

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Absenor, 300 mg: Jedna tabletki o przedłużonym uwalnianiu zawiera 300 mg sodu walproinianu (*Natrii valproas*).

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

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

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

Jedna tabletki produktu leczniczego Absenor 500 mg o przedłużonym uwalnianiu zawiera 69 mg sodu i 2,9 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu.

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

Absenor, 500 mg: biała lub prawie biała, o kształcie kapsułki, powlekana tabletki o przedłużonym uwalnianiu, o wymiarach 9,8 x 20,7 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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.

Uwaga

U małych dzieci leczenie walproinianem może być terapią pierwszego wyboru jedynie w wyjątkowych przypadkach. Absenor należy stosować wyłącznie z zachowaniem szczególnej ostrożności po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka, i, jeśli to możliwe, w monoterapii.

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 ściślejszej 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

Leczenie walproinianem musi być wprowadzone i nadzorowane przez lekarza specjalizującego się w leczeniu padaczki lub choroby afektywnej dwubiegunowej. Walproinianu nie należy stosować u dzieci płci żeńskiej i kobiet w wieku rozrodczym, chyba że inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane..

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

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

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 lub w hipoproteinemii

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub z hipoproteinemią 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 dobową 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

Produkt leczniczy Absenor jest przeciwwskazany w następujących przypadkach:

- Nadwrażliwość na substancję czynną, orzeszki ziemne lub soję, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Choroba wątroby w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym, jak również w przypadku widocznej ciężkiej niewydolności wątroby lub trzustki.
- Zaburzenia czynności wątroby u rodzeństwa zakończone zgonem podczas leczenia kwasem walproinowym.
- Porfirie wątrobowe.
- Zaburzenia krzepności krwi.
- Zaburzenia mitochondrialne wywołane mutacjami genu jądrowego kodującego enzym mitochondrialny – polimerazę γ (POLG), np. zespół Alpersa-Huttenlochera, oraz u dzieci w wieku poniżej dwóch lat z podejrzeniem zaburzeń związanych z POLG (patrz punkt 4.4).
- Rozpoznane zaburzenia cyklu mocznikowego (patrz punkt 4.4).

Leczenie padaczki

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

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej

- w ciąży (patrz punkty 4.4 oraz 4.6).
- u kobiet w wieku rozrodczym, chyba że spełnione są warunki programu zapobiegania ciąży (patrz punkty 4.4 oraz 4.6).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Program zapobiegania ciąży

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

Produkt leczniczy Absenor jest przeciwwskazany w następujących sytuacjach:

Leczenie padaczki

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

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej

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

Warunki programu zapobiegania ciąży:

Lekarz przepisujący musi zapewnić, że

- w każdym przypadku oceniono indywidualne okoliczności, przedyskutowano je z pacjentką, aby zagwarantować jej zaangażowanie, omówiono możliwości terapeutyczne i upewniono się, że pacjentka rozumiała ryzyko oraz poznała środki potrzebne do minimalizacji tego ryzyka;
- u każdej pacjentki oceniono możliwość zajścia w ciążę;
- pacjentka rozumiała i potwierdziła znajomość ryzyka wrodzonych wad rozwojowych oraz zaburzeń neurorozwojowych, w tym skalę tych zagrożeń u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym;
- pacjentka rozumie potrzebę przeprowadzenia testów ciążowych przed rozpoczęciem leczenia oraz, jeśli istnieje taka potrzeba, również podczas leczenia;
- pacjentka została poinstruowana odnośnie antykoncepcji, a także jest w stanie przestrzegać stosowania skutecznej antykoncepcji (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 zrozumiała zagrożenia oraz poznała niezbędne środki ostrożności związane ze stosowaniem walproinianu (formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się

z ryzykiem).

