

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Depakine 57,64 mg/ml sirop

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

100 ml sirop conțin valproat de sodiu 5764 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: 100 ml sirop conțin: para-hidroxibenzoat de metil (E218) 0,1 g, para-hidroxibenzoat de propil (E216) 0,02 g, sucroză (zahăr) soluție 67%: 60 g, sorbitol soluție 70% (E420): 15 g, și etanol (din aroma artificială de cireșe).

Sorbitol (E420): 105 mg în fiecare mililitru sirop (vezi pct. 4.4).

Etanol: 0,00027 mg în fiecare mililitru de sirop (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Sirop

Sirop limpede, de culoare slab galbuie

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Tratamentul epilepsiei, în monoterapie sau în asociere cu alt tratament antiepileptic:

- convulsii generalizate clonice, tonice, tonico-clonice, absențe, convulsii mioclonice, atonice și sindrom Lennox-Gastaut;
- convulsii parțiale cu sau fără generalizare secundară.

4.2 Doze și mod de administrare

Doza zilnică medie:

- sugari și copii cu vîrstă sub 6 ani: doza recomandată este de 30 mg valproat de sodiu/kg/zi (se recomandă utilizarea formelor farmaceutice Depakine sirop, soluție orală sau granule cu eliberare prelungită);
- copii cu vîrstă de minim 6 ani: doza recomandată este de 30 mg valproat de sodiu/kg/zi;
- adolescenți și adulți: doza recomandată este de 20-30 mg valproat de sodiu/kg (se recomandă utilizarea formelor farmaceutice Depakine comprimate, Depakine Chrono comprimate cu eliberare prelungită sau granule cu eliberare prelungită).

Concentrația de medicament prescrisă se va exprima în miligrame.

Începerea tratamentului cu Depakine sirop

La pacienții care au utilizat în prealabil alte medicamente antiepileptice, introducerea valproatului de sodiu trebuie să se facă progresiv, astfel încât doza optimă să fie atinsă în aproximativ două săptămâni. Ulterior, doza medicamentului administrat anterior se poate micșora treptat, în funcție de controlul obținut asupra afecțiunii.

La pacienții care nu au utilizat alte medicamente antiepileptice, este preferabil ca tratamentul să se înceapă cu o doză mică, iar creșterea să se facă treptat, la intervale de 2-3 zile, astfel încât doza optimă să fie atinsă în aproximativ o săptămână.

Atunci când este necesar, asocierea altor medicamente antiepileptice trebuie să se facă progresiv (vezi pct. 4.5).

Copii și adolescenți:

Dintre formele farmaceutice cu administrare orală, pentru administrare la copii cu vîrstă sub 11 ani este mai adecvată forma de sirop.

Copii de sex feminin, adolescente și femei cu potențial fertil

Administrarea Depakine trebuie inițiată și supravegheată de către un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei. Valproatul nu trebuie utilizat la copii de sex feminin, adolescente și la femei cu potențial fertil, cu excepția cazului în care alte tratamente nu sunt eficace sau nu sunt tolerate.

Valproat este prescris și eliberat din farmacie conform cu Programul de Prevenire a Sarcinii pentru valproat (pct. 4.3 și 4.4).

Beneficiul și riscul trebuie atent reevaluate cu ocazia revizuirilor periodice ale tratamentului.

Este de preferat ca valproatul să fie prescris în monoterapie și în doza minimă eficace, iar, dacă este posibil, într-o formă farmaceutică cu eliberare prelungită. Doza zilnică trebuie administrată divizat, în cel puțin două prize (vezi pct. 4.6).

Pacienti de sex masculin

Se recomandă ca administrarea Depakine să fie inițiată și supravegheată de către un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei (vezi pct. 4.4 și 4.6).

La pacienții cu insuficiență renală

Poate fi necesară scăderea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau creșterea dozei la pacienții cărora li se efectuează hemodializă. Valproatul de sodiu este dializabil (vezi pct. 4.9). Doza trebuie modificată în funcție de monitorizarea clinică a pacientului (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Administrare orală.

Siropul se administrează numai cu seringă pentru administrare orală sau cu linguriță dozatoare, disponibile în cutie.

Doza zilnică trebuie administrată de preferință în timpul meselor:

- divizată în 2 prize la pacienții cu vîrstă sub un an;

- divizată în 3 prize la pacienții cu vârstă peste un an.

4.3 Contraindicații

Depakine este contraindicat în următoarele situații:

- în sarcină, doar dacă nu există o alternativă adekvată de tratament (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- la femeile cu potențial fertil, dacă nu sunt respectate condițiile Programului de Prevenire a Sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipientii enumerați la pct. 6.1.
- hepatită acută sau cronică
- pacienți cu antecedente personale sau heredocolaterale de hepatită severă, în special de hepatită de etiologie medicamentoasă
- porfirie hepatică
- pacienți diagnosticați cu tulburări mitocondriale cauzate de mutații la nivelul genei nucleare care codifică enzima mitocondrială polimerază γ (POLG), de exemplu pacienți cu sindrom Alpers-Huttenlocher, precum și la copiii cu vârstă sub doi ani suspectați a avea o tulburare asociată POLG (vezi pct. 4.4)
- pacienți diagnosticați cu tulburări ale ciclului ureei (vezi pct. 4.4).
- pacienți cu deficiență sistemică primară necorectată de carnitină (vezi pct. 4.4 Pacienții cu risc de hipocarnitinemie).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Atenționări

Programul de Prevenire a Sarcinii

Medicamentul valproat are un potențial teratogen ridicat, iar copiii expuși *in utero* la valproat au un risc crescut de apariție a malformațiilor congenitale și a tulburărilor de dezvoltare neurologică (vezi pct. 4.6).

Depakine este contraindicat în următoarele situații:

- în sarcină, cu excepția cazului în care nu există o alternativă adecvată de tratament (vezi pct. 4.3 și 4.6).
- la femeile cu potențial fertil, dacă nu sunt respectate condițiile Programului de Prevenire a Sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.6).

Condițiile Programului de Prevenire a Sarcinii:

Medicul prescriptor trebuie să se asigure că

- în fiecare caz în parte sunt analizate circumstanțele individuale, invitând pacienta să participe la discuție pentru a-și garanta angajamentul, sunt discutate opțiunile de tratament, iar pacienta înțelege riscurile și măsurile care trebuie luate pentru a reduce la minimum aceste riscuri.
- potențialul de apariție a unei sarcini este evaluat pentru toate pacientele.
- pacienta a înțeles și a luat la cunoștință riscul de apariție a malformațiilor congenitale și a tulburărilor de dezvoltare neurologică, inclusiv însemnatatea acestor riscuri pentru copiii expuși la valproat *in utero*.
- pacienta înțelege necesitatea de a efectua un test de sarcină înainte de inițierea tratamentului, precum și în timpul acestuia, de câte ori este nevoie.
- pacienta este sfătuită în ceea ce privește contraceptia și este capabilă să se conformeze necesității de a utiliza mijloace eficace de contraceptie (pentru mai multe detalii vă rugăm să citiți subiect. Contraceptia al acestui aversment încadrat în chenar), fără întrerupere pe întreaga durată a tratamentului cu valproat.
- pacienta înțelege necesitatea reevaluării periodice a tratamentului (cel puțin anual) de către un medic cu experiență în abordarea terapeutică a epilepsiei.
- pacienta înțelege necesitatea de a se adresa medicului imediat ce intenționează să rămână gravidă, pentru a se asigura faptul că are loc o discuție în timp util și se va schimba tratamentul cu unul alternativ, înainte de concepție și înainte de a renunța la contraceptie.
- pacienta înțelege necesitatea de se adresa imediat medicului său în caz de sarcină.
- pacienta a primit ghidul pacientei
- pacienta a confirmat că a înțeles riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea valproatului (Formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor).

