

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 zawiera 300 mg sodu walproinianu (*Natrii valproas*).
Absenor, 500 mg: Jedna tabletka zawiera 500 mg sodu walproinianu (*Natrii valproas*).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Jedna tabletka produktu leczniczego Absenor 300 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 42 mg sodu.

Jedna tabletka produktu leczniczego Absenor 500 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 69 mg sodu.

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

Napady padaczkowe pierwotnie uogólnione:

- typowe i nietypowe napady nieświadomości (petit mal),
- napady miokloniczne,
- napady toniczno-kloniczne (grand mal),
- mieszane postaci napadów toniczno-klonicznych i napadów nieświadomości,
- napady atoniczne.

Lek może być również stosowany w innych rodzajach padaczki, niereagujących odpowiednio na inne leki przeciwpadaczkowe, jak:

Napady padaczkowe częściowe

- zarówno proste (ogniskowe), jak i złożone (psychomotoryczne),
- napady wtórne uogólnione, zwłaszcza napady akinetyczne i atoniczne.

W przypadku napadów pierwotnie uogólnionych lek często można stosować w monoterapii. W napadach częściowych częściej zachodzi konieczność wprowadzenia leczenia skojarzonego, podobnie jak w napadach wtórnie uogólnionych i mieszanych postaciach napadów pierwotnie uogólnionych i częściowych.

Leczenie fazy maniakalnej w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Skuteczną dawkę i czas długotrwałego leczenia należy ustalać indywidualnie, w celu uzyskania stanu bez napadów drgawkowych za pomocą dawki minimalnej, zwłaszcza w okresie ciąży. Zaleca się monitorowanie stanu pacjentów w okresie dostosowywania dawki. Chociaż nie wykazano istnienia ścisłej korelacji pomiędzy dawką dobową, stężeniem w osoczu i działaniem terapeutycznym leku, na ogół należy dążyć do uzyskania stężenia walproinianu sodu w osoczu od 40 do 100 mikrogramów na ml (300-700 mikromol/l). Mimo to nie można wykluczyć korzystnych wyników leczenia przy mniejszym lub większym stężeniu leku, szczególnie u dzieci.

W przypadku stosowania dawek 35 mg walproinianu sodu na kg masy ciała na dobę lub większych, zaleca się kontrolowanie stężenia leku w osoczu.

W niektórych przypadkach pełną reakcję pacjenta na leczenie uzyskuje się po 4-6 tygodniach. W związku z tym nie należy zbyt wcześnie zwiększać dawki dobowej powyżej wartości średnich.

Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 60 mg walproinianu sodu/kg mc./dobę.

W przypadku zmiany z wcześniejszego leczenia walproinianem sodu w postaci o natychmiastowym uwalnianiu na tabletki o przedłużonym uwalnianiu Absenor, należy się upewnić, że utrzymywane jest właściwe stężenie leku w surowicy.

Dzieci i młodzież płci żeńskiej oraz kobiety w wieku rozrodczym i kobiety w ciąży

Leczenie produktem leczniczym Absenor powinien wprowadzać i nadzorować lekarz specjalizujący się w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej. Leczenie można rozpocząć wyłącznie wtedy, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane (patrz punkty 4.4 i 4.6). Należy każdorazowo starannie rozważyć korzyści i ryzyko prowadzonej terapii podczas regularnych kontroli lekarskich. Najlepiej przepisywać produkt leczniczy Absenor w monoterapii, w najniższej skutecznej dawce i, jeśli to możliwe, w postaci o przedłużonym uwalnianiu, aby uniknąć wystąpienia maksymalnych stężeń walproinianu w osoczu. Dawkę dobową należy podzielić na co najmniej dwie dawki pojedyncze.

Na ogół można stosować następujący schemat dawkowania:

Monoterapia

Dawka początkowa:

Dorośli, młodzież i dzieci

Początkowo 10-15 mg walproinianu sodu/kg masy ciała na dobę przyjmowane w dwóch lub więcej dawkach podzielonych podczas posiłków; dawkę należy zwiększać w odstępach tygodniowych o 5-10 mg walproinianu sodu/kg masy ciała na dobę, aż do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego.

Dawka podtrzymująca:

Średnio 20-30 mg walproinianu sodu/kg masy ciała na dobę przyjmowane w następujących zakresach dawkowania:

Dorośli i młodzież: 9-35 mg walproinianu sodu/kg masy ciała na dobę.

Dzieci: 15-40 mg walproinianu sodu/kg masy ciała na dobę.

Optymalną podtrzymującą dawkę dobową stosuje się zwykle w 1 do 2 dawkach podzielonych, podczas posiłku.

Dzieci o masie ciała poniżej 20 kg

Ze względu na konieczność dostosowania dawki, w tej grupie pacjentów należy zastosować walproinian sodu w innej postaci farmaceutycznej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetyka walproinianu u osób w podeszłym wieku może ulec zmianie. Dawkowanie należy ustalić w zależności od stopnia kontroli napadów drgawkowych (patrz punkt. 5.2).

