzień, w temperaturze poniżej 25°C.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z oranżowego szkła (typ III), z aluminiową zakrętką zawierającą środek pochłaniający wilgoć i z zabezpieczeniem gwarancyjnym, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 100 tabletek.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 12748 – 300 mg Absenor
Pozwolenie nr: 12747 – 500 mg Absenor

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 kwietnia 2007
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 czerwca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

26.08.2026