Aceste condiții sunt valabile și în cazul femeilor care nu sunt active din punct de vedere sexual la momentul respectiv, cu excepția situației în care medicul prescriptor consideră că sunt argumente ferme care să indice că nu există un risc de apariție a sarcinii.

Copii de sex feminin și adolescente

- Medicii prescritori trebuie să se asigure că părinții/ tutorii copiilor de sex feminin și adolescentelor înțeleg că trebuie să se adreseze medicului specialist imediat ce apare menarha la copiii de sex feminin și adolescentele care utilizează valproat.
- Medicul prescriptor trebuie să se asigure că părinților/tutorilor copiilor de sex feminin și adolescentelor care au avut menarhă le sunt furnizate informații complete despre risurile de apariție a malformațiilor congenitale și tulburărilor de dezvoltare neurologică, inclusiv însemnatatea acestor riscuri pentru copiii expuși la valproat *in utero*.

- La pacientele care au avut menarhă, medicul prescriptor trebuie să reevaluate anual necesitatea tratamentului cu valproat și să ia în considerare opțiuni alternative de tratament. Dacă tratamentul cu valproat este singurul potrivit, este necesară o discuție despre necesitatea de a utiliza metode eficace de contracepție și despre toate celelalte condiții ale programului de prevenire a sarcinii. Medicul specialist trebuie să depună toate eforturile pentru a găsi o alternativă de tratament pentru copiii de sex feminin și adolescente, până ca acestea să ajungă la vârsta adultă.

Test de sarcină

Înainte de inițierea tratamentului cu valproat trebuie exclusă o sarcină. Tratamentul cu valproat nu trebuie inițiat la femeile cu potențial fertil care nu au un rezultat negativ la testul de sarcină (testul de sarcină din plasmă), confirmat de către un specialist din domeniul sănătății, pentru a elimina posibilitatea utilizării accidentale în sarcină.

Contracepcție

Femeile cu potențial fertil cărora li se prescrie tratament cu valproat trebuie să utilizeze metode eficace de contracepție, fără întrerupere pe întreaga durată a tratamentului cu valproat. Acești pacienți trebuie să li se furnizeze informații complete în ceea ce privește prevenirea sarcinii și trebuie să fie îndrumate către medicul specialist pentru sfaturi legate de contracepție, dacă nu utilizează metode de contracepție eficace. Trebuie utilizată cel puțin o metodă eficace de contracepție (de preferat o metodă independentă de utilizator, cum este un dispozitiv intrauterin sau un implant) sau două metode complementare de contracepție, dintre care o metodă tip barieră. În fiecare caz în parte trebuie analizate circumstanțele individuale, atunci când se alege metoda contraceptivă, invitând pacienta să participe la discuție, pentru a-și garanta angajamentul și complianta la metoda contraceptivă aleasă. Chiar dacă este amenoreică, pacienta trebuie să respecte toate recomandările legate de contracepție eficace.

Medicamente care conțin estrogeni

Utilizarea simultană a medicamentelor care conțin estrogeni, inclusiv a contraceptivelor care conțin estrogeni, este posibil să determine scăderea eficacității valproatului (vezi pct. 4.5). Medicii prescriptori trebuie să monitorizeze răspunsul clinic (controlul convulsiilor sau controlul dispoziției) atunci când inițiază sau întrerup tratamentul cu medicamente care conțin estrogeni.

Pe de altă parte, valproatul nu reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale.

Reevaluările anuale ale tratamentului realizate de către medicul specialist

Medicul specialist trebuie să reevaluate cel puțin anual dacă tratamentul cu valproat este cel mai potrivit pentru pacientă. Medicul specialist trebuie să discute despre Formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor, atât la inițierea tratamentului, cât și cu ocazia fiecărei reevaluări anuale și să se asigure că pacienta a înțeles conținutul său.

Planificarea sarcinilor

În ceea ce privește indicația de tratament pentru epilepsie, dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, tratamentul cu valproat trebuie reevaluat de către un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei, care să ia în considerare alte alternative de tratament. Trebuie depuse toate eforturile pentru ca, înainte de concepție și înainte de întreruperea contracepției, să fie schimbat tratamentul cu o alternativă adecvată (vezi pct. 4.6). Dacă nu este posibilă schimbarea tratamentului, pacienta trebuie consiliată în ceea ce privește riscurile tratamentului cu valproat pentru făt, pentru a o ajuta să ia o decizie informată legată de planificarea familială.

În caz de sarcină

Dacă o femeie care utilizează valproat rămâne gravidă, trebuie să se adreseze imediat unui medic specialist pentru reevaluarea tratamentului cu valproat și luarea în considerare a unor alternative de tratament. Pacientele a căror sarcină a fost expusă la valproat și partenerii lor trebuie trimiși la un medic specialist în genetică medicală pentru evaluare și consiliere în ceea ce privește sarcina expusă (vezi pct. 4.6).

Farmacistul trebuie să se asigure că

- cardul pentru pacientă este furnizat de fiecare dată când este eliberată rețeta de valproat și că pacientele înțeleg conținutul acestui card.
- pacientele sunt sfătuite să nu opreasă tratamentul cu valproat și să se adreseze imediat unui medic specialist în caz de sarcină planificată sau suspectată.

Materiale educaționale

Pentru a veni în ajutorul profesioniștilor din domeniul sănătății și pacientelor astfel încât să fie evitată expunerea la valproat în timpul sarcinii, deținătorul autorizației de punere pe piață furnizează materiale educaționale pentru a accentua avertismentele și pentru a oferi îndrumare cu privire la utilizarea tratamentului cu valproat de către femeile cu potențial fertil și detaliile Programului de Prevenire a Sarcinii. Tuturor femeilor cu potențial fertil care utilizează valproat trebuie să li se ofere ghidul pentru pacientă și cardul pentru pacientă.

În momentul inițierii tratamentului și cu ocazia fiecărei reevaluări anuale a tratamentului cu valproat realizată de către un medic specialist trebuie utilizat un Formular anual de luare la cunoștință a riscurilor.

Utilizarea la pacientii de sex masculin

Un studiu observational retrospectiv sugerează un risc crescut de apariție a tulburărilor de neurodezvoltare (TND) la copiii conceputi de bărbați care urmău tratament cu medicamente care conțin valproat în cele trei luni dinaintea momentului conceptiei, comparativ cu cei concepuți de bărbați tratați cu lamotrigină sau levetiracetam (vezi pct. 4.6).

Ca măsură de precauție, medicii prescriptori trebuie să informeze pacienții de sex masculin cu privire la acest risc potențial (vezi pct. 4.6) și să discute despre necesitatea de a lua în considerare mijloace eficiente de contracepție, inclusiv pentru partenerele acestora, în timp ce utilizează medicamente care conțin valproat și timp de cel puțin 3 luni după întreruperea tratamentului. Pacienții de sex masculin nu trebuie să doneze spermă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după întreruperea acestuia.

Pacienții de sex masculin tratați cu medicamente care conțin valproat trebuie evaluati în mod regulat de către medicul prescriptor, pentru a stabili dacă tratamentul cu valproat rămâne cel mai potrivit pentru pacient. Pentru pacienții de sex masculin care intenționează să conceapă un copil, trebuie luate în considerare și discutate alternativele de tratament adecvate pentru acestia. Trebuie evaluate circumstanțele individuale în fiecare caz. Se recomandă să se solicite sfatul unui medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei.

