

## 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

ValproLEK 500, 500 mg, tabletki o przedłużonym uwalnianiu

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 333 mg walproinianu sodu i 145 mg kwasu walproinowego, co odpowiada 500 mg walproinianu sodu (*Natrii valproas*).

#### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 2,14 mmol (49,2 mg) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

Białe tabletki o przedłużonym uwalnianiu w kształcie fasoli, z linią podziału po obu stronach ułatwiającą przełamanie.

Tabletki można podzielić na równe dawki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Napady padaczkowe pierwotnie uogólnione:

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

Ponadto lek może być stosowany w innych rodzajach padaczki, które nie reagują na inne leki przeciwdrgawkowe, takich jak:

- napady częściowe, zarówno proste (o początku ogniskowym), jak i złożone (psychomotoryczne),
- napady wtórnie uogólnione, zwłaszcza napady akinetyczne i atoniczne.

W przypadku napadów pierwotnie uogólnionych lek często można stosować w monoterapii.

W napadach częściowych częściej konieczne jest leczenie skojarzone, podobnie jak w napadach wtórnie uogólnionych oraz w postaciach mieszanych, obejmujących napady pierwotnie uogólnione i częściowe.

Leczenie epizodów maniakałnych 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 sodu ostrej fazy

manii.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### Padaczka

Zarówno wielkość dawki skutecznej, jak i czas długotrwałego leczenia trzeba ustalać indywidualnie w celu uzyskania stanu bez napadów drgawkowych z zastosowaniem dawki minimalnej, zwłaszcza w okresie ciąży. W okresie dostosowywania dawki należy kontrolować stan pacjenta. Wprawdzie nie wykazano dużej korelacji między dawką dobową, stężeniem w osoczu i działaniem terapeutycznym produktu, ale na ogół dąży się do uzyskania stężenia walproinianu sodu w osoczu w granicach od 60 do 100 mikrogramów na mL (400-700 mikromol/L). Nie można jednak wykluczyć korzystnych wyników leczenia przy mniejszych lub większych stężeniach produktu w osoczu, zwłaszcza u dzieci.

Podczas stosowania dawek dobowych walproinianu sodu 35 mg/kg mc. lub większych zaleca się kontrolowanie stężenia leku w osoczu.

W niektórych przypadkach pełną odpowiedź na leczenie uzyskuje się po upływie 4 do 6 tygodni, dlatego nie należy zbyt wcześnie zwiększać dawek dobowych ponad średnie wartości.

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

Podczas zmiany wstępnej terapii lekiem w postaci o natychmiastowym uwalnianiu na tabletki o przedłużonym uwalnianiu ValproLEK 500 należy zapewnić utrzymanie odpowiedniego stężenia w surowicy.

Ogólnie można zastosować następujący schemat dawkowania:

#### Monoterapia

Dawka początkowa

*Dorośli i dzieci*

Początkowo 10 do 20 mg/kg mc. na dobę walproinianu sodu w dwóch dawkach podzielonych, podczas posiłków. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach tygodniowych o 5 do 10 mg/kg mc. na dobę, aż do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego.

Dawka podtrzymująca

Średnio 20 do 30 mg/kg mc. na dobę walproinianu sodu z następującym zakresem dawkowania:

*Dorośli:*

9 do 35 mg/kg mc. walproinianu sodu na dobę.

*Dzieci i młodzież*

15 do 60 mg/kg mc. walproinianu sodu na dobę.

Dokładne wyliczenie dawki w mg/kg mc. nie jest bezwzględnie konieczne. U niektórych pacjentów otrzymujących mniejsze dawki produkt leczniczy można podawać nawet w pojedynczej dawce dobowej pod warunkiem, że pacjent dobrze toleruje ten sposób dawkowania.

Optymalną podtrzymującą dawkę dobową stosuje się zwykle w 1 lub 2 dawkach podzielonych, podczas posiłków.

Produkt ValproLEK 500 można podawać dzieciom pod warunkiem, że są one w stanie połknąć tabletki. Tabletki o przedłużonym uwalnianiu ValproLEK 500 są podzielne, więc możliwe jest dokładne dostosowanie dawki.

Zaleca się następujące średnie dawki dobowe walproinianu sodu (tabela ma charakter orientacyjny):

Wiek	Masa ciała (kg)	Średnia dawka (mg na dobę)
3 - 6 miesięcy	≈ 5,5 - 7,5	150
6 - 12 miesięcy	≈ 7,5 - 10	150 - 300
1 - 3 lata	≈ 10 - 15	300 - 450
3 - 6 lat	≈ 15 - 20	450 - 600
7 - 11 lat	≈ 20 - 40	600 - 1200
12 - 17 lat	≈ 40 - 60	1000 - 1500
Dorośli i pacjenci w podeszłym wieku	≥60	1200 - 2100

### Leczenie skojarzone

Jeśli ValproLEK 500 stosuje się w *skojarzeniu* z wcześniej stosowanymi produktami lub *zastępuje się* nim poprzednio stosowane produkty lecznicze, należy rozważyć zmniejszenie dawki wcześniej podawanego produktu (zwłaszcza fenobarbitalu) w celu uniknięcia działań niepożądanych (patrz punkt 4.5). Jeśli stosowany dotychczas produkt ma być odstawiony, odstawienie musi następować stopniowo.

Ponieważ indukcja enzymów przez inne leki przeciwpadaczkowe (takie jak fenobarbital, fenytoina, prymidon i karbamazepina) jest przemijająca, po upływie około 4 do 6 tygodni po ostatnim przyjęciu któregoś z wymienionych leków należy oznaczyć stężenie kwasu walproinowego w surowicy i w razie konieczności zmniejszyć jego 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 walproinianu po zastosowaniu dawki początkowej wynoszącej 20 mg/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 najmniejszej dawki leczniczej zapewniającej pożądaną efekt kliniczny. Aby ustalić najmniejszą skuteczną dawkę dla danego pacjenta, dawkę dobową należy dostosować do odpowiedzi klinicznej. Średnia dawka dobową walproinianu wynosi zazwyczaj od 1000 do 2000 mg. 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, stosując najmniejszą skuteczną dawkę.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono skuteczności produktu ValproLEK 500 w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Informacja dotycząca bezpieczeństwa stosowania u dzieci, patrz punkt 4.8.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku farmakokinetyka walproinianu może być zmieniona. Dawkę należy ustalić na podstawie kontroli napadów drgawkowych (patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

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

*Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*  
Patrz punkty 4.3 i 4.4.

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

Leczenie walproinianem musi być wprowadzane i nadzorowane przez lekarza specjalizującego się w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej. Walproinianu nie należy stosować u dzieci płci żeńskiej i kobiet w wieku rozrodczym, chyba że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane. Należy każdorazowo starannie rozważyć korzyści i ryzyko prowadzonej terapii podczas regularnych kontroli lekarskich.