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

Dzieci i młodzież płci żeńskiej

- Lekarze przepisujący muszą zapewnić, aby rodzice/ opiekunowie dziewczynek zrozumieli potrzebę kontaktu ze specjalistą, gdy u dziewczynki stosującej walproinian wystąpi menstruacja.
- Lekarz przepisujący musi zapewnić, aby rodzice/ opiekunowie dziewczynek, u których wystąpiła menstruacja, uzyskali wyczerpujące informacje o ryzyku wrodzonych wad rozwojowych oraz zaburzeniach neurorozwojowych, w tym o skali tych zagrożeń u dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym.
- U pacjentek, u których wystąpiła menstruacja, lekarz przepisujący musi ponownie corocznie oceniać potrzebę terapii walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Jeśli walproinian jest jedyną odpowiednią terapią, należy omówić potrzebę stosowania skutecznej antykoncepcji oraz wszystkie inne warunki programu zapobiegania ciąży. Specjalista powinien dołożyć wszelkich starań, aby u dziewczynek przed osiągnięciem dojrzałości zamienić leczenie na alternatywne.

Test ciążowy

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

Zapobieganie ciąży

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

Coroczne kontrole leczenia wykonywane przez specjalistę

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

Planowanie ciąży

W przypadku wskazania: padaczka, jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, specjalista doświadczony w leczeniu padaczki, musi ponownie ocenić leczenie walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Należy dołożyć wszelkich starań, aby zamienić leczenie na inne odpowiednie leczenie przed poczęciem i przed przerwaniem antykoncepcji (patrz punkt 4.6). Jeśli zmiana leczenia nie jest możliwa, kobieta powinna otrzymać dalsze porady dotyczące ryzyka stosowania walproinianu

dla nienarodzonego dziecka, aby wspierać ją w świadomym podejmowaniu decyzji dotyczących planowania rodziny.

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

W razie ciąży

Jeśli kobieta stosująca walproinian zajdzie w ciążę, musi natychmiast udać się do specjalisty, aby ponownie ocenić leczenie walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości. Pacjentki w ciąży narażone na walproinian, oraz ich partnerzy powinni zostać skierowani do specjalisty mającego doświadczenie w teratologii po ocenę i poradę dotyczącą narażonej ciąży (patrz punkt 4.6).

Farmaceuta musi upewnić się, że:

- przy każdym wydaniu walproinianu pacjentka otrzymuje kartę pacjentki, której zawartość rozumie;
- pacjentki zostały pouczone o nieprzerywaniu leczenia walproinianem oraz o niezwłocznym kontakcie z lekarzem w razie planowanej lub podejrzewaną ciążą.

Materiały edukacyjne

Aby pomóc pracownikom służby zdrowia i pacjentkom w unikaniu narażenia na walproinian podczas ciąży, Podmiot Odpowiedzialny dostarczył materiały edukacyjne podkreślające ostrzeżenia i dostarczające wskazówki dotyczące stosowania walproinianu u kobiet w wieku rozrodczym oraz szczegóły programu zapobiegania ciąży. Wszystkim kobietom w wieku rozrodczym stosującym walproinian należy zapewnić poradnik dla pacjentki oraz kartę pacjentki.

Formularz corocznego potwierdzenia o zapoznaniu się z ryzykiem należy wypełnić w momencie rozpoczęcia leczenia oraz podczas każdej corocznej kontroli leczenia walproinianem przez specjalistę.

Uszkodzenie wątroby i (lub) trzustki

Niezbyt często stwierdzano ciężkie uszkodzenie wątroby, rzadko uszkodzenie trzustki. Najczęściej dotyczyło to niemowląt i dzieci w wieku poniżej 3 lat z ciężkimi napadami padaczkowymi. Ryzyko uszkodzenia wątroby lub trzustki zwiększa się, zwłaszcza w przypadku wielolekowej terapii przeciwpadaczkowej oraz u osób z uszkodzeniem mózgu, upośledzeniem umysłowym i (lub) wrodzoną chorobą metaboliczną lub zwyrodnieniową. U tych pacjentów kwas walproinowy należy stosować w monoterapii ze szczególną ostrożnością.