Zaleca się stosowanie następujących średnich dobowych dawek walproinianu sodu (tabela ma charakter orientacyjny):

Wiek	Masa ciała (kg)	Średnia dawka (mg/dobę)
7 - 11 lat	≈ 20-40	600-1200
12 - 17 lat	≈ 40-60	1000-1500
Dorośli i osoby w podeszłym wieku	≥ 60	1200-2100

Stosowanie w zaburzeniach czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może być konieczne zmniejszenie dawki ze względu na możliwość zwiększenia stężenia wolnego kwasu walproinowego w surowicy (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dokładne wyliczenie dawki w mg/kg masy ciała nie jest bezwzględnie konieczne. U niektórych pacjentów otrzymujących mniejsze dawki, dawka dobową może być podana jednorazowo, pod warunkiem, że ten sposób dawkowania jest dobrze tolerowany.

Leczenie skojarzone

W przypadku gdy Absenor, tabletki o przedłużonym uwalnianiu jest stosowany w skojarzeniu z wcześniej stosowanymi produktami leczniczymi lub zastępuje się nim poprzednio stosowane produkty lecznicze, należy rozważyć zmniejszenie dawkowania poprzednio stosowanego produktu leczniczego (zwłaszcza fenobarbitalu) w celu uniknięcia działań niepożądanych (patrz punkt 4.5). Jeżeli poprzednio stosowany lek ma być odstawiony, należy tego dokonać stopniowo.

Ponieważ działanie indukujące enzymy wykazywane przez inne leki przeciwpadaczkowe, takie jak fenobarbital, fenytoina, prymidon i karbamazepina jest odwracalne, należy oznaczyć stężenie kwasu walproinowego w surowicy około 4-6 tygodni po przyjęciu ostatniej dawki takiego leku przeciwpadaczkowego, i w razie konieczności zmniejszyć dawkę dobową.

Epizody maniakalne w chorobie afektywnej dwubiegunowej:

Dorośli:

Dawkę dobową powinien ustalić i sprawdzać indywidualnie lekarz prowadzący.

Zalecana początkowa dawka dobową wynosi 750 mg. Ponadto w badaniach klinicznych uzyskano zadowalający profil bezpieczeństwa po zastosowaniu dawki początkowej wynoszącej 20 mg walproinianu /kg masy ciała. Postacie leku o przedłużonym uwalnianiu można podawać raz lub dwa

razy dziennie. Dawkę należy zwiększać tak szybko, jak to możliwe, do uzyskania najniższego stężenia terapeutycznego zapewniającego pożądany efekt kliniczny. Aby ustalić najniższą skuteczną dawkę dla konkretnego pacjenta, dawkę dobową należy dostosować do odpowiedzi klinicznej.

Średnia dawka dobowa wynosi zazwyczaj od 1000 do 2000 mg walproinianu. Pacjenci otrzymujący dawki dobowe przekraczające 45 mg/kg masy ciała powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją.

Kontynuacja leczenia epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej powinna być dostosowywana indywidualnie tak, aby pacjent przyjmował najniższą skuteczną dawkę.

Dzieci i młodzież:

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Absenor w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej nie zostały ustalone u pacjentów poniżej 18 roku życia.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Absenor jest przeznaczony do stosowania doustnego.

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

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Przewlekłe lub ostre zapalenie wątroby.
- Ciężka niewydolność wątroby, szczególnie polekowa w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym.
- Ciężka niewydolność trzustki.
- Porfiria.
- Skłonność do krwawień.
- Zaburzenia cyklu mocznikowego (patrz również punkt 4.4).
- Zaburzenia mitochondrialne wywołane mutacjami genu jądrowego kodującego enzym mitochondrialny – polimerazę γ (POLG), np. z zespołem Alpersa-Huttenlochera, oraz u dzieci w wieku poniżej dwóch lat z podejrzeniem zaburzeń związanych z POLG (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Dzieci i młodzież płci żeńskiej/Kobiety w wieku rozrodczym/Ciąża:

Produkt leczniczy Absenor nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży płci żeńskiej, u kobiet w wieku rozrodczym ani u kobiet w ciąży, chyba że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane. Ograniczenie to wynika z dużego potencjału teratogennego walproinianu oraz ryzyka wywołania wad rozwojowych u niemowląt narażonych na walproinian w życiu płodowym. Należy podczas regularnych kontroli lekarskich każdorazowo uważnie przeanalizować korzyści i ryzyko ze stosowania produktu w okresie dojrzewania oraz niezwłocznie, gdy kobieta w wieku rozrodczym leczona produktem leczniczym Absenor planuje ciążę lub zajdzie w ciążę.

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji w czasie leczenia oraz być poinformowane o zagrożeniach związanych ze stosowaniem produktu leczniczego

Absenor w czasie ciąży (patrz punkt 4.6).

Lekarz przepisujący lek musi upewnić się, że pacjentka otrzymała wyczerpującą informację o zagrożeniach wraz z odpowiednimi materiałami, takimi jak broszura informacyjna dla pacjenta, co ułatwi jej zrozumienie zagrożeń.

W szczególności lekarz przepisujący musi mieć pewność, że pacjentka rozumie:

- Charakter i skalę zagrożeń związanych z narażeniem w czasie ciąży, zwłaszcza ryzyko teratogenne oraz ryzyko wywołania wad rozwojowych.
- Potrzebę stosowania skutecznej antykoncepcji.
- Potrzebę regularnej kontroli leczenia.
- Potrzebę niezwłocznej konsultacji z lekarzem prowadzącym, jeśli pacjentka rozważa zajście w ciążę lub istnieje możliwość, że zaszła w ciążę.