Materialele educationale sunt disponibile pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pentru pacienții de sex masculin. Pacienților de sex masculin care utilizează valproat li se va furniza un ghid al pacientului.

Tulburări hepatice severe

Condiții de apariție:

Au fost raportate leziuni hepatice severe, care în unele cazuri au avut o evoluție letală. Experiența a demonstrat că pacienții cu cel mai mare risc, mai ales în cazurile în care se administrează terapie anticonvulsivantă cu mai multe medicamente, sunt sugarii și copiii cu vîrstă sub 3 ani, cu boli convulsive severe, în special cei cu leziuni cerebrale, retard mintal și/sau tulburări metabolice congenitale incluzând tulburări mitocondriale cum este deficiența de carnitină, tulburări ale ciclului ureei, mutații ale genei pentru enzima mitocondrială polimerază γ (POLG) (vezi pct. 4.3 sau 4.4) sau boli degenerative.

După vîrstă de 3 ani, riscul este semnificativ redus și scade progresiv cu vîrstă.

În cele mai multe cazuri, astfel de leziuni hepatice au apărut în decursul primelor 6 luni de tratament.

Semne sugestive:

Simptomele clinice sunt esențiale pentru diagnosticul precoce. În mod deosebit, trebuie luate în considerare următoarele stări care preced icterul, în special la pacienții cu risc (vezi mai sus paragraful „Condiții de apariție”):

- simptome nespecifice, de obicei cu debut brusc, cum sunt astenia, anorexia, letargia, somnolență, care sunt uneori asociate cu vărsături repetitive și dureri abdominale.
- la pacienții cu epilepsie, reapariția convulsiilor.

Pacienții (sau în cazul copiilor, familia lor) trebuie instruiți să se adreseze imediat unui medic, dacă apare orice simptom dintre cele descrise mai sus. Trebuie efectuate imediat investigații, incluzând examinare clinică și evaluare paraclinică a funcției hepatice.

Depistare:

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înaintea începerii tratamentului și apoi, periodic în timpul primelor 6 luni de tratament, în special pentru pacienții la risc. În cazul unor modificări în medicația asociată (creșterea dozei sau adăugarea unui medicament), cunoscută pentru efectele asupra ficiatului, monitorizarea ficiatului trebuie să fie reîncepută în mod adecvat (vezi, de asemenea, pct. 4.5 cu privire la riscul de afectare a ficiatului din cauza salicilațiilor, a altor anticonvulsivante inclusiv canabidiolul). Printre investigațiile uzuale, testele care reflectă sinteza proteică, în special timpul de protrombină, sunt cele mai relevante. Confirmarea unui timp mic de protrombină, în special asociat cu alte valori anormale ale testelor de laborator (scăderea semnificativă a fibrinogenului și a factorilor de coagulare, valori crescute ale bilirubinei și transaminazelor), necesită întreruperea tratamentului cu Depakine sirop. Ca măsură de precauție și în cazul în care se administreză concomitant salicilați, tratamentul cu aceștia trebuie întrerupt, deoarece salicilații urmează aceeași cale de metabolizare.

Pancreatită

Pancreatita severă, care poate fi letală, a fost raportată foarte rar. Copiii mici au un risc deosebit, dar acest risc scade cu înaintarea în vîrstă. Convulsiile severe, afectarea neurologică sau tratamentul anticonvulsivant pot fi factori de risc. Asocierea insuficienței hepatice cu pancreatită crește riscul pentru evoluție letală. Pacienții care prezintă dureri abdominale acute trebuie evaluați medical cu promptitudine. În caz de pancreatită, tratamentul cu valproat de sodiu trebuie întrerupt.

Copii

La copiii cu vîrstă sub 6 ani se recomandă alte forme farmaceutice, adecvate vîrstei.

La copii cu vîrstă sub 3 ani este indicată monoterapia atunci când este prescris valproat, dar, la acești pacienți, beneficiul potențial al valproatului trebuie să fie evaluat în raport cu riscul de afectare hepatică sau pancreatită înainte de inițierea terapiei (vezi pct. 4.4 Tulburări hepatice severe și, de asemenea, pct. 4.5).

Utilizarea concomitantă a salicilațiilor trebuie să fie evitată la copii cu vîrstă sub 3 ani, din cauza riscului de toxicitate hepatică (vezi de asemenea pct. 4.5).

Ideație și comportament suicidă

Ideația suicidară și comportamentul suicidă au fost raportate la pacienții tratați cu medicamente antiepileptice, în câteva indicații. O metaanaliză a studiilor randomizate, placebo-controlate cu medicamente antiepileptice a arătat, de asemenea, un risc ușor crescut de ideație și comportament suicidă. Mecanismul acestui efect nu este cunoscut și datele disponibile nu exclud posibilitatea existenței unui risc crescut la valproatul de sodiu/acidul valproic. Ca urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru semnele de ideație suicidară și comportament suicidă și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienții (și cei care îi îngrijesc) trebuie avertizați să solicite sfatul medicului dacă apar semne de ideație suicidară și comportament suicidă.

Sorbitol

Acest medicament conține 105 mg sorbitol în fiecare mililitru sirop. Sorbitolul este o sursă de fructoză. Pacienții cu intoleranță ereditară la fructoză (HFI), o afecțiune genetică rară, nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Zahăr

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Trebuie să fie luat în considerare efectul aditiv al administrării concomitente al produselor care conțin sorbitol (sau fructoză) și consumul alimentar de sorbitol (sau fructoză). Conținutul în sorbitol al medicamentelor de uz oral poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente de uz oral administrate concomitent.

Para-hidroxibenzoat de metil (E218) și para-hidroxibenzoat de propil (E216)

Excipienții para-hidroxibenzoat de metil (E218) și para-hidroxibenzoat de propil (E216) pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

Etanol

Acest medicament conține 0,00027 mg etanol în fiecare mililitru sirop, care este echivalent cu 0,00135 mg/5 ml sirop.

Cantitatea mică de etanol din acest medicament nu va avea niciun efect notabil.

Carbapenemi

Nu este recomandată utilizarea concomitentă a valproatului de sodiu și a carbapenemilor (vezi pct. 4.5).

Pacienții suspectați sau diagnosticați cu boala mitocondrială

Valproatul poate declanșa sau agrava semnele clinice ale bolilor mitocondriale preexistente cauzate de mutații la nivelul ADN-ului mitocondrial, cum sunt mutațiile la nivelul genei nucleare care codifică POLG. Au fost raportate, în special, insuficiență hepatică acută indusă de valproat și decese de cauze hepatice cu o frecvență mai mare la pacienții cu sindroame neurometabolice ereditare cauzate de mutații ale genei pentru enzima mitocondrială polimerază γ (POLG), de exemplu pacienți cu sindromul Alpers-Huttenlocher.

Tulburările asociate POLG trebuie suspectate la pacienții cu antecedente familiale sau cu simptome caracteristice unei tulburări asociate POLG, inclusând, dar fără a se limita la encefalopatie de etiologie necunoscută, epilepsie refractoră la tratament (focală, mioclonică), status epilepticus la prezentare, întârzieri de dezvoltare, regresie psihomotorie, neuropatie senzitivo-motorie axonală, miopatie, ataxie cerebeloasă, oftalmoplegie sau migrenă complicată cu aură occipitală. Testarea mutației genei POLG trebuie realizată în conformitate cu practica clinică actuală pentru evaluarea din cadrul diagnosticării unor astfel de tulburări (vezi pct. 4.3).