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

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

#### Sposób podawania

Tabletki (lub w razie potrzeby ich połowy) należy popijać szklanką zwykłej wody (nie należy stosować napojów gazowanych) i połykać bez rozgryzania. Jeśli na początku lub w trakcie leczenia wystąpią objawy podrażnienia przewodu pokarmowego, tabletki należy przyjmować podczas lub po posiłku.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Produkt leczniczy ValproLEK 500 jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

#### Leczenie padaczki

- w okresie 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 okresie 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).
- nadwrażliwość na walproinian sodu, kwas walproinowy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1,
- zaburzenia czynności wątroby i (lub) trzustki,
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (zwłaszcza związane ze stosowaniem leków) w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym,
- porfiria wątrobowa,
- skaza krwotoczna,
- u pacjentów z zaburzeniami mitochondrialnymi wywołanymi mutacjami genu jądrowego kodującego enzym mitochondrialny - polimerazę  $\gamma$  (POLG), np. z zespołem Alpersa-Huttenlochera, oraz u dzieci w wieku poniżej dwóch lat z podejrzeniem zaburzeń związanych z POLG (patrz punkt 4.4),
- u pacjentów z rozpoznanymi zaburzeniami cyklu mocznikowego (patrz punkt 4.4).

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### *Dzieci i młodzież płci żeńskiej, kobiety w wieku rozrodczym oraz kobiety w ciąży*

###### **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).

ValproLEK 500 jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:

###### Leczenie padaczki

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

###### Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej

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

###### Warunki programu zapobiegania ciąży:

Lekarz przepisujący musi zapewnić, że

- w każdym przypadku oceniono indywidualne okoliczności, przedyskutowano je z pacjentką, aby zagwarantować jej zaangażowanie, omówiono możliwości terapeutyczne i upewniono się, że pacjentka rozumiała ryzyko oraz poznała środki potrzebne do minimalizacji tego ryzyka;
- u każdej pacjentki oceniono możliwość zajścia w ciążę;
- pacjentka rozumiała i potwierdziła znajomość ryzyka wrodzonych wad rozwojowych oraz zaburzeń neurorozwojowych, w tym skalę tych zagrożeń u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym;
- pacjentka rozumie potrzebę przeprowadzenia testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia oraz, jeśli istnieje taka potrzeba, również podczas leczenia;
- pacjentka została poinstruowana odnośnie antykoncepcji, a także jest w stanie przestrzegać stosowania skutecznej antykoncepcji (aby uzyskać dalsze szczegóły należy odnieść się do podpunktu o zapobieganiu ciąży znajdującego się w tej ramce ostrzegawczej) bez jej przerywania przez cały czas trwania leczenia walproinianem;
- pacjentka rozumie potrzebę regularnej (przynajmniej raz w roku) kontroli leczenia u specjalisty doświadczonego w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej
- pacjentka rozumie potrzebę konsultacji z lekarzem prowadzącym, gdy tylko powźmie zamiar zajścia w ciążę, aby w odpowiednim czasie przedyskutować zmianę na alternatywne leczenie przed poczęciem oraz przed przerwaniem antykoncepcji;
- pacjentka rozumie potrzebę niezwłocznej konsultacji z lekarzem prowadzącym w przypadku ciąży;
- pacjentka otrzymała poradnik dla pacjentki;
- pacjentka potwierdziła, że rozumiała zagrożenia oraz poznała niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem walproinianu (formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem).

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

###### Dzieci i młodzież płci żeńskiej

- Lekarze przepisujący muszą zapewnić, aby rodzice/opiekunowie dziewczynek zrozumieli potrzebę kontaktu ze specjalistą, gdy u dziewczynki stosującej walproinian wystąpi menstruacja.
- Lekarz przepisujący musi zapewnić, aby rodzice/opiekunowie dziewczynek, u których wystąpiła menstruacja, uzyskali wyczerpujące informacje o ryzyku wrodzonych wad rozwojowych oraz zaburzeniach neurorozwojowych, w tym o skali tych zagrożeń u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym.

- U pacjentek, u których wystąpiła menstruacja, lekarz przepisujący musi ponownie corocznie oceniać potrzebę terapii walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Jeśli walproinian jest jedyną odpowiednią terapią, należy omówić potrzebę stosowania skutecznej antykoncepcji oraz wszystkie inne warunki programu zapobiegania ciąży. Specjalista powinien dołożyć wszelkich starań, aby u dziewczynek przed osiągnięciem dojrzałości zamienić leczenie na alternatywne.

#### Test ciążowy

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

#### Zapobieganie ciąży

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

#### Coroczne kontrole leczenia wykonywane przez specjalistę

Specjalista powinien przynajmniej raz w roku ocenić, czy walproinian jest najbardziej odpowiednim leczeniem dla pacjentki. Specjalista powinien omówić formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem podczas rozpoczynania leczenia i podczas corocznej kontroli oraz zapewnić, by pacjentka zrozumiała jego treść.

#### Planowanie ciąży

W przypadku wskazania: padaczka, jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, specjalista doświadczony w leczeniu padaczki musi ponownie ocenić leczenie walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Należy dołożyć wszelkich starań, aby zamienić leczenie na inne odpowiednie leczenie przed poczęciem i przed 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 podejrzewaną 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.

#### Produkty zawierające estrogeny

Produkty zawierające estrogeny, w tym hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny, mogą zmniejszyć skuteczność jednocześnie stosowanego walproinianu (patrz punkt 4.5). Lekarz przepisujący walproinian powinien sprawdzać odpowiedź kliniczną (kontrolę napadów padaczkowych lub nastroju) na początku stosowania lub po odstawieniu produktu zawierającego estrogen. Walproinian nie zmniejsza skuteczności hormonalnych środków antykoncepcyjnych.

#### Hematologia

Stosowanie walproinianu wiąże się z występowaniem małopłytkowości, niedokrwistości aplastycznej, agranulocytozy i pancytopenii, niekiedy o ciężkim przebiegu (patrz punkt 4.8). Zaleca się kontrolę liczby krwinek, w tym płytek krwi, czasu krwawienia i parametrów krzepnięcia przed rozpoczęciem leczenia, przed zabiegiem chirurgicznym lub stomatologicznym oraz w przypadku wystąpienia samoistnych krwawiaków lub krwawień.

Jednoczesne stosowanie walproinianu i kwetiapiny zwiększa częstość leukopenii.

#### Uszkodzenie szpiku kostnego

Pacjentów z występującym wcześniej uszkodzeniem szpiku należy ściśle monitorować.

#### Zaburzenia czynności wątroby

W związku z zastosowaniem walproinianu sodu opisywano rzadkie przypadki ciężkiego uszkodzenia wątroby, czasami kończące się zgonem.