Jeśli to możliwe, u kobiet planujących ciążę należy dołożyć wszelkich starań, aby przed zajściem w ciążę zamienić leczenie walproinianem na inne, odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.6).

Leczenie walproinianem można kontynuować jedynie po ponownej ocenie korzyści i ryzyka wynikających z leczenia walproinianem u pacjentek będących pod opieką lekarza specjalizującego się w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej.

Ostrzeżenia

Wprowadzenie nowego leku przeciwpadaczkowego rzadko może prowadzić do zwiększenia częstości napadów u pacjenta lub do wystąpienia u niego nowych rodzajów napadów.

Zaburzenia czynności wątroby

Istnieją doniesienia o przypadkach ciężkich zaburzeń czynności wątroby, które mogą zakończyć się zgonem. Na największe ryzyko tego powikłania narażone są niemowlęta i dzieci w wieku poniżej 3 lat z ciężką padaczką, szczególnie te, u których występuje upośledzenie umysłowe, uszkodzenie mózgu, choroby zwyrodnieniowe lub metaboliczne o podłożu genetycznym lub choroby wątroby w wywiadzie. W tej grupie pacjentów kwas walproinowy należy stosować ze szczególną ostrożnością i w monoterapii. Ryzyko zwiększa się w przypadku jednoczesnego stosowania z innymi przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi. W przypadku jednoczesnego występowania zapalenia wątroby i zapalenia trzustki, ryzyko zgonu jest zwiększone. W większości przypadków działanie hepatotoksyczne obserwuje się w ciągu pierwszych 6 miesięcy leczenia, zwykle między 2 i 12 tygodniem. U dzieci w wieku powyżej 3 lat częstość występowania działania toksycznego na wątrobę jest znacznie mniejsza i z wiekiem stopniowo maleje.

Przed rozpoczęciem leczenia należy zebrać szczegółowy wywiad lekarski i rodzinny oraz wykonać badania laboratoryjne, szczególnie w kierunku zaburzeń metabolicznych, chorób wątroby, chorób trzustki i koagulopatii. Stan kliniczny i parametry laboratoryjne należy regularnie kontrolować, szczególnie w pierwszych 6 miesiącach leczenia (patrz także punkt: „Kontrolowanie parametrów laboratoryjnych”).

Wczesne rozpoznanie hepatotoksyczności oparte jest na obrazie klinicznym. W szczególności należy zwracać uwagę na następujące objawy podmiotowe i przedmiotowe, które mogą poprzedzać wystąpienie żółtaczk. Pacjentów i (lub) ich rodziny należy poinformować, że w razie zauważenia objawów sugerujących hepatotoksyczność powinni natychmiast zgłosić się do lekarza:

- *Nieswoiste ogólne objawy podmiotowe i przedmiotowe* (zwykle pojawiające się nagle), takie jak: senność, osłabienie, dezorientacja, niepokój, jadłowstręt, ból brzucha, wymioty, niechęć do znanych posiłków lub kwasu walproinowego, skłonność do krwawień, obrzęki.

- *Nawrót napadów padaczkowych pomimo właściwie stosowanego leczenia.*

W przypadku podejrzenia hepatotoksyczności należy natychmiast przeprowadzić badanie podmiotowe i przedmiotowe pacjenta i zlecić odpowiednie badania laboratoryjne. Ponieważ nie we wszystkich przypadkach stwierdza się nieprawidłowe wartości parametrów krwi, a aktywność enzymów wątrobowych może w pojedynczych przypadkach być zwiększona bez względu na to, czy niewydolność wątroby występuje czy nie występuje, niezwykle ważne jest uwzględnienie w ocenie stanu pacjenta danych z wywiadu lekarskiego i obrazu klinicznego. W przypadku podejrzenia hepatotoksyczności walproinian sodu należy natychmiast odstawić.

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 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 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).

Zapalenie trzustki

Istnieją doniesienia o przypadkach ostrego zapalenia trzustki, które może zakończyć się zgonem. Do powikłania tego może dojść niezależnie od wieku i w dowolnym momencie leczenia. Zapalenie trzustki kończące się zgonem obserwowane jest na ogół u małych dzieci, u pacjentów z ciężką padaczką, uszkodzeniem mózgu lub w przypadku stosowania kilku leków przeciwpadaczkowych jednocześnie. Współistniejąca niewydolność wątroby zwiększa ryzyko zgonu.

Pacjentów i (lub) ich rodziny należy poinformować, że w razie wystąpienia objawów sugerujących zapalenie trzustki (takich jak ból brzucha, nudności i wymioty) powinni natychmiast zgłosić się do lekarza. U pacjentów zgłaszających się do lekarza z objawami sugerującymi zapalenie trzustki należy podjąć odpowiednie działania diagnostyczne, w tym oznaczenie aktywności lipazy i (lub) amylazy w surowicy. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy natychmiast odstawić walproinian sodu.

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 oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

Środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia metaboliczne, zwłaszcza enzymopatie wrodzone

Jeśli podejrzewa się wystąpienie zaburzeń enzymatycznych w cyklu mocznikowym należy zlecić badania metaboliczne przed rozpoczęciem stosowania kwasu walproinowego, ze względu na możliwość wystąpienia hyperamonemii w wyniku działania kwasu walproinowego (patrz również punkt 4.3).