Agravarea convulsiilor

Similar altor medicamente antiepileptice, la administrarea de valproat, unii pacienți pot prezenta, în loc de ameliorare, o agravare reversibilă a frecvenței și severității convulsiilor (inclusiv *status epilepticus*) sau apariția de noi tipuri de convulsiii. Pacienții trebuie sfătuți ca, în cazul agravării convulsiilor, să se adreseze imediat medicului lor (vezi pct. 4.8).

Precauții

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înaintea începerii tratamentului (vezi pct. 4.3) și apoi, periodic în timpul primelor 6 luni de terapie, în special la pacienții cu risc (vezi pct. 4.4, paragraful Atenționări). Similar majorității medicamentelor antiepileptice, se poate observa o creștere ușoară a valorilor serice ale enzimelor hepatice, în special la începutul tratamentului, dar aceste creșteri sunt tranzitorii și izolate. La acești pacienți sunt recomandate investigații de laborator suplimentare (inclusând timpul de protrombină). Atunci când este cazul, poate fi luată în considerare ajustarea dozelor și testele de laborator trebuie repetate ori de câte ori este nevoie.

Se recomandă efectuarea testelor sanguine (hemoleucogramă, inclusând numărătoarea trombocitelor, timpul de sângerare și testele de coagulare) înainte de inițierea tratamentului sau înainte de intervenții chirurgicale și în cazul apariției de echimoze sau sângerări spontane (vezi pct. 4.8).

Deși în timpul tratamentului cu Depakine sirop au fost observate tulburări ale sistemului imunitar numai în mod excepțional, beneficiul potențial al Depakine sirop trebuie evaluat comparativ cu riscul potențial la pacienții cu lupus eritematos sistemic.

Tulburări ale ciclului ureei și riscul de hiperamoniemie

Dacă se suspectează un deficit enzimatic în ciclul ureei, înainte de inițierea tratamentului trebuie efectuate investigații ale metabolismului, deoarece în timpul tratamentului cu valproat există risc de hiperamoniemie (vezi pct. 4.3 și 4.4 Pacienți cu risc de hiperamoniemie și Tulburări hepatice severe).

Pacienți cu risc de hipocarnitinemie

Administrarea valproatului poate declansa apariția sau agravarea hipocarnitinemiei, care poate duce la hiperamonemie (care poate duce la encefalopatie hiperamonemică). Au fost observate și alte simptome, cum sunt toxicitatea hepatică, hipoglicemia hipocetotică, miopatia inclusiv cardiomiopatia, rabdomioliza, sindromul Fanconi, în principal la pacienții cu factori de risc de hipocarnitinemie sau hipocarnitinemie preexistentă. Pacienții cu risc crescut de hipocarnitinemie simptomatică tratați cu valproat includ pacienți cu tulburări metabolice, inclusiv tulburări mitocondriale legate de carnitină (vezi și pct. 4.4 Pacienți cu boală mitocondrială cunoscută sau suspectată și Tulburări ale ciclului ureei și Riscul de hiperamoniemie), afectare a aportului nutrițional de carnitină, pacienți cu vârstă sub 10 ani, utilizare concomitentă de medicamente conjugate cu pivalat sau alte antiepileptice.

Pacienții trebuie avertizați să raporteze imediat orice semne de hiperamoniemie, cum sunt ataxia, afectarea conștiinței, vârsăturile. Suplimentarea cu carnitină trebuie luată în considerare atunci când se observă simptome de hipocarnitinemie.

Pacienții cu deficit sistemic primar de carnitină cunoscut și corectați pentru hipocarnitinemie pot fi tratați cu valproat numai dacă beneficiile tratamentului cu valproat depășesc riscurile la acești pacienți și nu există o alternativă terapeutică. La acești pacienți trebuie implementată monitorizarea carnitinei.

Pacienții cu deficit subiacent de carnitină palmitoiltransferază (CPT) tip II trebuie avertizați cu privire la riscul mai mare de rabdomioliză atunci când iau valproat. La acești pacienți trebuie luată în considerare suplimentarea cu carnitină.

Vezi de asemenea și pct. 4.5, 4.8 și 4.9.

Pacienții trebuie atenționați asupra riscului de creștere în greutate la începutul tratamentului și trebuie adoptate strategii adecvate pentru a reduce la minimum acest risc (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu deficit preexistent de carnitin-palmitoil-transferază tip II trebuie atenționați că prezintă un risc mai mare de rabdomioliză dacă sunt tratați cu valproat.

Consumul de alcool etilic nu este recomandat în timpul tratamentului cu valproat.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, poate fi necesară scăderea dozelor. Deoarece monitorizarea concentrației plasmaticе poate induce în eroare, dozele trebuie ajustate pe baza monitorizării clinice.

Influențarea rezultatelor testelor de laborator și diagnostice

Deoarece valproatul se excretă mai ales pe cale renală sub formă de corpi cetonici, testul de determinare a excreției de corpi cetonici poate avea rezultate fals pozitive la pacienții cu diabet zaharat.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele valproatului asupra altor medicamente

Neuroleptice, inhibitori MAO, antidepresive și benzodiazepine

Depakine sirop poate potența efectul altor psihotrope cum sunt neurolepticile, inhibitorii MAO, antidepresivele și benzodiazepinele; de aceea, se recomandă monitorizarea clinică și atunci când este necesar, trebuie ajustate dozele.

Litiu

Depakine sirop nu are niciun efect asupra concentrației plasmatiche a litiului.

Fenobarbital

Depakine sirop crește concentrația plasmatică a fenobarbitalului (datorită inhibării catabolizării hepatice a fenobarbitalului) și poate apărea sedare, în special la copii. De aceea, este recomandată monitorizarea clinică în primele 15 zile de tratament asociat, cu reducerea imediată a dozelor de fenobarbital dacă apare sedarea și cu determinarea concentrației plasmatiche a fenobarbitalului, dacă este cazul.

Primidonă

Depakine sirop determină creșterea concentrației plasmatiche a primidonei, cu exacerbarea reacțiilor adverse determinate de aceasta (cum este sedarea); aceste semne dispar în tratamentul de lungă durată. Monitorizarea clinică este recomandată în special la începutul unei terapii asociate, iar dozele trebuie ajustate, dacă este cazul.

Fenitoină

Depakine sirop scade concentrația plasmatică totală a fenitoinei. Mai mult, Depakine sirop crește concentrația plasmatică a formei libere a fenitoinei ceea ce face posibilă apariția simptomelor de supradoxozaj (acidul valproic deplasează fenitoina de pe situs-urile de legare de proteinele plasmatiche și reduce catabolizarea hepatică a acesteia). Ca urmare, se recomandă monitorizarea clinică; dacă se determină concentrația plasmatică a fenitoinei, trebuie evaluată forma liberă.

Carbamazepină

S-a raportat toxicitate clinică atunci când valproatul s-a administrat concomitant cu carbamazepină, deoarece valproatul poate potența efectul toxic al carbamazepinei. Se recomandă monitorizare clinică, în special la începutul tratamentului asociat și ajustarea dozelor, dacă este cazul.

Lamotrigină

Depakine sirop scade metabolizarea lamotriginei și crește timpul mediu de înjumătărire plasmatică a lamotriginei de aproximativ două ori. Această interacțiune poate conduce la creșterea toxicității lamotriginei, în mod particular la erupții cutanate grave. Prin urmare, este recomandată monitorizare clinică și trebuie ajustate dozele (scăderea dozelor de lamotrigină), atunci când este cazul.

Zidovudină

Valproatul poate crește concentrația plasmatică a zidovudinei, ceea ce determină creșterea toxicității acesteia.

Felbamat

Acidul valproic poate scădea clearance-ul mediu al felbamatului cu până la 16%.

Olanzapină

Acidul valproic poate scădea concentrația plasmatică a olanzapinei.

