

## 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 tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 300 mg sodu walproinianu (*Natrii valproas*).

Absenor, 500 mg: Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 500 mg sodu walproinianu (*Natrii valproas*).

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

Jedna tabletki produktu leczniczego Absenor 300 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 42 mg sodu i 2,1 mg lecytyny sojowej.

Jedna tabletki 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

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Absenor, 300 mg: biała lub prawie biała, okrągła, wypukła, powlekana tabletki o przedłużonym uwalnianiu, o średnicy 12,5 mm.

Absenor, 500 mg: biała lub prawie biała, o kształcie kapsułki, powlekana tabletki 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 padaczki, 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 leki przeciwdrgawkowe.

- Leczenie epizodów maniakałnych 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.

#### Uwaga

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 dobową wynosi 750 mg. Ponadto, w badaniach klinicznych uzyskano zadowalający profil bezpieczeństwa po zastosowaniu dawki początkowej wynoszącej 20 mg walproinianu sodu/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 pożądaną efekt kliniczny. Aby ustalić najmniejszą skuteczną dawkę dla konkretnego pacjenta, dawkę dobową należy dostosować do odpowiedzi klinicznej.

Średnia dawka dobową wynosi zazwyczaj od 1000 do 2000 mg walproinianu sodu. 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 bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności walproinianu sodu w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej u pacjentów w wieku poniżej 18 lat.

### Padaczka

Dawkę powinien ustalić i sprawdzać indywidualnie lekarz prowadzący (specjalista), aby uzyskać stan bez napadów drgawkowych 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 drgawkowych 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 drgawkowych.

#### Dawkowanie

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

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 dobową (podczas długotrwałego leczenia) dla:

- dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku wynosi zwykle 20 mg walproinianu sodu/kg mc.;
- młodzieży wynosi 25 mg walproinianu sodu/kg mc.;
- dzieci wynosi 30 mg walproinianu sodu/kg mc.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

Zaleca się następujące dawki dobowe:

Wiek	Masa ciała (kg)	Średnia dawka* (mg/dobę)
Dorośli	ponad około 60	1200 do 2100
Młodzież w wieku od 14 lat	około 40 do 60	1000 do 1500
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 1200

\* Odnosi się do mg walproinianu sodu.

\*\* Uwaga:

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 lub 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 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).

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).

#### 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 drgawkowych.

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 walproinianu sodu 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  $\gamma$  (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).

#### 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**

#### **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).

Produkt leczniczy Absenor 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 (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 miesiaćzkuje, 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 drgawkowych 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 nieprzerwywaniu 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.

### **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) wrodzoną chorobą metaboliczną lub 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, 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, GGTP, lipazy, alfa-amylazy oraz stężenie glukoza 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.

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, 2- do 3-krotnego zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych z lub bez objawów klinicznych (należy uwzględnić indukcję enzymów przez możliwe jednoczesne stosowanie innych leków), niewielkiego (od 1½ do 2-krotnego) zwiększenia aktywności transaminaz wątrobowych przy jednoczesnym występowaniu ostrej infekcji z gorączką, wyraźnego zaburzenia krzepliwości.

### **Myśli i zachowania samobójcze**

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w różnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości, że zwiększone ryzyko występuje także podczas stosowania walproinianu 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 myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

### **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 metaboliczne, zwłaszcza enzymopatie wrodzone**

Stężenie amoniaku w surowicy może wzrosnąć (hiperamoniemia) 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 4.8).

### **Pacjenci z rozpoznaniem lub podejrzeniem 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  $\gamma$  (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. niewyjaśniona encefalopatia, lekooporna padaczka (ogniskowa, miokloniczna), stan padaczkowy, opóźnienia w rozwoju, regresja czynności psychoruchowych, neuropatia aksonalna czuciowo-ruchowa, miopatia, ataksja mózdkowa, 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).

Pacjentów z rozpoznaniem niedoborem palmitoilotransferazy karnitynowej (CPT) typu II należy poinformować o zwiększonym ryzyku rabdomiolizy w trakcie leczenia kwasem walproinowym.

### **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). 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 transaminaz, 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 ściśle 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 „Uszkodzenie wątroby i (lub) trzustki” powyżej).

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 sól i lecytynę sojową**

Jedna tabletkę produktu leczniczego Absenor 300 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 42 mg sodu, co odpowiada 2,1% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

Jedna tabletkę produktu leczniczego Absenor 500 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 69 mg sodu, 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 uczuleni 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 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 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 prowadzić 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 wpływa na skuteczność doustnych leków antykoncepcyjnych zawierających estrogeny i progesteron.

#### 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.

Objawy zgłaszano 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 **przeciwplytkowych** może zwiększyć tendencję do krwawienia. Dlatego zaleca się regularne monitorowanie wartości krzepliwości krwi (patrz 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 niezwiązanej frakcji diazepamam może się zwiększyć, a wielkość klirensu i dystrybucji wolnej frakcji diazepamam w osoczu (około 25%; 20%) może się zmniejszyć. Jednak czas półtrwania pozostaje niezmienny.

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 pacjentów pediatrycznych 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

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 (hiperamoniemia) 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 obydwooma produktami leczniczymi powinni być uważnie monitorowani pod kątem wystąpienia objawów encefalopatii hiperamonemicznej.

Ryzyko wystąpienia neutropenii/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.