Jeśli podczas stosowania kwasu walproinowego wystąpią objawy takie jak: apatia, senność, wymioty, niedociśnienie tętnicze i zwiększenie częstotliwości występowania drgawek należy oznaczyć stężenie amoniaku i kwasu walproinowego w surowicy a także może być wymagane zmniejszenie dawki lub odstawienie kwasu walproinowego. Odstawienie leku powinno nastąpić podczas jednoczesnego podawania odpowiedniej dawki innego leku przeciwpadaczkowego.

Należy zauważyć, że po rozpoczęciu stosowania kwasu walproinowego mogą wystąpić nieznaczne mdłości, czasem powiązane z wymiotami i utratą apetytu, co ustępuje samoistnie lub po zmniejszeniu dawki.

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

Kontrolowanie parametrów laboratoryjnych

Przed rozpoczęciem leczenia, razem z rutynowymi badaniami laboratoryjnymi należy wykonać badania laboratoryjne oceniające wydolność wątroby i trzustki. Cztery tygodnie po rozpoczęciu leczenia badania laboratoryjne należy powtórzyć, oznaczając morfologię krwi z rozmazem, w tym liczbę płytek krwi, parametry krzepliwości, aktywność aminotransferaz, fosfatazy alkalicznej, stężenie bilirubiny i aktywność amylazy. Z badań czynności wątroby największe znaczenie mają badania odzwierciedlające syntezę białek, szczególnie zaś stężenie protrombiny; należy też brać pod uwagę zmiany w stężeniu fibrynogenu, innych czynników krzepnięcia, bilirubiny i zmiany aktywności enzymów wątrobowych.

Jeśli u pacjenta nie stwierdza się żadnych nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych lub jeśli nieprawidłowości te są jedynie minimalne, a pacjent jest poza tym klinicznie zdrowy, nie jest konieczne wykonywanie jakichkolwiek innych specjalistycznych badań. Przez pierwsze 6 miesięcy leczenia zaleca się kontrolowanie stanu klinicznego i parametrów laboratoryjnych co miesiąc.

W razie stwierdzenia w badaniach laboratoryjnych znacznych odchyłeń od normy u klinicznie zdrowych pacjentów, badania te należy trzykrotnie powtórzyć nie rzadziej niż co dwa tygodnie, a następnie wykonywać je raz w miesiącu do 6. miesiąca leczenia. Należy poważnie rozważyć odstawienie leku, jeśli aktywność aminotransferaz (AspAT / AlAT) trzykrotnie przekracza górną granicę normy, nawet jeśli nie stwierdza się żadnych objawów klinicznych. W razie stwierdzenia nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych u pacjenta z objawami klinicznymi leczenie należy natychmiast przerwać.

Ogólnie uważa się, że po 12 miesiącach leczenia bez nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych, wystarczające będą 2-3 badania kontrolne w ciągu roku.

Oznaczenia hematologiczne (morfologia krwi z rozmazem, w tym liczba płytek krwi, czas krwawienia oraz ocena parametrów krzepliwości) należy dodatkowo wykonać przed zabiegiem chirurgicznym, zabiegiem stomatologicznym oraz w razie krwiaka lub samoistnego krwawienia (patrz punkt 4.8). Jeśli wielokrotnie stwierdza się liczbę płytek poniżej $100 \times 10^9/l$ lub jeśli ma miejsce krwawienie, zaleca się zmniejszenie dawki walproinianu sodu. W przypadku obfitego krwawienia lub znacznego zmniejszenia liczby płytek krwi należy rozważyć odstawienie walproinianu sodu.

W razie jednoczesnego stosowania antagonistów witaminy K zaleca się dokładne kontrolowanie wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany).

Należy rozważyć natychmiastowe przerwanie leczenia, jeżeli wystąpi którykolwiek z następujących objawów: pogorszenie stanu ogólnego z niewyjaśnionej przyczyny, kliniczne objawy uszkodzenia

wątroby i (lub) trzustki, zaburzenia krzepnięcia, ponad 2 do 3-krotne zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT nawet bez objawów klinicznych (należy wziąć pod uwagę indukcję enzymów wątrobowych przez jednocześnie stosowane leki), umiarkowane (1 do 1,5-krotne) zwiększenie aktywności AlAT lub AspAT, któremu towarzyszy ostre zakażenie z gorączką, znaczne zmiany parametrów krzepnięcia, wystąpienie zależnych od dawki działań niepożądanych.

Dzieci

U niemowląt i dzieci w wieku poniżej 3 lat należy starannie ocenić korzyść terapeutyczną w stosunku do ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności i zapalenia trzustki. W tej grupie wiekowej zaleca się stosowanie walproinianu sodu w monoterapii. Należy unikać, szczególnie u dzieci, jednoczesnego stosowania pochodnych kwasu salicylowego z powodu zwiększonego ryzyka wystąpienia hepatotoksyczności i krwotoków (patrz punkt 4.5).

Zwiększenie masy ciała

Walproinian sodu zwykle powoduje zwiększenie masy ciała, które może być znaczne i postępujące. Na początku leczenia należy ostrzec wszystkich pacjentów o tym ryzyku i podjąć odpowiednie środki w celu zminimalizowania tego efektu. Zwiększenie masy ciała jest również czynnikiem ryzyka związanym z występowaniem zespołu policystycznych jajników (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z uszkodzeniem szpiku kostnego

Pacjentów z istniejącym uszkodzeniem szpiku kostnego należy ściśle kontrolować.