Rufinamidă

Acidul valproic poate conduce la o creștere a concentrației plasmaticice a rufinamidei. Această creștere este dependentă de concentrația acidului valproic. De aceea, se recomandă prudență, în special la copii, deoarece acest efect este mai mare la această grupă de pacienți.

Propofol

Acidul valproic poate conduce la o concentrație crescută a propofolului în sânge. În cazul administrării concomitente cu valproat, trebuie luată în considerare o scădere a dozei de propofol.

Nimodipină

La pacienții cărora li se administrează tratament în asociere cu valproat de sodiu și nimodipină, expunerea la nimodipină poate fi crescută cu 50%. Prin urmare, în cazul apariției hipotensiunii arteriale, trebuie scăzută doza de nimodipină.

Depakine sirop poate potența efectul sedativ al alcoolului etilic.

Efecte ale altor medicamente asupra valproatului

Antiepilepticele cu efect inductor enzimatic (inclusiv fenitoina, fenobarbital și carbamazepina) scad concentrația plasmatică a acidului valproic. Ca urmare, în cazul tratamentului asociat dozele trebuie ajustate în funcție de răspunsul clinic și de concentrația plasmatică.

Pe de altă parte, asocierea dintre felbamat și valproat scade clearance-ul acidului valproic cu 22% până la 50% și, consecutiv, crește concentrația plasmatică a acidului valproic. Trebuie monitorizat tratamentul cu valproat.

În cazul tratamentului concomitant cu fenitoină sau fenobarbital, concentrațiile plasmaticice ale metaboliștilor acidului valproic pot crește. De aceea, pacienții tratați cu aceste două medicamente trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor și simptomelor de hiperamoniemie.

Meflochina crește metabolizarea acidului valproic și are efect convulsivant. Ca urmare, pot să apară convulsii în cazul tratamentului asociat.

În cazul administrării concomitente de valproat și medicamente care se leagă în proporție mare de proteinele plasmaticice (acid acetilsalicilic) poate crește concentrația plasmatică de acid valproic liber.

În cazul utilizării concomitente a anticoagulantelor dependente de vitamina K, este necesară monitorizarea atentă a timpului de protrombină.

În cazul administrării concomitente de cimetidină sau eritromicina, concentrațiile plasmaticice ale acidului valproic pot fi crescute (ca rezultat al diminuării metabolizării hepatice).

Medicamente care conțin estrogeni, inclusiv contraceptive hormonale care conțin estrogeni
Estrogenii sunt inductori ai izoformelor de UDP-glucuronozil transferazei (UGT) implicate în glucuronidarea valproatului și pot crește clearance-ul valproatului, ceea ce ar duce la scăderea concentrației plasmaticice de valproat și la posibila scădere a eficacității valproatului (vezi pct. 4.4). Trebuie să fie luată în considerare monitorizarea concentrației plasmaticice a valproatului.

Pe de altă parte, valproatul nu are efect inductor enzimatic; ca urmare, valproatul nu reduce eficacitatea medicamentelor estroprogestative la femeile cărora li se administrează contraceptive hormonale.

Carbapenemi

În cazul administrării concomitente cu carbapenemii (cum sunt panipenem, meropenem, imipenem etc.), a fost raportată scăderea concentrației plasmaticice a acidului valproic, conducând la scăderea cu 60-100%, după două zile, a concentrației plasmaticice a acidului valproic, asociată uneori cu convulsii. Din cauza debutului rapid și a gradului scăderii, trebuie evitată administrarea concomitantă de

carbapenemi la pacienții stabili sub tratamentul cu acid valproic (vezi pct. 4.4). Dacă nu poate fi evitat tratamentul cu aceste antibiotice, trebuie monitorizată atent concentrația plasmatică a acidului valproic.

Rifampicină

Rifampicina poate să determine scăderea concentrației plasmaticce a acidului valproic, ceea ce duce la absența efectului terapeutic. Ca urmare, în cazul administrării concomitente cu rifampicină, poate fi necesară ajustarea dozelor de valproat.

Inhibitori de protează

Inhibitorii de protează, cum sunt lopinavir, ritonavir, pot scădea concentrația plasmatică a acidului valproic atunci când se administrează concomitent.

Colestiramina

Colestiramina poate duce la o scădere a concentrației plasmaticce a valproatului atunci când se administrează concomitent.

Metamizol

Metamizolul poate scădea concentrațiile serice ale valproatului atunci când este administrat concomitent cu acesta, ceea ce poate duce la scăderea potențială a eficacității clinice a valproatului. Medicii prescriptori trebuie să monitorizeze răspunsul clinic (controlul convulsilor sau controlul dispoziției) și să ia în considerare monitorizarea concentrațiilor serice ale valproatului, după caz.

Metotrexat

Unele rapoarte de caz descriu o scădere semnificativă a concentrațiilor serice de valproat după administrarea metotrexatului, cu apariția crizelor epileptice. Medicii prescriptori trebuie să monitorizeze răspunsul clinic (controlul crizelor sau controlul dispoziției) și să ia în considerare monitorizarea concentrațiilor serice de valproat, după caz.

Alte interacțiuni

Administrarea concomitentă de valproat și topiramat sau acetazolamidă, a fost asociată cu encefalopatie și/sau hiperamoniemie. Pacienții tratați cu aceste două medicamente trebuie monitorizați atent pentru apariția semnelor și simptomelor de encefalopatie hiperamonemică.

Administrarea concomitentă de valproat și quetiapină poate crește riscul de neutropenie/leucopenie.

De regulă, valproatul nu are efect inductor enzimatic, în consecință nu reduce eficacitatea medicamentelor estro-progestative la femeile care utilizează contracepție hormonală.

Risc de afectare hepatică

Utilizarea în asociere a salicilațiilor trebuie să fie evitată la copii cu vîrstă sub 3 ani, din cauza riscului de toxicitate hepatică (vezi pct. 4.4).

Utilizarea simultană a valproatului și a terapiei anticonvulsivante multiple crește riscul de afectare hepatică, în special la copiii mici (vezi pct. 4.4).

Utilizarea în asociere cu canabidiol crește incidența creșterii transaminazelor. În studiile clinice efectuate la pacienți de toate vîrstele cărora li s-a administrat concomitent canabidiol în doze de 10 până la 25 mg/kg și valproat, la 19% dintre pacienți au fost raportate creșteri ale alanintransaminazei (ALT) de peste 3 ori limita superioară a normalului. Trebuie efectuată o monitorizare hepatică adekvată atunci când valproatul este utilizat concomitent cu alte convulsivante cu hepatotoxicitate potențială, inclusiv canabidiol, și trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului în cazul unor anomalii semnificative ale parametrilor hepatici (vezi pct. 4.4).

Medicamente conjugate cu pivalat

Administrarea concomitentă de valproat și medicamente conjugate cu pivalat (cum sunt cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecilinam și pivampicilină) trebuie evitată din cauza riscului crescut de depletie a carnitinei (vezi pct. 4.4 Pacienții cu risc de hipocarnitinemie). Pacienții la care administrarea

concomitentă nu poate fi evitată trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de hipocarnitinemie.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina și femei cu potențial fertil

Depakine nu trebuie utilizat la copii de sex feminin, adolescente, femei aflate la vârsta fertilă și gravide, cu excepția cazului în care alte tratamente nu sunt eficace sau nu sunt tolerate. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului. La femeile care intenționează să rămână gravide, trebuie depuse toate eforturile pentru ca, înaintea concepției, să le fie schimbată terapia cu un tratament alternativ adecvat, dacă este posibil.