Największe ryzyko hepatotoksyczności, zwłaszcza podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia, występuje u niemowląt i dzieci w wieku poniżej 3 lat z padaczką o ciężkim przebiegu, zwłaszcza w połączeniu z uszkodzeniem mózgu, upośledzeniem umysłowym, chorobami zwyrodnieniowymi o podłożu genetycznym i (lub) rozpoznanymi zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak niedobór karnityny, niedobór enzymów cyklu mocznikowego i (lub) zaburzeniami czynności wątroby w wywiadzie. U dzieci w wieku powyżej 3 lat ryzyko uszkodzenia wątroby zmniejsza się wraz z wiekiem. Zagrożenie jest większe podczas leczenia skojarzonego z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, zwłaszcza u bardzo małych dzieci. U dzieci w wieku poniżej 3 lat nie zaleca się jednoczesnego stosowania salicylanów ze względu na możliwość uszkodzenia wątroby.

U dzieci w wieku poniżej 3 lat zaleca się stosowanie walproinianu sodu w monoterapii, jeśli jego zastosowanie jest rozważane. Jednak przed rozpoczęciem leczenia pacjentów tej grupy należy ocenić możliwe korzyści z terapii wobec ryzyka uszkodzenia wątroby i zapalenia trzustki.

#### Objawy kliniczne

Objawy kliniczne mają zasadnicze znaczenie dla wczesnego rozpoznania. Należy zwłaszcza zwrócić uwagę na następujące zaburzenia, które mogą poprzedzać wystąpienie żółtaczki:

- nieswoiste objawy, takie jak osłabienie, jadłowstręt, apatia, senność, czasami z powtarzającymi się wymiotami i bólami brzucha,
- nawrót lub zaostrzenie napadów drgawkowych,
- wydłużenie czasu krwawienia.

Należy także ostrzec pacjenta lub rodziców leczonego dziecka o możliwości wystąpienia takich objawów oraz zalecić niezwłoczne powiadomienie o nich lekarza prowadzącego.

### Monitorowanie czynności wątroby w celu wykrycia działania toksycznego

Czynność wątroby należy zbadać przed rozpoczęciem leczenia, a następnie kontrolować okresowo w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Szczególnie ważny jest nieprawidłowo długi czas protrombinowy, świadczący o zaburzeniu syntezy białek. Jeśli wyniki badań czynności wątroby (aktywność aminotransferaz i (lub) stężenie bilirubiny, i (lub) fibrynogenu lub innych czynników krzepnięcia) są znacząco zmienione, leczenie należy przerwać. Dla ostrożności należy również odstawić salicylany (jeśli były stosowane), gdyż uszkodzenie wątroby wywołane kwasem walproinowym może być bardzo zbliżone do zespołu Reye'a.

Podobnie jak w przypadku większości leków przeciwpadaczkowych, na początku leczenia może wystąpić izolowane, przemijające zwiększenie aktywności aminotransferaz bez objawów klinicznych.

Jeśli wystąpią takie zmiany, wskazane jest rozszerzenie zakresu badań (włącznie z oznaczeniem PTT); można rozważyć zmianę dawki, a badania należy powtórzyć w razie konieczności.

### Zapalenie trzustki

Opisywano bardzo rzadkie przypadki ciężkiego zapalenia trzustki, które może zakończyć się zgonem. Szczególnie narażone są małe dzieci, a ryzyko maleje wraz z wiekiem. Czynniki ryzyka mogą być napady padaczkowe o ciężkim przebiegu i zaburzenia neurologiczne w połączeniu z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Niewydolność wątroby w połączeniu z zapaleniem trzustki zwiększa niebezpieczeństwo zejścia śmiertelnego.

Pacjentów z ostrym bólem brzucha podczas leczenia kwasem walproinowym należy niezwłocznie zbadać, a w przypadku stwierdzenia zapalenia trzustki przerwać leczenie kwasem walproinowym.

### Jeśli wystąpi którykolwiek z następujących objawów należy również rozważyć niezwłoczne przerwanie leczenia:

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

### Hiperamonemia z objawami neurologicznymi

Jeśli podejrzewane są zaburzenia enzymatyczne w cyklu mocznikowym, przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badania metaboliczne ze względu na ryzyko hiperamonemii wywołanej działaniem kwasu walproinowego (patrz punkt 4.3).

U pacjentów leczonych kwasem walproinowym, u których wystąpi hiperamonemia, należy również zbadać możliwość zaburzeń cyklu mocznikowego.

Jeśli nagłe przerwanie leczenia kwasem walproinowym jest konieczne ze względu na objawy działania toksycznego (takie jak nasilona apatia, senność, wymioty, niedociśnienie tętnicze, zwiększenie częstości napadów drgawkowych), podczas odstawiania należy podawać odpowiednią dawkę innego leku przeciwpadaczkowego.

### Pacjenci z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby mitochondrialnej

Walproinian może wywoływać lub nasilać objawy kliniczne chorób mitochondrialnych wywołanych mutacjami mitochondrialnego DNA, a także genu jądrowego kodującego POLG. W szczególności częściej zgłaszano wywołaną stosowaniem walproinianu ostrą niewydolność wątroby i zgony związane z zaburzeniami czynności wątroby u pacjentów z dziedzicznym zespołem neurometabolicznym wywołanym mutacjami genu kodującego mitochondrialną polimerazę  $\gamma$  (POLG), np. z zespołem Alpersa-Huttenlochera. Występowanie zaburzeń związanych z POLG należy podejrzewać u pacjentów, u których w wywiadzie rodzinnym lub obecnie stwierdzono objawy tych zaburzeń, w tym m.in. niewyjaśnioną encefalopatię, lekooporną padaczkę (ogniskowa, miokloniczna), stan padaczkowy, opóźnienia w rozwoju, regresję psychoruchową, neuropatię aksonalną czuciowo-



ruchową, miopatię, ataksję mózdkową, oftalmoplegię lub powikłaną migrenę z aurą w okolicy potylicznej. Badania mutacji POLG należy prowadzić zgodnie z obowiązującą obecnie praktyką kliniczną dotyczącą oceny diagnostycznej tego typu zaburzeń (patrz punkt 4.3).

#### Nasilone napady drgawkowe

Rozpoczęcie stosowania leku przeciwpadaczkowego może w rzadkich przypadkach prowadzić do nasilenia napadów drgawkowych lub pojawienia się nowych rodzajów napadów drgawkowych. Należy poinformować pacjentów, że w razie nasilenia się napadów drgawkowych powinni niezwłocznie skonsultować się z lekarzem (patrz punkt 4.8).

#### Wywołanie napadów drgawkowych

Walproinian nie wywołuje napadów drgawek toniczno-klonicznych ani częściowych złożonych, co jest istotne u pacjentów z napadami nieświadomości. Rzadko mogą występować napady astatycznie-miokloniczne.

#### Interakcja z karbapenemami

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego/walproinianu sodu z antybiotykami z grupy karbapenemów (patrz punkt 4.5).