Toczeń rumieniowaty układowy

U pacjentów z toczniem rumieniowatym układowym produkty lecznicze zawierające kwas walproinowy należy stosować tylko po dokładnej ocenie korzyści i ryzyka, chociaż reakcje ze strony układu odpornościowego występują rzadko.

Pacjenci z podejrzeniem kwasicy ketonowej

Ponieważ walproinian sodu częściowo wydalany jest w postaci ciał ketonowych, może powodować fałszywie dodatnie wyniki badań moczu na obecność związków ketonowych.

Zaburzenia czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się uwzględnianie zwiększonego stężenia w surowicy kwasu walproinowego niezwiązanego z białkami osocza i odpowiednie zmniejszanie dawkowania.

Pacjenci zarażeni wirusem HIV

Choć istnieją pewne badania *in vitro* sugerujące, że walproinian sodu może pobudzać replikację wirusa HIV, to w badaniach nad komórkami jednojądrzastymi krwi obwodowej uzyskanymi od osób zakażonych wirusem HIV nie stwierdzono, aby walproinian sodu wywoływał efekt podobny do mitogenów w stosunku do indukcji replikacji wirusa HIV. Efekt ten nie został udokumentowany u człowieka w warunkach *in vivo*. Jednak zaleca się uwzględnianie tego typu obserwacji podczas rutynowego oznaczania miana wirusa u pacjentów zakażonych wirusem HIV, którzy otrzymywali walproinian sodu.

Należy pouczyć pacjenta, że szklana butelka zawiera środek pochłaniający wilgoć, którego nie należy połykać.

Stosowanie z lekami z grupy karbapenemów

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

Alkohol

Nie zaleca się picia alkoholu podczas stosowania walproinianu sodu.

Hormony tarczycy

Kwas walproinowy, w zależności od stężenia w osoczu krwi, wypiera hormony tarczycy z połączeń z białkami osocza i przyspiesza ich metabolizm, co w przypadku testu na czynność tarczycy może niesłusznie sugerować występowanie niedoczynności tarczycy.

Absenor zawiera sód

Jedna tabletkę produktu leczniczego Absenor 300 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 42 mg sodu. Należy o tym pamiętać w przypadku pacjentów na diecie z kontrolowaną zawartością sodu.

Jedna tabletkę produktu leczniczego Absenor 500 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 69 mg sodu. Należy o tym pamiętać w przypadku pacjentów na diecie z kontrolowaną zawartością sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych substancji czynnych na metabolizm walproinianu sodu

Karbamazepina, fenytoina, fenobarbital i prymidon powodują zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego w surowicy. Zaleca się monitorowanie kliniczne i kontrolowanie stężenia leku w surowicy, zwłaszcza na początku leczenia skojarzonego oraz w przypadku odstawiania substancji czynnej indukującej enzymy.

Felbamat może powodować zależne od dawki, liniowe zwiększenie o 18% stężenia wolnego kwasu walproinowego w surowicy. Zaleca się monitorowanie kliniczne i kontrolowanie stężenia leku w surowicy, zwłaszcza na początku leczenia skojarzonego.

Etosuksymid może powodować umiarkowane zmniejszenie stężenia walproinianu sodu w surowicy.

Fluoksetyna może zwiększać stężenie walproinianu sodu w surowicy. Jednakże były doniesienia o przypadkach, w których stężenie walproinianu sodu w surowicy zmniejszyło się w następstwie jednoczesnego stosowania fluoksetyny.

Meflochina. Meflochina może zmniejszać stężenie walproinianu sodu. Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane. Jeśli leczenie skojarzone jest konieczne, wymagane jest ścisłe monitorowanie stanu pacjenta.

Zgłaszano przypadki zmniejszenia stężenia kwasu walproinowego we krwi podczas jednoczesnego stosowania z lekami z grupy karbapenemów, co skutkowało 60-100% zmniejszeniem stężenia kwasu walproinowego w ciągu około dwóch dni. Z powodu szybkiego spadku oraz stopnia zmniejszenia, uważa się, że odpowiednie ustawienie jednoczesnego stosowania leków z grupy karbapenemów u pacjentów, u których leczenie opiera się na kwasie walproinowym jest niemożliwe. Dlatego należy unikać jednoczesnego stosowania (patrz punkt 4.4).

Ryfampina zwiększa klirens walproinianu sodu i zmniejsza jego stężenie w surowicy.

Erytromycyna i izoniazyd mogą zwiększać stężenie walproinianu sodu w surowicy.

Kwas acetylosalicylowy w dawkach, w których działa przeciwgorączkowo może wypierać walproinian sodu z miejsc jego wiązania z białkami osocza oraz hamować jego metabolizm.

Cymetydyna może zwiększać stężenie walproinianu sodu w surowicy.