W większości przypadków uszkodzenie wątroby występuje w pierwszych 6 miesiącach leczenia, najczęściej pomiędzy tygodniem 2 i 12. U dzieci w wieku powyżej 3 lat, a zwłaszcza powyżej 10 lat, częstość występowania choroby znacznie się zmniejsza.

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

Objawy uszkodzenia wątroby i (lub) trzustki

Poważne lub śmiertelne uszkodzenia wątroby i (lub) trzustki mogą poprzedzać nieswoiste objawy, które zwykle występują nagle, takie jak nawrót lub zwiększona częstość lub nasilenie napadów padaczkowych, zaburzenia świadomości z dezorientacją, niepokój, zaburzenia ruchowe, niepokój fizyczny i osłabienie, utrata apetytu, awersja do zwykłych pokarmów, niechęć do kwasu walproinowego, nudności, wymioty, dolegliwości w górnej części przewodu pokarmowego, ospałość, senność, zwłaszcza w związku z uszkodzeniem wątroby, wyraźnie częstsze występowanie krwiaków,

krwotoków z nosa oraz miejscowych lub uogólnionych obrzęków. Pacjentów, zwłaszcza niemowlęta i małe dzieci, należy ściśle monitorować pod kątem tych objawów.

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

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

Metody wczesnego wykrywania uszkodzenia wątroby i (lub) uszkodzenia trzustki

Przed rozpoczęciem leczenia należy zebrać szczegółowy wywiad lekarski ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń metabolicznych, hepatopatii, chorób trzustki oraz zaburzeń krzepliwości krwi u pacjenta i w jego rodzinie, a także przeprowadzić badania kliniczne i biochemiczne badania laboratoryjne (np. czas kefalinowy (PTT), fibrynogen, czynniki krzepnięcia krwi, INR, białko całkowite, morfologia krwi, w tym liczba trombocytów, stężenie bilirubiny, aktywność AspAT, ALAT, GGTP, lipazy, alfa-amylazy oraz stężenie glukoza we krwi).

Cztery tygodnie po rozpoczęciu leczenia należy przeprowadzić kontrolne biochemiczne badania laboratoryjne w celu określenia parametrów krzepliwości, takich jak INR i PTT, a także aktywności AspAT, ALAT, stężenia bilirubiny i aktywności amylazy.

U dzieci bez objawów klinicznych, podczas co drugiego badania lekarskiego oprócz badania czynników krzepliwości należy również zbadać morfologię krwi w tym liczbę trombocytów, aktywność AspAT i ALAT.

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

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

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

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

Należy rozważyć natychmiastowe przerwanie leczenia w przypadkach:

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

Myśli i zachowania samobójcze

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

W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

Karbapenemy

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

Podczas leczenia walproinianem należy unikać spożywania alkoholu.

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

Zaburzenia metaboliczne, zwłaszcza enzymopatie wrodzone

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

Jeśli podejrzewa się obecność zaburzeń enzymatycznych cyklu mocznikowego, należy jeszcze przed rozpoczęciem terapii kwasem walproinowym starannie wyjaśnić możliwość zaburzeń metabolicznych, aby uniknąć wystąpienia hiperamonemii (patrz punkty 4.3 i 4.8).

Pacjenci z rozpoznaniem lub podejrzeniem choroby mitochondrialnej

Walproinian może wywoływać lub nasilać objawy kliniczne chorób mitochondrialnych wywoływanych mutacjami mitochondrialnego DNA, a także genu jądrowego kodującego POLG. W szczególności częściej zgłaszano wywołane stosowaniem walproinianu - ostrą niewydolność wątroby i zgony związane z zaburzeniami czynności wątroby - u pacjentów z dziedzicznym zespołem neurometabolicznym wywołanym mutacjami genu kodującego mitochondrialną polimerazę 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).