Teratogenitate și efecte asupra dezvoltării în urma expunerii in utero

Tratamentul epilepsiei

- Valproatul este contraindicat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există un tratament alternativ adecvat
- Valproatul este contraindicat la femeile cu potențial fertil dacă nu sunt îndeplinite condițiile programului de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Riscul de expunere în timpul sarcinii asociat cu administrarea valproatului

La femei, administrarea valproatului atât în monoterapie, cât și în politerapie care include și alte antiepileptice, este asociată frecvent cu rezultate anormale cu privire la evoluția sarcinii. Datele disponibile sugerează că politerapia antiepileptică care include valproatul poate fi asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale, comparativ cu monoterapia cu valproat.

S-a demonstrat că valproatul traversează bariera placentală atât la speciile animale, cât și la om (vezi pct. 5.2).

La animale: a fost demonstrat efectul teratogen la șoarece, șobolan și iepure (vezi pct. 5.3).

Malformații congenitale cauzate de expunerea in utero

O meta-analiză (inclusiv din registre și studii de cohortă) a evidențiat faptul că aproximativ 11% dintre copiii femeilor cu epilepsie, expuse la valproat administrat în monoterapie în timpul sarcinii, au avut malformații congenitale majore. Aceasta este mai mare decât riscul de malformații majore din populația generală (aproximativ 2-3%). Riscul de malformații congenitale la copii după expunerea *in utero* la politerapie antiepileptică care include valproat este mai mare decât riscul după expunerea *in utero* la politerapie antiepileptică care nu conține valproat. Acest risc este dependent de doză în monoterapia cu valproat, iar datele disponibile sugerează că este dependent de doză și în politerapia cu valproat. Oricum, nu poate fi stabilită o doză prag, sub care nu există niciun risc.

Datele disponibile arată o incidență crescută a malformațiilor minore și majore. Cele mai frecvente tipuri de malformații includ defecte de tub neural, dismorfism facial, cheilopalatoschisis, craniostenoză, malformații cardiace, renale și urogenitale, malformații ale membrelor (inclusiv aplazie bilaterală a radiusului) și multiple anomalii care implică diferite sisteme ale organismului.

Tulburări de neurodezvoltare cauzate de expunerea in utero

Datele au arătat că expunerea *in utero* la valproat poate avea reacții adverse asupra dezvoltării mintale și fizice a copiilor expuși. Riscul de tulburări de neurodezvoltare (inclusiv acela de autism) pare să fie dependent de doză atunci când valproatul este utilizat în monoterapie, dar, din datele disponibile, nu poate fi stabilită o doză prag, sub care nu există niciun risc. Atunci când valproatul este administrat în politerapie împreună cu alte medicamente antiepileptice în timpul sarcinii, riscurile de apariție a tulburărilor de neurodezvoltare la descendenți au fost de asemenea semnificativ crescute în comparație cu cele la copiii din populația generală sau născuți din mame epileptice nefratate.

Perioada gestațională exactă în care există riscul de apariție a acestor reacții este incertă și nu se poate exclude posibilitatea unui risc pe întreaga durată a sarcinii.

Când valproatul este administrat în monoterapie, studiile efectuate la copii preșcolari care au fost expuși *in utero* la valproat au arătat că până la 30-40% dintre aceștia au prezentat întârzieri ale dezvoltării

timpurii, cum sunt întârzieri în vorbire și mers, capacitate intelectuală redusă, abilități lingvistice deficitare (vorbire și înțelegere) și probleme cu memoria.

Coeficientul de inteligență (IQ) determinat la copiii școlari (6 ani), cu antecedente de expunere *in utero* la valproat, a fost în medie cu 7-10 puncte mai mic decât cel al copiilor expuși la alte medicamente antiepileptice. Cu toate că rolul factorilor asociați nu poate fi exclus, există dovezi că riscul de afectare a capacitatei intelectuale la copiii expuși la valproat poate să nu fie dependent de IQ-ul matern.

Există date limitate cu privire la rezultatele pe termen lung.

Datele disponibile dintr-un studiu în cadrul populației arată că la copiii expuși *in utero* la valproat există un risc mai mare de apariție a tulburărilor din sfera autismului (risc aproximativ de 3 ori mai mare) și a autismului infantil (risc aproximativ de 5 ori mai mare), comparativ cu populația care nu a fost expusă din studiu.

Datele disponibile dintr-un alt studiu în cadrul populației arată că la copiii expuși *in utero* la valproat există un risc crescut să dezvolte deficit de atenție/tulburare hiperkinetică (ADHD) (risc aproximativ de 1,5 ori mai mare), comparativ cu populația din studiu care nu a fost expusă.

Expunerea *in utero* la valproat poate duce, de asemenea, la afectarea auzului sau la surditate, ca urmare a malformațiilor auriculare și/sau nazale (efect secundar) și/sau la toxicitate directă asupra funcției auditive. Cazurile descriu atât surditatea unilaterală, cât și bilaterală, sau afectarea auzului. Rezultatele nu au fost raportate pentru toate cazurile. Atunci când rezultatele au fost raportate, în majoritatea cazurilor nu a existat recuperare.

Expunerea *in utero* la valproat poate duce la malformații oculare (inclusiv coloboame, microftlamii) care au fost raportate împreună cu alte malformații congenitale. Aceste malformații oculare pot afecta vederea.

Dacă o femeie intenționează să rămână gravidă

În ceea ce privește indicația de tratament pentru epilepsie, dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, tratamentul cu valproat trebuie reevaluat de către un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei, care să ia în considerare alte alternative de tratament. Trebuie depuse toate eforturile pentru ca, înainte de concepție și înainte de întreruperea contraceptiei să fie schimbat tratamentul cu o alternativă adecvată (vezi pct. 4.4). Dacă nu este posibilă schimbarea tratamentului, pacienta trebuie consiliată în ceea ce privește riscurile tratamentului cu valproat pentru făt, pentru a o ajuta să ia o decizie informată legată de planificarea familială.

Femei gravide

Dacă o femeie care utilizează valproat ramâne gravidă, trebuie îndrumată imediat către un medic specialist care să aibă în vedere opțiuni alternative de tratament. În timpul sarcinii, convulsiile tonico-clonice materne și statusul epileptic asociat cu hipoxie pot avea un risc deosebit de deces pentru mamă și pentru făt.

Dacă, în ciuda riscurilor asociate cu utilizarea valproatului în sarcină și după o analiză atentă a variantelor alternative de tratament, în situații excepționale, o femeie gravidă trebuie să utilizeze valproat ca tratament pentru epilepsie, se recomandă ca:

- să se utilizeze doza minimă eficace, iar doza zilnică să fie divizată în câteva prize mai mici, care să fie administrate pe parcursul zilei. Este de preferat utilizarea unei forme farmaceutice cu eliberare prelungită, în detrimentul altor forme farmaceutice, pentru a evita atingerea unor concentrații plasmatici mari (vezi pct. 4.2).

Pacientele a căror sarcină a fost expusă la valproat și partenerii lor trebuie trimiși la un medic specialist în genetică medicală pentru evaluare și consiliere în ceea ce privește sarcina expusă. Trebuie

efectuată monitorizare prenatală specializată pentru detectarea posibilei apariții a defectelor de tub neural sau a altor malformații. Administrarea suplimentelor de folat înainte de sarcină poate scădea riscul de apariție a defectelor de tub neural, care pot apărea în toate sarcinile. Cu toate acestea, dovezile disponibile nu arată că folatul previne defectele congenitale sau malformațiile cauzate de expunerea la valproat.