Wpływ walproinianu sodu na metabolizm innych substancji czynnych

Lamotrygina. Walproinian sodu hamuje metabolizm lamotryginy, wydłuża jej okres półtrwania, zwiększa stężenie w surowicy i nasila działanie toksyczne lamotryginy. Jednoczesne stosowanie nie jest zalecane. Jeśli takie skojarzenie jest konieczne, dawkę lamotryginy należy zmniejszyć. Jednoczesne stosowanie lamotryginy i produktów leczniczych zawierających walproinian sodu może powodować zwiększone ryzyko wystąpienia (ciężkiej) reakcji skórnej, zwłaszcza u dzieci;

obserwowano pojedyncze przypadki ciężkich reakcji skórnych, które wystąpiły w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia jednoczesnego stosowania obu leków i które czasami ustępowały po odstawieniu leków lub dopiero po wdrożeniu odpowiedniego leczenia. Konieczna jest ściśle monitorowanie kliniczne pacjenta oraz kontrolowanie stężenia leku w surowicy. W szczególności, pacjentów należy obserwować, czy nie występują ciężkie reakcje skórne i w razie ich wystąpienia lamotryginę należy natychmiast odstawić.

Karbamazepina. Walproinian sodu może hamować metabolizm karbamazepiny i 10,11-epoksydu karbamazepiny. Donoszono o występowaniu klinicznych działań toksycznych po podaniu walproinianu sodu z karbamazepiną.

Fenytoina. Walproinian sodu wypiera fenytoinę z miejsc jej wiązania z białkami osocza, co gwałtownie zwiększa stężenie niezwiązanej fenytoiny w osoczu i tkankach. Podczas długotrwałego stosowania stężenie niezwiązanej fenytoiny zwykle powraca do poziomu wyjściowego. Walproinian sodu może ponadto hamować metabolizm fenytoiny. W przypadku oznaczania stężenia fenytoiny, należy oznaczyć stężenie frakcji wolnej.

Fenobarbital, prymidon. Walproinian sodu hamuje metabolizm fenobarbitalu i prymidonu. W przypadku wystąpienia sedacji lub innych objawów zatrucia barbituranami dawkę fenobarbitalu (lub prymidonu) należy natychmiast zmniejszyć. W związku z tym szczególnie zalecana jest dokładna obserwacja przez pierwsze 15 dni leczenia skojarzonego.

Felbamat, etosuksymid. Kwas walproinowy może zwiększyć stężenie felbamatu w surowicy o około 50%.

Zydowudyna. Walproinian sodu hamuje metabolizm zydowudyny, co może prowadzić do nasilenia jej toksyczności.

Amitryptylina, nortryptylina. Walproinian sodu hamuje metabolizm i zwiększa stężenie w surowicy amitryptyliny i nortryptyliny.

Nimodypina. Walproinian sodu hamuje metabolizm nimodypiny, co może powodować niedociśnienie.

Pochodne benzodiazepiny. U zdrowych ochotników walproinian wypierał diazepam z jego miejsc wiązania z albuminami osocza i hamował jego metabolizm. W leczeniu skojarzonym stężenie niezwiązanego diazepamu może być zwiększone, a klirens osoczowy i objętość dystrybucji wolnej frakcji diazepamu mogą być zmniejszone (odpowiednio o 25% i 20%). Okres półtrwania pozostaje jednak niezmieniony.

U zdrowych ochotników jednoczesne leczenie walproinianem i lorazepamem powodowało zmniejszenie klirensu osoczowego lorazepamu nawet o 40%.

U dzieci stężenie fenytoiny w surowicy może być zwiększone w następstwie jednoczesnego leczenia klonazepamem i kwasem walproinowym.

Opisano przypadki napadów nieświadomości w przypadku jednoczesnego stosowania klonazepamu i walproinianu sodu.

Inne

Zaleca się zachowanie ostrożności podczas stosowania walproinianu sodu w skojarzeniu z nowszymi lekami przeciwpadaczkowymi, których właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne mogą nie być dobrze poznane. Ryzyko wystąpienia hiperamonemii lub encefalopatii może być zwiększone w przypadku jednoczesnego stosowania topiramatu i walproinianu sodu. Zaleca się monitorowanie kliniczne i oznaczanie stężenia amoniaku w surowicy, zwłaszcza na początku leczenia skojarzonego oraz w przypadku wystąpienia objawów sugerujących hiperamonemię.

Walproinian sodu może wywoływać małopłytkowość, zaburzać czynność płytek krwi lub zmniejszać stężenie czynników krzepnięcia. Może to zwiększać ryzyko krwawień związanych ze stosowaniem leków przeciwzakrzepowych (na przykład warfaryny) i leków hamujących agregację płytek krwi (na przykład kwasu acetylosalicylowego). Walproinian sodu może też hamować metabolizm warfaryny. Podczas jednoczesnego stosowania walproinianu sodu z lekami przeciwzakrzepowymi zaleca się regularne kontrolowanie parametrów krzepnięcia.

Jednoczesne stosowanie walproinianu z olanzapiną może zwiększać ryzyko neutropenii.

Walproinian sodu może nasilać działanie sedatywne innych substancji czynnych (na przykład leków przeciwpyschotycznych, inhibitorów MAO, leków przeciwdepresyjnych i benzodiazepin).

Działanie hepatotoksyczne walproinianu sodu mogą nasilać potencjalnie hepatotoksyczne produkty lecznicze i ziołowe, a także alkohol.