#### Zaburzenia czynności nerek

Zastosowanie walproinianu może prowadzić do fałszywie dodatnich wyników oznaczenia związków ketonowych w moczu standardową metodą z nitroprusydkiem.

#### Zwiększenie masy ciała

Pacjentów należy ostrzec o możliwości zwiększenia masy ciała na początku leczenia i konieczności podjęcia środków w celu zminimalizowania tego działania (patrz punkt 4.8). Ponieważ jest to czynnik ryzyka dla zespołu policystycznych jajników, przyrost masy ciała należy starannie kontrolować.

#### Pacjenci z układowym toczniem rumieniowatym

Kwas walproinowy może, choć rzadko, indukować wystąpienie układowego tocznia rumieniowatego oraz powodować nawrót istniejącej choroby. Dlatego u pacjentów z układowym toczniem rumieniowatym należy rozważyć stosunek korzyści ze stosowania produktu ValproLEK 500 do możliwego ryzyka.

#### Ryzyko myśli i zachowań samobójczych

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w różnych wskazaniach, notowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego zagrożenia podczas stosowania kwasu walproinowego. W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (i ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

#### Inne

Skojarzone stosowanie lamotryginy i kwasu walproinowego zwiększa ryzyko reakcji skórnych (ciężkich), zwłaszcza u dzieci.

#### Niedobór palmitoilotransferazy karnitynowej (CPT) typu II

Pacjentów z rozpoznaniem niedoborem palmitoilotransferazy karnitynowej (CPT) typu II należy poinformować o zwiększonym ryzyku rhabdomyolizy podczas leczenia walproinianem.

#### Alkohol

Nie zaleca się picia alkoholu w trakcie leczenia walproinianem.

ValproLEK 500 zawiera sól

Ten produkt leczniczy zawiera 49,2 mg sodu na tabletkę, co odpowiada około 2,5% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych. Maksymalna dobową dawką walproinianu 60 mg/kg mc. odpowiada 22% zalecanej przez WHO maksymalnej dobowej dawki sodu u pacjentów o masie ciała 75 kg.

Zawartość sodu w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu ValproLEK 500 jest uznana za dużą. Należy to uwzględnić szczególnie u pacjentów stosujących dietę z ograniczoną ilością sodu.

Uwaga:

Szkielet tabletek ValproLEK 500 wydalanany jest z kałem.

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

##### Wpływ walproinianu na inne produkty lecznicze

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

Kwas walproinowy może nasilać działanie innych leków psychotropowych, takich jak neuroleptyki, inhibitory MAO, leki przeciwdepresyjne i benzodiazepiny. Zaleca się kontrolę stanu klinicznego pacjenta, a w razie konieczności dostosowanie dawki tych produktów leczniczych.

###### *Fenobarbital*

Kwas walproinowy zwiększa stężenia fenobarbitalu w osoczu (na skutek hamowania katabolizmu w wątrobie), w wyniku czego może występować działanie uspokajające, zwłaszcza u dzieci. Dlatego zaleca się kontrolę stanu klinicznego pacjenta przez pierwszych 15 dni leczenia skojarzonego. Jeśli wystąpi sedacja, dawkę fenobarbitalu należy niezwłocznie zmniejszyć. W razie konieczności należy oznaczyć stężenie fenobarbitalu w osoczu.

###### *Prymidon*

Kwas walproinowy zwiększa stężenie prymidonu w osoczu, nasilając jego działania niepożądane (takie jak sedacja). Reakcje te ustępują w trakcie dłuższego leczenia. Zaleca się kontrolę kliniczną, zwłaszcza na początku leczenia skojarzonego. W razie konieczności należy dostosować dawkę.

###### *Fenytoina*

Kwas walproinowy zmniejsza całkowite stężenie fenytoiny w osoczu. Ponadto zwiększa stężenie wolnej fenytoiny, co może spowodować objawy przedawkowania (kwas walproinowy wypiera fenytoinę z połączeń z białkami i zmniejsza jej katabolizm w wątrobie). Dlatego zaleca się kontrolę stanu klinicznego pacjenta. Podczas oznaczania stężenia fenytoiny w osoczu należy również ocenić stężenie frakcji wolnej.

###### *Karbamazepina*

Opisywano kliniczne objawy działania toksycznego po jednoczesnym zastosowaniu walproinianu i karbamazepiny. Kwas walproinowy może nasilać działanie toksyczne karbamazepiny. Zaleca się kontrolę kliniczną, zwłaszcza na początku leczenia skojarzonego. W razie konieczności należy dostosować dawkę.

###### *Lamotrygina*

Walproinian zmniejsza metabolizm lamotryginy i wydłuża prawie dwukrotnie jej średni okres półtrwania. Ta interakcja może nasilać działanie toksyczne lamotryginy, zwłaszcza spowodować wystąpienie ciężkich wysypek skórnych. Z tego względu zalecane jest monitorowanie kliniczne i dostosowanie dawki (zmniejszenie dawki lamotryginy), jeśli to wskazane.

###### *Felbamat*

Kwas walproinowy może zmniejszyć o 16% - 21% średni klirens felbamatu.

###### *Zydowudyna*

Kwas walproinowy może zwiększać stężenie zydowudyny w osoczu, powodując wystąpienie jej działań toksycznych. Może być konieczne zmniejszenie dawki zydowudyny.

### *Lit*

W badaniu interakcji *in vivo* nie odnotowano znaczącego oddziaływania litu z kwasem walproinowym.

### *Kwetiapina (substrat CYP2C9)*

W badaniu *in vivo* nie odnotowano znaczącej interakcji farmakokinetycznej między kwetiapiną a kwasem walproinowym.

### *Bupropion (substrat 2B6)*

Badanie u 5 pacjentów wykazało, że jednoczesne podanie walproinianu i bupropionu niemal podwaja wartość AUC czynnego metabolitu bupropionu. U jednego pacjenta obserwowano zwiększenie prawie o 30% stężenia walproinianu.

### *Olanzapina*

W retrospektywnym badaniu u dzieci, które otrzymywały kwas walproinowy, olanzapinę lub obie te substancje czynne jednocześnie, połączenie leków powodowało zwiększenie hepatotoksyczności (patrz punkt 4.4). Walproinian zmniejszał stężenie olanzapiny u dorosłych (o około 50%), co mogło wiązać się z nawrotem psychozy. Mechanizm tej interakcji pozostaje niewyjaśniony.

### *Rufinamid*

Kwas walproinowy może spowodować zwiększenie stężenia rufinamidu w osoczu, a wzrost ten zależy od stężenia kwasu walproinowego. Należy zachować ostrożność, zwłaszcza u dzieci, gdyż zakres tego zjawiska jest większy w tej populacji.

### *Propofol*

Kwas walproinowy może zwiększyć stężenie propofolu w osoczu. W badaniach klinicznych zapotrzebowanie na propofol do znieczulenia ogólnego u pacjentów leczonych kwasem walproinowym było mniejsze o około 25-35% niż u pacjentów nieotrzymujących kwasu walproinowego. Podczas jednoczesnego stosowania kwasu walproinowego należy rozważyć zmniejszenie dawki propofolu.