Katatonía 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 walproinianu sodu w produkcie o przedłużonym uwalnianiu.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

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

### Teratogenność i wpływ na rozwój

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

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

#### *Wady wrodzone*

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

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

#### *Zaburzenia rozwojowe*

Dane wykazały, że narażenie na walproinian w życiu płodowym może mieć niepożądane działanie na psychiczny i fizyczny rozwój dziecka. Ryzyko wydaje się zależne od dawki, ale na podstawie dostępnych danych nie można ustalić dawki progowej, poniżej której ryzyko nie występuje. Niepewny jest także dokładny 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, 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 wnikających, 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 wskazują, że u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym istnieje zwiększone w stosunku do ogólnej populacji badanej ryzyko zaburzeń autystycznych (około trzykrotne) oraz autyzmu dziecięcego (około pięciokrotne).

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

#### *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 waproinianu 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, toniczno-kloniczne napady padaczkowe matki i stany padaczkowe z niedotlenieniem mogą nieść ze sobą szczególnie 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,

hipofibrynogenię 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 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, drżenie, hiperkinezyja, zaburzenia napięcia mięśniowego, drżenia, drgawki oraz zaburzenia odżywiania) mogą wystąpić u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w ostatnim trymestrze ciąży.

### Karmienie piersią

Walproinian jest wydzielany do mleka matki 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 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 są przemijające po zaprzestaniu leczenia.

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

Szczególnie 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 obsługiwanie maszyn. Dotyczy to zwłaszcza jednoczesnego spożywania alkoholu.

## **4.8 Działania niepożądane**

Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób:

bardzo często ( $\geq 1/10$ ),

często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),

niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ),

rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ),

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 odżywiania

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.

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.

#### 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. Patogeneza jest niejasna, jednakże encefalopatia ustępuje po odstawieniu kwasu walproinowego. W niektórych przypadkach opisywano zwiększone stężenia amoniaku, a także zwiększone stężenia fenobarbitalu w przypadku leczenia skojarzonego z fenobarbitalem.

Rzadko: przemijające otępienie związane z przemijającą atrofią mózgu, zaburzenia funkcji poznawczych, diplopia.

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 czasem związane ze zwiększoną częstością występowania drgawek. Objawy ustępowały po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu leczenia. Większość tych przypadków występowała w trakcie leczenia skojarzonego (zwłaszcza fenobarbitalem i 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 EKG.

#### Zaburzenia ucha i błędnika

Często: głuchota (częściowo nieprzemijająca).

Częstość nieznana: szумы uszne.

#### 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.

#### Zaburzenia żołądka i jelit

Bardzo często: nudności.

Często: wymioty, zaburzenia działel (głównie przerost działel), 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, wysypka polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS).

#### 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-śródmiażdżowe zapalenie nerek, przemijający zespół Fanconiego (kwasica metaboliczna, fosfaturia, aminoacyduria, glikozuria), przy czym mechanizmy nie zostały do końca poznane.

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Często: bolesne miesiączkowanie.

Niezbyt często: brak miesiączki.

Rzadko: bezpłodność u mężczyzn, 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 innym 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.

### 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

e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.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, hipoglikemia, 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 dożylnie podawanie naloksonu okazało się skuteczne w poprawie stanu świadomości. Hemodializa i hemoperfuzja były skutecznie stosowane w przypadkach masywnego przedawkowania.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, pochodne kwasów tłuszczowych, kod ATC: N03AG01

Kwas walproinowy jest lekiem przeciwpadaczkowym o strukturze innej, niż pozostałe leki przeciwdrgawkowe. Uważa się, że mechanizm działania kwasu walproinowego polega na wzmacnieniu 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  $8,6 \pm 2,0$  godzin (średnia  $\pm$  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 osiągnięte w ciągu 3 do 4 dni.

Stężenie walproinianu sodu 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 sprzężania z kwasem glukuronowym oraz w procesach  $\beta$  (beta),  $\omega$  (omega) i  $\omega-1$  (omega-1)-oksydacji. Głównym szlakiem metabolicznym jest sprzężanie 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

Okres półtrwania kwasu walproinowego w osoczu u zdrowych ochotników wynosi najczęściej od 12 do 16 godzin. W przypadku połączenia z innymi produktami leczniczymi (np. prymidonem, fenytoiną,

fenobarbitem 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. U pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy, klirens osoczowy się zwiększa.

#### Liniowość/nieliniowość

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

#### Specjalne populacje pacjentów

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

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/wydalanie z mlekiem matki

Kwas walproinowy przenika przez łożysko i osiąga wyższe stężenia w surowicy płodu, niż w surowicy matki.

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

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

#### Toksyczność ostra

W badaniach ostrej toksyczności walproinianu sodu u różnych gatunków zwierząt wartości LD50 wynosiły między 1200 a 1600 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 prostatie po dawkach od 250 mg/kg u szczurów i od 90 mg/kg u psów.

#### Potencjał mutagenny i rakotwórczy

Badania mutagenności u bakterii oraz u szczurów i myszy dały wynik negatywny. Przeprowadzono długoterminowe badania u szczurów i myszy. Obserwowano zwiększoną częstość występowania włókniakomięsaków podskórnych u samców szczurów po podaniu bardzo wysokich dawek.

#### Toksyczny wpływ na reprodukcję

Działania teratogenne wykazano u myszy, szczurów i królików.

#### **Replikacja wirusa HIV**

W pojedynczych badaniach wykazano, że walproinian sodu miał stymulujący wpływ na replikację wirusa 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 poziomu wirerii u pacjentów zakażonych wirusem 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 do 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**

16.07.2019