Walproinian sodu nie zmniejsza skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych, gdyż nie wywiera on istotnego wpływu na potencjał indukowania enzymów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Produktu leczniczego Absenor nie należy stosować u dzieci i młodzieży płci żeńskiej, u kobiet w wieku rozrodczym ani u kobiet w ciąży, chyba że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane. Kobiety w wieku rozrodczym w czasie leczenia muszą stosować skuteczne metody antykoncepcji. Jeśli to możliwe, u kobiet planujących ciążę należy dołożyć wszelkich starań, aby przed zajściem w ciążę dokonać zmiany na odpowiednie alternatywne leczenie.

Ryzyko narażenia ciąży związane z walproinianem

Zarówno monoterapia, jak i politerapia walproinianem podczas ciąży są związane z nieprawidłowościami występującymi u dziecka. Dostępne dane 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, kraniostenoz, wady serca, nerek i układu moczowo-płciowego, wady kończyn (w tym dwustronna aplazja kości promieniowej) i wielorakie nieprawidłowości dotyczące różnych układów organizmu.

Zaburzenia rozwojowe

Dane wykazały, że narażenie na walproinian w życiu płodowym może mieć niepożądane działanie na psychiczny i fizyczny rozwój dziecka. Ryzyko wydaje się zależne od dawki, ale na podstawie dostępnych danych nie można ustalić dawki progowej, poniżej której ryzyko nie występuje. Niepewny jest także dokładny 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.

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

Jeśli kobieta planuje ciążę

- 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.
- U kobiet planujących ciążę lub będących w ciąży, leczenie walproinianem należy ponownie ocenić.
- Jeśli to możliwe, u kobiet planujących ciążę należy dołożyć wszelkich starań, aby przed zajściem w ciążę dokonać zmiany na odpowiednie alternatywne leczenie.
- Nie należy przerywać leczenia walproinianem bez ponownej oceny przez lekarza specjalizującego się w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej korzyści i ryzyka związanych z tym leczeniem. Jeśli na podstawie dokładnej oceny ryzyka i korzyści, leczenie walproinianem w czasie ciąży jest kontynuowane, należy zastosować się do poniższych zaleceń:
 - Należy stosować najniższą skuteczną dawkę, a dawkę dobową walproinianu podzielić na kilka małych dawek przyjmowanych w ciągu całego dnia. Korzystniejsze może być zastosowanie postaci o przedłużonym uwalnianiu, gdyż pozwala to uniknąć wystąpienia wysokich stężeń walproinianu w osoczu.
 - Suplementacja folianami przed ciążą może obniżyć ryzyko wad cewy nerwowej powszechnej dla wszystkich ciąż. Jednakże dostępne dowody nie wskazują, że zapobiega to wadom wrodzonym płodu lub wadom rozwojowym związanym z ekspozycją na walproinian.
 - Należy wdrożyć specjalistyczny monitoring prenatalny, w celu wykrycia ewentualnego wystąpienia wad cewy nerwowej lub innych wad.

Ryzyko u noworodka

- Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zespołu krwotocznego u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w czasie ciąży. Zespół krwotoczny jest związany z 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 fenobarbitem oraz induktorami enzymatycznymi. Z tych względów należy oznaczyć u noworodków liczbę płytek krwi, stężenie fibrynogenu w osoczu, wykonać testy krzepnięcia i oznaczyć czynniki krzepnięcia krwi.
- Zgłaszano przypadki hipoglikemii u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w trzecim trymestrze ciąży.
- Zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w czasie ciąży.
- Objawy odstawienia (takie jak, w szczególności, pobudzenie, drażliwość, nadpobudliwość, drżenie, hiperkinezja, zaburzenia napięcia mięśniowego, drżenia, drgawki oraz zaburzenia odżywiania) mogą wystąpić u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w ostatnim trymestrze ciąży.

Karmienie piersią

Walproinian jest wydzielany do mleka matki w zakresie od 1 do 10% stężenia w surowicy. U noworodków/niemowląt karmionych piersią przez leczone 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

Walproinian sodu wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu, bowiem może wpływać na ośrodkowy układ nerwowy (powodując na przykład zawroty głowy, senność lub splątanie). Tego typu działania mogą występować częściej w przypadku większych dawek i (lub) w przypadku jednoczesnego stosowania walproinianu sodu z substancjami wpływającymi na ośrodkowy układ nerwowy (na przykład innymi lekami przeciwpadaczkowymi, benzodiazepinami i alkoholem).

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 postępu 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 uwalniania 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 pojedyncze przypadki 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, w przypadku której niezbędna jest ścisła obserwacja, 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.

Encefalopatia była niezbyt często obserwowana 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 fenobarbitem.

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

Rzadko donoszono o przypadkach przewlekłej encefalopatii z takimi objawami neurologicznymi jak zaburzenia wyższych funkcji korowych, zwłaszcza po zastosowaniu wyższych dawek lub leczenia skojarzonego z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Patogeneza tych zjawisk nie została jednak odpowiednio 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 fenobarbitem 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 nieodwracalna).

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 żyzseł (głównie przerost żyzseł), 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

Niezbyt często: niewydolność nerek.

Rzadko: nietrzymanie moczu, kanalikowo-śródmieższowe zapalenie nerek, odwracalny 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

Częstość nieznana: 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

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Przy ocenie jakiegokolwiek przypadku zatrucia należy brać pod uwagę możliwość zatrucia wieloma lekami (np. spowodowanego zażyciem więcej niż jednego produktu leczniczego na przykład w celu popełnienia samobójstwa). Czas między zażyciem leków a maksymalnym ich stężeniem w surowicy może wynosić ponad 10 godzin, szczególnie w przypadku zażycia preparatów o przedłużonym uwalnianiu.