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

Nasilone konwulsje

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, u niektórych pacjentów, zamiast poprawy, może dojść do odwracalnego zwiększenia częstości i nasilenia drgawek (w tym stanu epileptycznego) lub pojawienia się nowych rodzajów drgawek podczas stosowania walproinianu.

W razie nasilonych drgawek, należy zalecić pacjentom natychmiastowe poinformowanie swojego lekarza.

Uszkodzenie szpiku kostnego

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

Reakcje odpornościowe

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

Niewydolność nerek i hipoproteinemia

U pacjentów z niewydolnością nerek i hipoproteinemią należy monitorować poziom wzrostu stężenia wolnego kwasu walproinowego w surowicy i odpowiednio zmniejszyć dawkę (patrz także punkt 4.2). Ponieważ samo tylko monitorowanie stężenia w osoczu może być mylące, należy dostosować dawkę zgodnie z obrazem klinicznym pacjenta.

Replikacja wirusa HIV

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

Hormon tarczycy

W zależności od stężenia walproinianu w osoczu może on wypierać hormony tarczycy z połączeń z białkami i zwiększać metabolizm tych hormonów, co może z kolei prowadzić do błędnego rozpoznania niedoczynności tarczycy.

Badania

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

Należy zbadać stan układu krzepnięcia (w tym morfologię krwi z liczbą trombocytów, czas krwawienia i parametry krzepnięcia) przed przeprowadzeniem zabiegu chirurgicznego oraz w razie obrażeń lub spontanicznego krwawienia.

Jeśli równocześnie pacjent przyjmuje leki będące antagonistami witaminy K, zaleca się ściśle monitorowanie wartości INR.

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

Dalsze informacje

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

Stosowanie u dzieci

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

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

Absenor zawiera sód i lecytynę sojową

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.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ innych produktów leczniczych na kwas walproinowy

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

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

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

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

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

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

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

Produkty lecznicze silnie wiążące się z białkami osocza, takie jak **kwas acetylosalicylowy**, mogą w sposób kompetytywny usuwać kwas walproinowy z miejsc wiązania i zwiększać stężenie wolnego kwasu walproinowego w surowicy.

U niemowląt i dzieci podczas leczenia chorób przebiegających z gorączką oraz u młodzieży nie należy jednocześnie stosować produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy oraz kwasu acetylosalicylowego. Takie połączenie dopuszcza się wyłącznie na specjalne zalecenie lekarza.

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

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

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

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

Etosuksymid może powodować umiarkowane zmniejszenie stężenia walproinianu sodu w surowicy.

Wpływ kwasu walproinowego na inne produkty lecznicze

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Walproinian wypiera **diazepam** z miejsca wiązania albumin osocza i hamuje jego metabolizm u zdrowych osób. W leczeniu skojarzonym stężenie niezwiązanego diazepamu może się zwiększyć, a wielkość klirensu i dystrybucji wolnej frakcji diazepamu w osoczu (około 25%; 20%) może się zmniejszyć. Jednak czas półtrwania pozostaje niezmienny.

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

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

Kwas walproinowy może zmniejszać stężenie **olanzapiny** w osoczu. Jednoczesne stosowanie walproinianu z olanzapiną może również zwiększyć ryzyko wystąpienia neutropenii.

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

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

Walproinian sodu hamuje metabolizm i zwiększa stężenie **amitryptyliny i nortryptyliny** w surowicy. Walproinian sodu hamuje metabolizm **nimodypiny**, co może powodować niedociśnienie.

Dalsze interakcje

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

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

Ryzyko wystąpienia neutropenii/leukopenii może wzrastać przy jednoczesnym stosowaniu kwasu walproinowego i **kwetiapiny**.