### *Nimodypina*

U pacjentów otrzymujących jednocześnie nimodypinę i kwas walproinowy możliwe jest zwiększenie o 50% ekspozycji na nimodypinę. W razie niedociśnienia należy odpowiednio zmniejszyć dawkę nimodypiny.

### Wpływ innych produktów leczniczych na kwas walproinowy

Leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy (w tym fenytoina, fenobarbital, karbamazepina) zmniejszają stężenie kwasu walproinowego w surowicy. Podczas leczenia skojarzonego dawki należy dostosować do stężenia leku we krwi.

Jednak połączenie felbamatu i walproinianu powoduje zmniejszenie klirensu kwasu walproinowego o 22% - 50%, prowadząc w konsekwencji do zwiększenia stężenia kwasu walproinowego w osoczu. Należy kontrolować dawkę kwasu walproinowego.

Fenytoina lub fenobarbital mogą zwiększyć stężenie metabolitów jednocześnie stosowanego kwasu walproinowego. Dlatego u pacjentów leczonych tymi dwoma produktami leczniczymi należy uważnie kontrolować, czy nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy hiperamonemii.

### *Meflochina*

Meflochina zwiększa metabolizm kwasu walproinowego i ma działanie drgawkotwórcze. Na skutek tego podczas leczenia skojarzonego mogą wystąpić napady padaczkowe.

### *Inhibitory enzymów wątrobowych*

Stężenie kwasu walproinowego w surowicy może się zwiększać w wyniku jednoczesnego stosowania produktów leczniczych hamujących układy enzymatyczne wątroby, takich jak cymetydyna lub

erytromycyna.

#### *Antybiotyki z grupy karbapenemów*

Jednoczesne stosowanie antybiotyków z grupy karbapenemów (tj. meropenem, panipenem i imipenem) powodowało zmniejszenie stężenia kwasu walproinowego we krwi o 60-100% w ciągu około 2 dni. Ze względu na szybkość i zasięg interakcji skuteczne leczenie skojarzone karbapenemami pacjentów, których stan ustabilizowano kwasem walproinowym, jest niemożliwe i nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).

#### *Ryfampicyna*

Ryfampicyna może zmniejszyć stężenie kwasu walproinowego we krwi, osłabiając w ten sposób jego działanie. W przypadku jednoczesnego stosowania obu leków może być konieczne dostosowanie dawki kwasu walproinowego.

#### *Inhibitory proteazy*

Inhibitory proteazy, takie jak lopinawir i rytonawir, zmniejszają stężenie w osoczu podawanego jednocześnie walproinianu.

#### *Cholestyramina*

Cholestyramina może zmniejszać stężenie w osoczu podawanego jednocześnie walproinianu.

#### *Produkty zawierające estrogeny, w tym hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny*

Estrogeny indukują aktywność UDP-glukuronylotransferazy uczestniczącej w glukuronidacji walproinianu. Skutkiem tego możliwe jest zwiększenie klirensu walproinianu, zmniejszenie jego stężenia w surowicy i zmniejszenie skuteczności (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć kontrolowanie stężenia walproinianu w surowicy.

W przeciwieństwie do powyższego działania, walproinian nie indukuje aktywności enzymów. Dlatego nie powinna zmniejszać się skuteczność produktów estrogenowo-progestagenowych u kobiet stosujących antykoncepcję hormonalną.

#### Inne interakcje

Jednoczesne stosowanie kwasu walproinowego i topiramatu lub acetazolamidu wiązało się z wystąpieniem encefalopatii i (lub) hiperamonemii (również z encefalopatią). U pacjentów otrzymujących oba produkty lecznicze konieczne jest uważne kontrolowanie, czy nie występują przedmiotowe i podmiotowe objawy encefalopatii hiperamonemicznej.

#### *Antagoniści witaminy K*

Podczas jednoczesnego stosowania z antagonistą witaminy K należy ściśle kontrolować czas protrombinowy (zwiększenie wartości). Kwas walproinowy może zwiększyć działanie kwasu acetylosalicylowego.

#### *Leki silnie związane z białkami*

Jednoczesne stosowanie kwasu walproinowego i leków silnie związanych z białkami (takich jak kwas acetylosalicylowy) może powodować zwiększenie stężenia frakcji kwasu walproinowego niezwiązanej z białkami.

#### *Metamizol*

Metamizol podczas jednoczesnego podawania z walproinianem może zmniejszyć jego stężenie w osoczu i ograniczyć jego skuteczność kliniczną. Należy monitorować odpowiedź kliniczną (kontrola napadów lub kontrola nastroju) i w razie potrzeby rozważyć konieczność monitorowania stężenia walproinianu w surowicy.

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

#### Leczenie padaczki

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

#### Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej

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

### Teratogenność i wpływ na rozwój

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

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

Wykazano, że walproinian przenika przez barierę łożyska zarówno u zwierząt, jak i u ludzi (patrz punkt 5.2).

#### *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 łagodnych i ciężkich wad rozwojowych. Do najczęstszych ich rodzajów należą wady cewy nerwowej, dysmorfizm twarzy, rozszczep wargi i podniebienia, kraniostenoza, wady serca, nerek i układu moczowo-płciowego, wady kończyn (w tym dwustronna aplazja kości promieniowej) i wielorakie nieprawidłowości dotyczące różnych układów organizmu.

Ekspozycja na walproinian w życiu płodowym może również spowodować zaburzenia słuchu lub głuchotę ze względu na wrodzone wady ucha i (lub) nosa (efekt wtórny) oraz (lub) w wyniku bezpośredniego działania toksycznego na funkcje słuchowe. Opisano przypadki zarówno jednostronnej, jak i obustronnej głuchoty lub zaburzeń słuchu. Nie ma doniesień na temat wyników wszystkich przypadków, ale tam, gdzie one istnieją, w większości zaburzenia nie ustąpiły.

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

#### *Zaburzenia rozwojowe*

Dane wykazały, że narażenie na walproinian w życiu płodowym może mieć niepożądane działanie na rozwój psychiczny i fizyczny 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 ciążyowy okres zagrożenia tymi skutkami i nie można wykluczyć ryzyka przez cały okres ciąży.

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

Dane dotyczące długoterminowych wyników są ograniczone.

Dostępne dane wskazują, że u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym istnieje zwiększone w stosunku do badanej populacji nienarażonej ryzyko zaburzeń autystycznych (około trzykrotne) oraz autyzmu dziecięcego (około pięciokrotne).

Ograniczone dane wskazują, że dzieci narażone na walproinian w życiu płodowym mogą być około 1,5-krotnie bardziej narażone na rozwój objawów deficytu uwagi/zespół nadpobudliwości psychoruchowej (ADHD, ang. attention deficit/hyperactivity disorder) niż nienarażone dzieci uczestniczące w badaniu.