Femei cu potențial fertil

Medicamente care conțin estrogeni

Medicamentele care conțin estrogeni, inclusiv contraceptivele hormonale, pot crește clearance-ul valproatului, ceea ce ar duce la scăderea concentrației plasmatici de valproat și la posibila scădere a eficacității valproatului (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Riscul pentru nou-născut

- Au fost raportate foarte rare cazuri de sindrom hemoragic la nou-născuții ale căror mame au utilizat valproat în timpul sarcinii. Acest sindrom hemoragic este corelat cu trombocitopenie, hipofibrinogenemie și/sau cu scădere a valorilor altor factori ai coagulației. De asemenea, a fost raportată afibrinogenemie, care poate fi letală. Cu toate acestea, acest sindrom trebuie diferențiat de scăderea factorilor coagulației dependenti de vitamina K, indusă de fenobarbital și inductorii enzimatici. Prin urmare, la nou-născuții trebuie investigate numărul trombocitelor, fibrinogenemia, coagulograma și factorii coagulației.
- Au fost raportate cazuri de hipoglicemie la nou-născuții ale căror mame au utilizat valproat în timpul trimestrului al treilea de sarcină.
- Au fost raportate cazuri de hipotiroidie la nou-născuții ale căror mame au utilizat valproat în timpul sarcinii.
- Poate apărea sindrom de sevraj (cu manifestări cum sunt, în special, agitație, iritabilitate, hiperexcitatitate, nervozitate, hiperkinezie, tulburări ale tonusului, tremor, convulsii și tulburări de hrănire) la nou-născuții ale căror mame au utilizat valproat în timpul ultimului trimestru de sarcină.

Pacienții de sex masculin și riscul potential de tulburări de neurodezvoltare la copiii concepuți de bărbați care urmau tratament cu medicamente care conțin valproat în cele 3 luni dinaintea momentului conceptiei

Un studiu observational retrospectiv efectuat în 3 țări nordice sugerează un risc crescut de apariție a tulburărilor de neurodezvoltare (TND) la copiii (cu vârste cuprinse între 0 și 11 ani) concepuți de bărbați care urmau tratament în monoterapie cu medicamente care conțin valproat în cele 3 luni dinaintea momentului conceptiei, comparativ cu cei concepuți de bărbați tratați în monoterapie cu lamotrigină sau levetiracetam, cu un risc relativ (RR) cumulativ ajustat de 1,50 (95% IJ: 1,09-2,07). Riscul cumulativ ajustat de TND a variat între 4,0% și 5,6% în grupul tratat cu valproat față de 2,3% și 3,2% în grupul compus tratat cu lamotrigină/levetiracetam în monoterapie. Studiul nu a fost suficient de amplu pentru a investiga asociările cu subtipuri specifice de TND, iar limitările studiului au inclus o potențială confuzie cauzată de indicație și de diferențele în timpul de urmărire între grupurile de expunere. Durata medie de urmărire a copiilor din grupul valproat a variat între 5,0 și 9,2 ani, comparativ cu 4,8 și 6,6 ani pentru copiii din grupul lamotrigină/levetiracetam. În general, este posibil să existe un risc crescut de apariție a TND la copiii concepuți de bărbați care urmau tratament cu medicamente care conțin valproat în cele 3 luni dinaintea momentului conceptiei, cu toate acestea, rolul cauzal al valproatului nu este confirmat. În plus, studiul nu a evaluat riscul de apariție a TND la copiii concepuți de bărbați care urmau tratament cu medicamente care conțin valproat în cele 3 luni dinaintea momentului conceptiei (de exemplu, mai exact permitând o nouă spermatogeneză fără expunere la valproat).

Ca măsură de precauție, medicii prescriptori trebuie să informeze pacienții de sex masculin cu privire la acest risc potențial și să discute despre necesitatea de a lua în considerare mijloace

eficiente de contraceptie, inclusiv pentru partenerele de sex feminin ale acestora, în timp ce utilizează medicamente care conțin valproat și timp de cel puțin 3 luni după întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4). Pacienții de sex masculin trebuie să nu doneze spermă în timpul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după întreruperea acestuia.

Pacienții de sex masculin tratați cu medicamente care conțin valproat trebuie evaluati în mod periodic de către medicul prescriptor, pentru a stabili dacă valproatul rămâne cel mai potrivit pentru pacient. Pentru pacienții de sex masculin care intenționează să conceapă un copil, trebuie luate în considerare și discutate alternativele de tratament adecvate pentru acestia. Trebuie evaluate circumstanțele individuale în fiecare caz. Se recomandă să se solicite sfatul unui medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei sau tulburării bipolare, după caz.

Alăptarea

La om, valproatul se excretă în lapte, în care atinge o concentrație cuprinsă între 1% și 10% din concentrația plasmatică maternă. Au fost evidențiate tulburări hematologice la nou-născuții/sugarii alăptăți de femei tratate (vezi pct. 4.8).

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe temporar/opri tratamentul cu Depakine având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

La femeile care utilizează valproat s-a raportat apariția amenoreei, ovarelor polichistice și creșterea concentrațiilor plasmatici de testosteron (vezi pct. 4.8). De asemenea, administrarea valproatului poate afecta fertilitatea la bărbați (vezi pct. 4.8). Disfuncțiile fertilității sunt, în unele cazuri, reversibile la cel puțin 3 luni după întreruperea tratamentului. Un număr limitat de rapoarte de caz sugerează că o reducere a dozei puternice poate îmbunătăți funcția fertilității. Cu toate acestea, în alte cazuri, reversibilitatea infertilității masculine nu a fost cunoscută.

4.7 Efecte asupra capacitatei de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pacientul trebuie avertizat cu privire la **riscul de apariție a somnolenței**, în special în cazul politerapiei anticonvulsivante sau asocierei cu benzodiazepine (vezi pct. 4.5).

4.8 Reacții adverse

Frecvențele reacțiilor adverse sunt definite utilizând următoarea convenție MedDRA: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Afecțiuni congenitale, familiale și genetice (vezi pct. 4.6)

- Malformații congenitale și tulburări de dezvoltare (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Tulburări hematologice și limfatiche

Frecvente:

- Anemie, trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Mai puțin frecvente:

- Pancitopenie, leucopenie.

Rare:

- Insuficiență medulară osoasă, inclusiv aplazie eritrocitară pură, agranulocitoză, anemie microcitară, macrocitoză.

Investigații diagnostice

Rare:

- Scăderea valorilor factorilor coagulației (cel puțin a unuia), rezultate anormale la teste de coagulare (cum sunt prelungirea timpului de protrombină, prelungirea timpului de activare

parțială a tromboplastinei (aPTT), prelungirea timpului de trombină, creșterea valorii INR (International Normalized Ratio)) (vezi pct. 4.4 și 4.6), deficit de biotină/deficit de biotinidază. Cu frecvență necunoscută: anomalia Pelger-Huet dobândită.*
*Anomalia Pelger-Huet dobândită a fost raportată în cazuri cu și fără sindrom mielodisplazic.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente:

- Tremor.

Frecvente:

- Tulburări extrapiramidale, stupor*, somnolență, convulsiile*, afectarea memoriei, céfalee, nistagmus, ameteală.

Mai puțin frecvente:

- Comă*, encefalopatie*, letargie* (vezi mai jos), parkinsonism reversibil, ataxie, parestezii.
- Agravarea convulsiilor (vezi pct. 4.4).

Rare

- Demență reversibilă, asociată cu atrofie cerebrală reversibilă, tulburări cognitive.

*Stupor și letargie, care determină, uneori, comă tranzitorie (encefalopatie); acestea au fost izolate sau au fost asociate cu o creștere a incidenței convulsiilor în timpul tratamentului și au scăzut la intreruperea tratamentului sau reducerea dozelor. Aceste cazuri au apărut, în special, în timpul tratamentului asociat (în special cu fenobarbital sau topiramat) sau după o creștere bruscă a dozelor de valproat.