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

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

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

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Teratogenność i wpływ na rozwój

Ryzyko narażenia ciąży związane z walproinianem

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

Wady wrodzone

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

Dostępne dane wskazują na zwiększoną częstość występowania łagodnych i ciężkich wad rozwojowych. Do najczęstszych ich rodzajów należą wady cewy nerwowej, dysmorfizm twarzy, rozszczep wargi i podniebienia, 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 ciążyowy 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 przypadku wskazania: padaczka, jeśli kobieta planuje ciążę, specjalista doświadczony w leczeniu padaczki musi ponownie ocenić leczenie walproinianem oraz rozważyć alternatywne możliwości leczenia. Należy dołożyć wszelkich starań, aby przed poczęciem oraz przed przerwaniem antykoncepcji zamienić leczenie na inne odpowiednie (patrz punkt 4.4). Jeśli zmiana leczenia nie jest możliwa, kobieta powinna otrzymać dalsze porady dotyczące ryzyka stosowania waproinianu dla nienarodzonego dziecka, aby wspierać ją w świadomym podejmowaniu decyzji dotyczących planowania rodziny.

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

Kobiety ciężarne

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

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

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

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

Wszystkie pacjentki w ciąży stosujące walproinian oraz ich partnerzy powinni zostać skierowani do specjalisty mającego doświadczenie w teratologii, aby ocenić i uzyskać poradę dotyczącą narażonej ciąży. Należy wdrożyć specjalistyczny monitoring prenatalny, w celu wykrycia ewentualnego wystąpienia wad cewy nerwowej lub innych wad. Suplementacja kwasem foliowym przed ciążą może zmniejszyć ryzyko wad cewy nerwowej, które mogą wystąpić w każdej ciąży. Jednakże dostępne dowody nie wskazują, by zapobiegało to wadom wrodzonym płodu lub wadom rozwojowym związanym z ekspozycją na walproinian.

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

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 spadkiem innych czynników krzepnięcia. Zgłaszano również afibrynogenię, która może być śmiertelna. Jednakże, zespół ten trzeba odróżnić od zmniejszenia czynników witaminy K indukowanego fenobarbitalem oraz induktorami enzymatycznymi. Z tych względów należy oznaczyć u noworodków liczbę płytek krwi, stężenie fibrynogenu w osoczu, wykonać testy krzepnięcia i oznaczyć czynniki krzepnięcia krwi.
- Zgłaszano przypadki hipoglikemii u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w trzecim trymestrze ciąży.
- Zgłaszano przypadki niedoczynności tarczycy u noworodków, których matki przyjmowały walproinian w czasie ciąży.
- Objawy odstawienia (takie jak, w szczególności, pobudzenie, drażliwość, nadpobudliwość, drżenie, 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 leczące się matki wykazano zaburzenia hematologiczne (patrz punkt 4.8).

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

Płodność

U kobiet stosujących walproinian zgłaszano brak miesiączki, policystyczne jajniki i podwyższony poziom testosteronu (patrz punkt 4.8). Przyjmowanie walproinianu może również zaburzać płodność u mężczyzn (patrz punkt 4.8). Opisy przypadków wskazują, że zaburzenia płodności są przemijające po zaprzestaniu leczenia.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych została określona w następujący sposób:
bardzo często ($\geq 1/10$),
często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$),
niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$),
częstość nieznaną (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 czerwono krwinkowa, agranulocytoza, niedokrwistość makrocytarna, 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 przypadki odosobnionej umiarkowanej hiperamonemii bez zmiany parametrów czynnościowych wątroby. Zgłaszano również przypadki związane z objawami neurologicznymi. W takich przypadkach należy wykonać dalsze badania diagnostyczne.

Często: przyrost masy ciała (czynnik ryzyka policystycznych jajników – choroby wymagającej ścisłej obserwacji, patrz punkt 4.4) lub utrata masy ciała, zwiększony apetyt lub spadek apetytu, hiponatremia.

Rzadko: otyłość.

Zaburzenia psychiczne

Często: splątanie, omamy, agresja*, pobudzenie*, zaburzenia koncentracji*.