### *Dzieci i młodzież płci żeńskiej oraz kobiety w wieku rozrodczym*

#### *Produkty zawierające estrogeny*

Produkty zawierające estrogeny, w tym hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające estrogeny, mogą zwiększyć klirens walproinianu. Może to spowodować zmniejszenie jego stężenia w surowicy i zmniejszenie skuteczności (patrz punkty 4.4 i 4.5).

#### *Jeśli kobieta planuje ciążę*

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

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

#### *Kobiety ciężarne*

Walproinian w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej jest przeciwwskazany w ciąży.

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

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

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

- stosować najniższą skuteczną dawkę, a dawkę dobową walproinianu podzielić na kilka małych dawek przyjmowanych w ciągu całego dnia. Korzystniejsze może być zastosowanie postaci o przedłużonym uwalnianiu, gdyż pozwalają uniknąć wystąpienia wysokich stężeń w osoczu (patrz punkt 4.2).

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

#### *Ryzyko u noworodka*

- Bardzo rzadko zgłaszano przypadki zespołu krwotocznego u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w czasie ciąży. Zespół krwotoczny jest związany z trombocytopenią, hipofibrynogenią i (lub) ze zmniejszeniem wartości innych czynników krzepnięcia. Zgłaszano również afibrynogenię, która może być śmiertelna. Jednak 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 (w szczególności takie jak, 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 przenika do mleka ludzkiego w zakresie od 1 do 10% stężenia w surowicy.

U noworodków/niemowląt karmionych piersią przez leczące się matki wykazano zaburzenia hematologiczne (patrz punkt 4.8).

Należy zdecydować o przerwaniu karmienia piersią lub o przerwaniu/wstrzymaniu leczenia produktem ValproLEK 500, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla pacjentki.

#### Płodność

U kobiet stosujących walproinian zgłaszano brak miesiączki, policystyczne jajniki i podwyższone stężenie testosteronu (patrz punkt 4.8). Przyjmowanie walproinianu może również zaburzać płodność u mężczyzn (patrz punkt 4.8). Zaburzenia płodności w niektórych przypadkach są odwracalne po co najmniej 3 miesiącach od zaprzestania leczenia. Ograniczona liczba opisanych przypadków wskazuje, że znaczące zmniejszenie dawki może pozytywnie wpłynąć na płodność. Jednakże w niektórych innych przypadkach odwracalność niepłodności męskiej była nieznana.

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

ValproLEK 500 wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Ze względu na profil działań niepożądanych (zawroty głowy, senność i somnolencja) należy wziąć pod uwagę możliwość ich wystąpienia podczas uczestniczenia w ruchu drogowym oraz obsługi maszyn.

Sama padaczka jest również powodem do zachowania ostrożności przy wykonywaniu tych czynności, zwłaszcza gdy u pacjenta przez dłuższy czas nie było okresu wolnego od napadów. Leczenie skojarzone, w tym stosowanie benzodiazepin, może zwiększyć niekorzystne działanie walproinianu (patrz punkt 4.5).

### **4.8 Działania niepożądane**

Na początku leczenia często występują zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, ból żołądka, biegunka), ale zazwyczaj ustępują po kilku dniach bez konieczności przerywania leczenia. Objawów tych można na ogół uniknąć, przyjmując ValproLEK 500 podczas lub po posiłku.

Działania niepożądane zostały uszeregowane według częstości, którą określono następująco:

bardzo często ( $\geq 1/10$ )  
często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )  
niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )  
rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )  
bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )  
częstość nieznana (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, małopłytkowość (zależna od dawki i względnie częstsza u kobiet oraz osób w podeszłym wieku)

*Niezbyt często*: leukopenia, pancytopenia

*Rzadko*: niedobór czynnika VIII, niewydolność szpiku, w tym aplazja czystoczerwonokrwinkowa i agranulocytoza, niedokrwistość makrocytowa, makrocytoza

*Częstość nieznana*: limfocytoza, wydłużony czas krwawienia\*

\* na skutek zaburzonej agregacji płytek i (lub) trombocytopatii w wyniku niedoboru czynnika VIII/von Willebranda

#### Zaburzenia układu immunologicznego

*Często*: nadwrażliwość

*Rzadko*: układowy toczень rumieniowaty

#### Zaburzenia endokrynologiczne

*Niezbyt często*: zespół niewłaściwego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH), hiperandrogenizm (hirsutyzm, wirylizm, trądzik, łysienie typu męskiego i (lub) zwiększone stężenie androgenów)

*Rzadko*: niedoczynność tarczycy

#### Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

*Często*: hiponatremia

*Rzadko*: hiperamonemia (patrz punkt 4.4)\*, otyłość

\* Hiperamonemia bez objawów zaburzeń czynności wątroby, dlatego nie jest konieczne przerwanie leczenia. Zgłaszano także hiperamonemię z objawami neurologicznymi. W takim przypadku należy rozważyć dalsze badania.

#### Zaburzenia psychiczne

*Często*: stan splątania, agresja\*, pobudzenie\*, zaburzenia uwagi\*, omamy

*Rzadko*: nieprawidłowe zachowanie\*, nadmierna aktywność psychoruchowa\*, zaburzenia uczenia się\*

\* Zwłaszcza u dzieci

#### Zaburzenia układu nerwowego

*Bardzo często*: drżenie

*Często*: zawroty głowy, zaburzenia pozapiramidowe (mogą być nieodwracalne), drgawki (patrz punkt 4.4), senność, osłupienie\*, zaburzenia pamięci, ból głowy, oczopląs

*Niezbyt często*: letarg\*, śpiączka\*, encefalopatia\*, nasilenie drgawek (patrz punkt 4.4), przemijające objawy parkinsonizmu, ataksja, parestezje

*Rzadko*: przemijające otępienie związane z odwracalną atrofią mózgu, zaburzenia poznawcze

*Częstość nieznana*: apatia (w przypadku skojarzonego leczenia z innymi lekami przeciwpadaczkowymi), uspokojenie, podwójne widzenie

\* Niezbyt często prowadzące do chwilowej śpiączki (encefalopatia). Dotyczy to kilku pojedynczych przypadków lub przypadków związanych ze zwiększeniem częstości napadów drgawkowych



w trakcie leczenia. Objawy ustępowały po przerwaniu leczenia lub po zmniejszeniu dawki. Większość opisywanych przypadków występowała w trakcie leczenia skojarzonego (zwłaszcza z fenobarbitem lub topiramatem) lub po nagłym zwiększeniu dawki produktu.