Objawy

W przypadku niewielkiego przedawkowania (stężenie w surowicy do 5 razy większe niż maksymalne stężenie terapeutyczne) najczęstszymi objawami są senność, letarg, nudności, wymioty, zawroty głowy i częstoskurcz. Znaczne przedawkowanie objawiać się może śpiączką, depresją oddechową, kwasicią metaboliczną, małopłytkowością i leukopenią, niedociśnieniem, napadami drgawkowymi, hipoglikemią, podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, zaburzeniami elektrolitowymi, osłabieniem mięśni, hipo- i arefleksją oraz zaburzeniem czynności układu sercowo-naczyniowego. Występowały zgony.

Leczenie

Nie istnieje swoista odtrutka. Postępowanie kliniczne powinno polegać na leczeniu pojawiających się objawów. Należy wielokrotnie podać węgiel aktywowany oraz przeprowadzać działania zmierzające do zmniejszenia ilości wchłoniętych leków. Należy monitorować czynności życiowe i, jeśli konieczne, wdrażać postępowanie wspomagające. W przypadku niewielkiego przedawkowania działania te będą najprawdopodobniej wystarczające. W przypadku znacznego przedawkowania z powodzeniem stosowano czasami hemodializę. Czasem podawano też dożylnie nalokson. Skuteczna może być wymuszona diureza. Po przedawkowaniu wchłanianie jest zwykle wolniejsze; zapobieganie wchłanianiu przez podanie węgla aktywowanego lub płukanie żołądka może być korzystne nawet po upływie dłuższego czasu od zażycia leku (6-12 godzin).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Walproinian sodu jest lekiem przeciwpadaczkowym. Pod względem budowy chemicznej jest to rozgałęziony kwas tłuszczowy. Substancja ta strukturalnie nie jest podobna do innych substancji o działaniu przeciwdrgawkowym.

Mechanizm działania

Mechanizm działania walproinianu sodu nie został do końca poznany. Badania przedkliniczne sugerują, że walproinian sodu zwiększa stężenie neuroprzekaźnika hamującego – kwasu γ -aminomasłowego (GABA) – w szczelinie synaptycznej. Wpływa on ponadto na neuroprzekaźniki pobudzające. Walproinian sodu może też wywierać bezpośredni wpływ na kanały sodowe i potasowe w błonach komórkowych neuronów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym walproinian sodu przekształcany jest w żołądku i jelicie cienkim do kwasu walproinowego, który ulega szybkiemu i prawie całkowitemu wchłonięciu. Biodostępność leku wynosi 90% do 100%. 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

Stopień wiązania walproinianu sodu z białkami osocza (głównie albuminami) wynosi około 90% do 95%. Odsetek substancji czynnej niezwiązanej jest większy u osób w podeszłym wieku, u pacjentów z hypoalbuminemią, niewydolnością nerek lub niewydolnością wątroby, a także w przypadku dużego stężenia walproinianu sodu w surowicy (powyżej 80 - 85 mg/l). Objętość dystrybucji zależy od wieku i wynosi zwykle 0,13-0,23 l/kg, a u młodszych pacjentów 0,13-0,19 l/kg. Stężenie walproinianu sodu w płynie mózgowo-rdzeniowym stanowi około 10% stężenia tego leku w surowicy, jednak daje się obserwować znaczne różnice międzyosobnicze.

Metabolizm

Walproinian sodu jest w dużym stopniu metabolizowany w wątrobie przed wydaleniem z moczem. Głównym szlakiem metabolicznym jest sprzęganie z kwasem glukuronowym. Pozostała część leku jest w dużym stopniu metabolizowana w procesach β (beta), ω (omega) i ω -1 (omega-1)-oksydacji. Choć nie ma dowodów na to, aby w przypadku walproinianu sodu zachodziło zjawisko autoindukcji, inne leki mogą nasilać metabolizm tego związku w wyniku indukowania enzymów mikrosomalnych.

Eliminacja

Klirens leku z osocza u zdrowych ochotników wynosi około 6 - 8 ml/kg/h. U pacjentów przyjmujących leki indukujące enzymy klirens ten jest większy (około 15 - 20 ml/kg/h). Okres półtrwania w osoczu u zdrowych ochotników najczęściej wynosi 12 do 16 godzin, a u pacjentów przyjmujących leki indukujące enzymy okres półtrwania wynosi 4 do 9 godzin. Niektóre metabolity walproinianu sodu (na przykład kwas 2-en-walproinowy) mogą wykazywać działanie przeciwdrgawkowe, jednak ich znaczenie kliniczne u człowieka nie zostało do końca ustalone.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przypadku walproinianu sodu wykazano działanie teratogenne, prowadzące do takich zaburzeń wrodzonych, jak wady rozwojowe nerek i szkieletu u myszy, szczurów i królików. Badania na

zwierzętach wykazały, że duże maksymalne stężenia leku w surowicy wiążą się z rozwojem zaburzeń zamknięcia cewy nerwowej. W badaniach nad toksycznością przewlekłą u szczurów i psów wykazano zmniejszoną spermatogenezę i zanik jąder.

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 POZWOLENIAŃ 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**