Niezbyt często: drażliwość, nadaktywność.

Rzadko: nietypowe zachowanie*, nadaktywność psychoruchowa*, zaburzenia uczenia się*.

*Te działania niepożądane były głównie obserwowane u dzieci.

Zaburzenia układu nerwowego

Bardzo często: drżenia.

Często: zaburzenia pozapiramidowe (częściowo odwracalne), stupor*, senność, parestezje, drgawki*, zaburzenia pamięci, bóle głowy, oczopląs i zawroty głowy.

Niezbyt często: śpiączka*, encefalopatia, letarg* (patrz poniżej), przemijający parkinsonizm, spastyczność i ataksja, nasilone drgawki (patrz punkt 4.4).

Encefalopatię niezbyt często obserwowano krótko po zastosowaniu produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy. Patogeneza jest niejasna, jednakże encefalopatia ustępuje po odstawieniu kwasu walproinowego. W niektórych przypadkach opisywano zwiększone stężenia amoniaku, a także zwiększone stężenia fenobarbitalu w przypadku leczenia skojarzonego z 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 większych dawek lub leczenia skojarzonego z innymi lekami przeciwpadaczkowymi. Patogeneza tych zjawisk nie została jednak wyjaśniona.

Częstość nieznaną: 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: szumy 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 dziąseł (głównie przerost dziąseł), zapalenie jamy ustnej, biegunka, zwłaszcza na początku leczenia, dyskomfort w nadbrzuszu ustępujący zwykle w ciągu kilku dni mimo dalszego leczenia.

Niezbyt często: uszkodzenie trzustki, czasem prowadzące do zgonu (patrz punkt 4.4), nadmierne ślinienie się (szczególnie na początku leczenia).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: nadwrażliwość, przejściowa i (lub) zależna od dawki utrata włosów, zaburzenia paznokci i łożyska paznokci.

Niezbyt często: obrzęk naczynioruchowy, wysypka, zmiany w owłosieniu (np. zmiany struktury włosa, zmiany koloru włosa, nieprawidłowy wzrost włosów).

Rzadko: toksyczna nekroliza naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, rumień wielopostaciowy, 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, rhabdomyoliza (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Niezbyt często: niewydolność nerek.

Rzadko: nietrzymanie moczu, kanalikowo-śródmiąższowe 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 innymi niż ciężkie.

Badania diagnostyczne

Rzadko: kwas walproinowy może obniżać stężenie co najmniej jednego czynnika krzepnięcia i hamować drugą fazę agregacji płytek krwi, wydłużając czas krwawienia. Może to zmieniać wyniki badań krzepliwości krwi (np. wydłużenie czasu protrombinowego, czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, czasu trombinowego lub INR, patrz punkty 4.4 i 4.6). Może wystąpić niedobór biotyny/biotynidazy.

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

W przypadkach prób samobójczych należy zawsze uwzględnić możliwość zatrucia po przyjęciu kilku leków.

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

Objawy zatrucia

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

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

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

Leczenie przedawkowania

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

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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 sprzężanie z kwasem glukuronowym. Pozostała część leku jest w dużym stopniu metabolizowana w procesach β (beta), ω (omega) i $\omega-1$ (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

Przewlekła toksyczność

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

Potencjał mutageny i rakotwórczy

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

Toksyczny wpływ na reprodukcję

Działania teratogenne wykazano u myszy, szczurów i królików.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Kopowidon

Hypromeloza

Krzemionka koloidalna, bezwodna

Magnezu stearynian

Otoczka:

Alkohol poliwinylowy

Tytanu dwutlenek (E 171)

Talk

Lecytyna sojowa (E 322)

Guma ksantan.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

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

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą, w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Wielkość opakowania 100 tabletek.

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

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finlandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 12748 – 300 mg Absenor

Pozwolenie nr: 12747 – 500 mg Absenor

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 02 kwietnia 2007

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12 czerwca 2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.07.2018