#### Zaburzenia ucha i błędnika

*Często:* utrata słuchu (przemijająca i trwała)

#### Zaburzenia naczyniowe

*Często:* krwotok

*Niezbyt często:* zapalenie naczyń skórnych

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

*Niezbyt często:* wysięk opłucnowy

#### Zaburzenia żołądka i jelit

*Bardzo często:* nudności\*

*Często:* ból w nadbrzuszu, biegunka, wymioty\*, choroba dziąseł (głównie\* rozrost dziąseł), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

*Niezbyt często:* zapalenie trzustki (czasami zakończone zgonem, patrz punkt 4.4), nadmierne wydzielanie śliny

*Częstość nieznana:* zaburzenia żołądkowo-jelitowe\*, zaparcie, zwiększenie lub zmniejszenie apetytu

\* Zwykle przemijające; występują na początku leczenia.

#### Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

*Często:* uszkodzenie wątroby (patrz punkt 4.4)

*Rzadko:* porfiria

#### Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

*Często:* łysienie, zaburzenia w obrębie paznokci i łożyska paznokci

*Niezbyt często:* obrzęk naczyńioruchowy, wysypka, zaburzenia dotyczące włosów (w tym nieprawidłowa struktura włosów, zmiana ich koloru, nieprawidłowy wzrost włosów)

*Rzadko:* polekowy odczyn z eozynofilią i objawami układowymi (zespół DRESS), rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka

#### Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Istnieją doniesienia o występowaniu zmniejszonej gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozy i złamań u pacjentów długotrwale leczonych walproinianem sodu. Mechanizm wpływu walproinianu sodu na metabolizm kości nie jest znany.

*Rzadko:* rabdomioliza (patrz punkt 4.4)

#### Zaburzenia nerek i dróg moczowych

*Często:* nietrzymanie moczu

*Niezbyt często:* niewydolność nerek

*Rzadko:* nietrzymanie moczu u dzieci, zespół Fanconiego, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek

#### Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

*Często:* bóle miesiączkowe, nieregularne miesiączkowanie

*Niezbyt często:* brak miesiączki

*Rzadko:* niepłodność męczyzn, torbielowatość jajników

*Bardzo rzadko:* ginekomastia

#### Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne

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

#### Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

*Niezbyt często:* obrzęki obwodowe, hipotermia

### Badania diagnostyczne

*Często:* zwiększenie\* lub zmniejszenie masy ciała\*

*Rzadko:* zmniejszenie stężenia czynników krzepnięcia (co najmniej jednego), nieprawidłowe wyniki badań krzepnięcia (takich jak czas protrombinowy [patrz punkt 4.4], wydłużony czas częściowej tromboplastyny, wydłużony czas trombinowy, zwiększona wartość INR [patrz punkt 4.4])

\* Należy uważnie kontrolować zwiększenie masy ciała ze względu na ryzyko zespołu policystycznych jajników (patrz punkt 4.4).

### *Dzieci i młodzież*

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

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa tel.: + 48 22 49 21 301/faks: + 48 22 49 21 309/strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

## **4.9 Przedawkowanie**

### Objawy

Klinicznymi objawami ostrego, znacznego przedawkowania (tzn. stężenie w osoczu 10 do 20 razy większe niż maksymalne stężenia terapeutyczne) są zwykle: śpiączka z osłabieniem napięcia mięśniowego i odruchów, zaburzenia oddechowe, kwasica metaboliczna, niedociśnienie tętnicze oraz zapaść krążeniowa/wstrząs.

Mogą jednak występować różne objawy, np. opisywano występowanie napadów drgawkowych w przypadku bardzo dużych stężeń leku w osoczu. W niektórych przypadkach znaczne przedawkowanie może prowadzić do zgonu.

Sód zawarty w produkcie leczniczym może w przypadku przedawkowania być przyczyną hipernatremii.

Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci duże stężenia w surowicy powodowały zaburzenia neurologiczne, takie jak zwiększona skłonność do napadów drgawkowych i zaburzenia zachowania.

### Leczenie

Leczenie zatrucia polega na zastosowaniu ogólnej terapii podtrzymującej. Należy zapewnić odpowiednią diurezę. Ponieważ wchłanianie po przedawkowaniu jest na ogół wolniejsze, korzystne może być płukanie żołądka, nawet po upływie dłuższego czasu od przyjęcia leku (6 do 12 godzin). Należy zwrócić uwagę na zapobieganie zachłyśnięciu; w niektórych przypadkach konieczna może być intubacja i oczyszczenie dróg oddechowych przez odsysanie wydzieliny z oskrzeli.

W ciężkich przypadkach można zastosować hemodializę lub hemoperfuzję.

W niektórych przypadkach z powodzeniem stosowano nalokson.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe.

Kod ATC: N03AG01

Kwas walproinowy, tak jak jego sól, walproinian sodu, jest lekiem przeciwpadaczkowym.

Mechanizm działania nie został dotychczas w pełni poznany.

Na podstawie badań na zwierzętach uważa się powszechnie, że działanie leku może być częściowo związane ze zwiększeniem stężenia neuroprzekaźnika GABA (kwasu gamma-aminomasłowego) w mózgu i mózdzku na skutek zahamowania jego metabolizmu. Możliwy jest również wpływ na receptor GABA.

Działanie terapeutyczne pojawia się po upływie od kilku dni do ponad tygodnia od rozpoczęcia leczenia.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wehłanianie

Kwas walproinowy dobrze wchłania się z jelita. Biodostępność po podaniu doustnym wynosi prawie 100%. Maksymalne stężenie we krwi po podaniu doustnym uzyskuje się po 12 godzinach (zakres od 3 do 24 godzin). Po podaniu doustnym stężenie w osoczu osiąga stan stacjonarny w ciągu 3 do 4 dni. Okres półtrwania w osoczu u dorosłych wynosi 10 do 15 godzin i jest znacznie krótszy u dzieci (6 do 10 godzin).

### Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi 80-95%. Gdy stężenia w osoczu są większe niż 100 mg/L, zwiększa się stężenie frakcji wolnej. Stężenia w osoczu dla określonej dawki wykazują dużą zmienność międzyosobniczą. Również znaczne są dobowe wahania wewnątrzosobnicze. Objętość dystrybucji ogranicza się do krwi, z szybką wymianą pozakomórkową.

Stężenie kwasu walproinowego w płynie mózgowo-rdzeniowym jest praktycznie takie samo, jak stężenie frakcji wolnej w osoczu.

Przenikanie przez łożysko (patrz punkt 4.6).

Walproinian przenika przez barierę łożyska u zwierząt i u ludzi.

- Zakres przenikania walproinianu przez łożysko u zwierząt i u ludzi jest podobny.
- W odniesieniu do ludzi, w kilku publikacjach oceniano stężenie walproinianu we krwi pępowinowej noworodków w chwili urodzenia. Stężenie walproinianu w surowicy krwi pępowinowej, odzwierciedlające stężenie leku u płodu, było zbliżone lub niewiele większe od stężenia u matki.

Bardzo niewielkie ilości przenikają do mleka ludzkiego (1-10% całkowitego stężenia w osoczu).

### Metabolizm

Główną drogą eliminacji walproinianu jest metabolizm (mniej niż 5% wydalone jest w postaci niezmiennionej), głównie proces sprzęgania z kwasem glukuronowym (około 50%) i w proces beta-oksydacji (30-40%). W około 10% przekształcany jest do różnych pochodnych przez utlenienie z udziałem izoenzymów CYP2C9, CYP2C19 i CYP3A4 układu cytochromu P450.

Głównym procesem metabolicznym, któremu podlega walproinian, jest glukuronidacja (około 50%), przede wszystkim z udziałem UGT1A6, UGT1A9 i UGT2B7.

Walproinian jest substratem szeregu transferaz urydylofosforoglukuronowych (UDPGT), w tym UGT1A3 i UGT2B7. Walproinian jest inhibitorem enzymów wątrobowych, takich jak CYP2C9 i, w mniejszym stopniu, CYP2C19, CYP3A4 (słaby inhibitor), hydrolazy epoksydowej i różnych izoenzymów UGT.

Kwas walproinowy może w stopniu umiarkowanym pobudzać aktywność P-gp.

### Wydalenie

Metabolity kwasu walproinowego powstałe w procesie glukuronidacji i beta-transformacji są wydalane głównie w moczu.

### Szczególne grupy pacjentów

#### *Dzieci i młodzież*

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

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku po podaniu zarówno dawki pojedynczej, jak i dawek wielokrotnych stężenie wolnej frakcji kwasu walproinowego jest większe, a jej klirens mniejszy niż u młodych dorosłych. Różnica w całkowitym stężeniu kwasu walproinowego była mniejsza.

Porównywano farmakokinetykę kwasu walproinowego u zdrowych osób w podeszłym wieku (68-89 lat) i młodych dorosłych (24-26 lat) po podaniu pojedynczej dawki doustnej 800 mg. Wolna frakcja kwasu walproinowego była znacząco większa u osób w podeszłym wieku niż u osób młodych:  $9,5 \pm 0,6\%$  versus  $6,6 \pm 0,5\%$ . Klirens wolnego kwasu walproinowego zmniejszył się ze 127,0 do 77,7  $\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ . Wydaje się, że okres półtrwania i objętość dystrybucji są nieznacznie większe u osób w podeszłym wieku, ale różnica nie była istotna statystycznie. Również klirens nie różnił się znacząco. Farmakokinetyka walproinianu w stanie stacjonarnym (250 mg dwa razy na dobę) była porównywalna.

Badanie farmakokinetyki kwasu walproinowego w szerokim zakresie dawek (500, 1000 i 1500 mg na dobę) u 6 zdrowych osób w podeszłym wieku (65-76 lat) wykazało, że 3 frakcje (10,0%, 13,0%, 17,4%) oraz klirens całkowity (4,8, 6,0, 6,7  $\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) zwiększały się wraz z większą dawką i całkowitym stężeniem leku w surowicy.

Klirens wolnego kwasu walproinowego zmniejszał się (odpowiednio 49,4, 45,8, 39,4  $\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ).

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

U pacjentów z niewydolnością nerek farmakokinetyka kwasu walproinowego może być zmieniona ze względu na zmniejszone wiązanie z białkami, powodujące zwiększenie stężenia wolnej frakcji leku.

#### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

U pacjentów z marskością wątroby oraz u pacjentów odzyskujących zdrowie po ostrym zapaleniu wątroby okresy półtrwania w fazie eliminacji były znacznie wydłużone w porównaniu z pacjentami grupy kontrolnej, co wskazuje na zmniejszony klirens u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

### Szczególne właściwości produktu ValproLEK 500

W porównaniu z walproinianem sodu w postaci opornej na działanie soku żołądkowego, produkt o przedłużonym uwalnianiu w tej samej dawce ma następujące właściwości:

- brak opóźnienia w działaniu po podaniu leku;
- opóźnione wchłanianie;
- porównywalna biodostępność;
- mniejsze maksymalne stężenie całkowite oraz stężenie frakcji wolnej w osoczu ( $C_{\text{max}}$  mniejsze o około 25%, ale stosunkowo trwale utrzymujące się plateau w ciągu 4 do 14 godzin po podaniu).  
W wyniku spłaszczenia stężeń maksymalnych, stężenia kwasu walproinowego są bardziej wyrównane i wykazują bardziej jednolity rozkład w ciągu doby;
- bardziej liniowa zależność między dawkami i stężeniami w osoczu (całkowitymi i frakcji wolnej).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach na zwierzętach wykazano teratogenne własności kwasu walproinowego. Badania na zwierzętach wykazały, że ekspozycja na walproinian w życiu płodowym powoduje morfologiczne i funkcjonalne zmiany w układzie słuchowym u szczurów i myszy.

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

**Szkodliwy wpływ na rozrodczość**

Walproinian miał działanie teratogenne (wady rozwojowe wielu narządów) u myszy, szczurów i królików.

Po narażeniu w życiu płodowym, u myszy i szczurów odnotowano przypadki zaburzeń zachowania u potomstwa w pierwszym pokoleniu. Pewne zmiany behawioralne zaobserwowano również w drugim pokoleniu oraz mniej wyraźne w trzecim pokoleniu u myszy, po ostrym narażeniu pierwszego pokolenia na teratogenne dawki walproinianu w życiu płodowym. Mechanizmy leżące u podstaw tych zjawisk i znaczenie kliniczne tych wyników badań nie są znane.

W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u dorosłych szczurów i psów po podaniu doustnym dawek wynoszących odpowiednio 1250 mg/kg mc./dobę i 150 mg/kg mc./dobę notowano zwyrodnienia lub zanik jąder lub nieprawidłowości w spermatogenezie oraz zmniejszenie masy jąder.

U młodych szczurów obserwowano zmniejszenie masy jąder jedynie po dawkach przekraczających maksymalną tolerowaną dawkę (od 240 mg/kg mc./dobę dootrzewnowo lub dożylnie) i bez związanych z tym zmian histopatologicznych. Po podaniu w dawkach tolerowanych (do 90 mg/kg mc./dobę) nie stwierdzono wpływu na narządy rozrodcze samców. Na podstawie tych danych młode zwierzęta nie zostały uznane za bardziej podatne na zmiany w jądrach niż osobniki dorosłe. Znaczenie wyników badań dotyczących jąder w populacji dzieci i młodzieży jest nieznane.

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Krzemionka koloidalna bezwodna

Krzemionka koloidalna uwodniona

Etyloceluloza

Hypromeloza

Sacharyna sodowa (E 954)

Makrogol 6000

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%

Talk

Tytanu dwutlenek (E171)

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

## **6.3 Okres ważności**

3 lata

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

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu są pakowane w blistry z folii Aluminium/Aluminium w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 20, 30, 50, 60, 90, 100 i 200 tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

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

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 12376

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 8.09.2006 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 11.03.2011 r.

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

**26.12.2023 r.**