- Sedare.
- Diplopie.

Tulburări acustice și vestibulare

Frecvente:

- Surditate.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente:

- Efuziune pleurală.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente:

- Greață.

Frecvente:

- Vârsături, tulburări gingivale (în principal, hiperplazie gingivală), stomatită, durere abdominală superioară, diaree apar frecvent la unii pacienți la începutul tratamentului, dar de obicei dispar după câteva zile, fără intreruperea tratamentului.

Mai puțin frecvente:

- Pancreatită, uneori letală (vezi pct. 4.4).

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente:

- Incontinență urinară.

Mai puțin frecvente:

- Insuficiență renală.

Rare:

- Enurezis, nefrită tubulointerstitală, sindrom Fanconi reversibil, dar modul de acțiune nu este clar încă.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente:

- Hipersensibilitate, alopecia tranzitorie și/sau dependentă de doză, tulburări ale unghiilor și ale patului unghial.

Mai puțin frecvente:

- Angloedem, erupții cutanate tranzitorii, modificări ale părului (cum sunt textură anormală, schimbări de culoare, creștere anormală).

Rare:

- Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, sindrom de erupție cutanată medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistémice (DRESS).

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente:

- Scăderea densității osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi la pacienții cu tratament prelungit cu Depakine sirop. Mecanismul prin care Depakine sirop afectează metabolismul osos nu a fost identificat.

Rare:

- Lupus eritematos sistemic (vezi pct. 4.4), rabdomioliză (vezi pct. 4.4).

Tulburări endocrine

Mai puțin frecvente:

- Sindrom de secreție inadecvată a ADH (SIADH), hiperandrogenism (care include semne clinice cum sunt: hirsutism, virilism, acne, alopecia de tip masculin și/sau semne paraclinice cum sunt: valori crescute ale hormonilor androgeni).

Rare:

- Hipotiroidie (vezi pct. 4.6).

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente:

- Hiponatremie, creștere în greutate*.

*Creșterea în greutate trebuie supravegheată cu atenție, deoarece este un factor pentru apariția sindromului de ovar polichistic (vezi pct. 4.4).

Rare:

- Hiperamoniemie* (vezi pct. 4.4), obezitate.

*Pot să apară cazuri de hiperamoniemie izolată și moderată, fără modificarea testelor funcționale hepatice și care nu necesită intreruperea tratamentului. De asemenea, a fost raportată hiperamoniemie asociată cu simptome neurologice. În astfel de cazuri, trebuie luate în considerare investigații suplimentare (vezi pct. 4.3 și 4.4 Tulburări ale ciclului ureei și Risc de hiperamonemie și Pacienți cu risc de hipocarnitinemie).

Cu frecvență necunoscută: hipocarnitinemie (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)

Rare:

- Sindrom mielodisplazic.

Tulburări vasculare

Frecvente:

- Hemoragii (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Mai puțin frecvente:

- Vasculită.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente:

- Hipotermie, edem periferic non-sever.

Tulburări hepatobiliare

Frecvente:

- Leziuni hepatice (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale aparatului genital și sănului

Frecvențe:

- Dismenoree.

Mai puțin frecvențe:

- Amenoree.

Rare:

- Infertilitate masculină (vezi pct. 4.6), ovare polichistice.

Tulburări psihice

Frecvențe:

- Stare confuzională, halucinații, agresivitate*, agitație*, afectarea atenției*.

Rare:

- Comportament anormal*, hiperactivitate psihomotorie*, tulburări ale capacitatei de învățare*.

* Aceste reacții adverse au fost observate, în special, la copii și adolescenți.

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al valproatului la copii și adolescenți este comparabil cu cel al adulților, însă unele reacții adverse sunt mai severe sau sunt observate, cu precădere, la copii și adolescenți. Există un risc deosebit de leziuni hepatice severe la sugari și copii mici, în special la cei cu vârstă sub 3 ani. De asemenea, copiii mici au un risc deosebit de pancreatită. Aceste riscuri scad odată cu înaintarea în vîrstă (vezi pct. 4.4). Tulburările psihice, cum sunt agresivitatea, agitația, tulburări ale atenției, comportamentul anormal, hiperactivitatea psihomotorie și tulburări ale capacitatei de învățare sunt observate, cu precădere, la copii și adolescenți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

Semnele clinice ale supradozajului acut masiv includ, de obicei, comă cu hipotonie musculară, hiporeflexie, mioză, disfuncții respiratorii, acidoză metabolică, hipotensiune arterială și colaps/șoc circulator.

Au survenit decese în urma supradozajului masiv dar, de obicei, evoluția este favorabilă.

Cu toate acestea, simptomele pot fi variabile și au fost raportate convulsii în prezența unor concentrații plasmaticice foarte mari. Au fost raportate cazuri de hipotensiune intracraniană, corelate cu edem cerebral.

În caz de supradozaj, prezența conținutului de sodiu în formulările cu valproat poate conduce la hipernatremie.

Abordare terapeutică

Tratamentul supradozajului efectuat în spital trebuie să fie simptomatic și de susținere a funcțiilor vitale: lavajul gastric, poate fi util în primele 10-12 ore după ingestie, monitorizarea cardiacă și respiratorie.

Naloxona a fost utilizată cu succes în câteva cazuri izolate. În caz de supradozaj masiv au fost utilizate cu succes hemodializa și hemoperfuzia.

În cazul în care supradoxajul duce la hiperamonemie, se poate administra carnitina pe cale i.v. pentru a încerca normalizarea nivelului de amoniac.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antiepileptice, derivați de acizi grași, codul ATC: N03AG01.

Valproatul de sodiu își exercită acțiunea, în principal, asupra sistemului nervos central.

Aceste proprietăți anticonvulsivante se exercită asupra unor tipuri foarte variate de crize convulsive la animal și de epilepsie la om.

Studiile experimentale și clinice cu valproat de sodiu sugerează două tipuri de acțiuni anticonvulsivante.

Prima este datorată unui efect farmacologic direct, corelat cu concentrațiile valproatului de sodiu în plasmă și creier.

A doua este aparent indirectă și, foarte probabil, corelată cu metabolizarea valproatului de sodiu, care persistă în creier, cu modificările neurotransmițorilor sau cu efecte membranare directe. Ipoteza admisă în general este cea a acidului gama-aminobutiric (GABA), a cărui concentrație crește după administrarea de valproat de sodiu.

Valproatul de sodiu reduce durata fazelor intermediare ale somnului, cu creșterea concomitantă a somnului cu unde lente.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală, biodisponibilitatea valproatului de sodiu este de aproximativ 100%.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție este limitat la sânge și la lichidul extracelular cu schimburi rapide. Valproatul de sodiu difuzează în LCR și în creier.

Transfer placental (vezi pct. 4.6)

Valproatul traversează placenta atât la speciile animale, cât și la om:

- la speciile animale, valproatul traversează placenta într-o măsură similară cu cea de la om
- la om, mai multe publicații au evaluat concentrația valproatului în cordonul ombilical al nou-născuților la naștere. Concentrația plasmatică a valproatului în cordonul ombilical, reprezentând concentrația existentă la făt, a fost similară sau puțin mai mare decât cea a mamelor.

Metabolizare

Principala cale de metabolizare a valproatului este prin glucuronidare (aproximativ 40%), în principal prin intermediul UGT1A6, UGT1A9 și UGT2B7.

Timpul de înjumătățire plasmatică este de 15-17 ore.

Eficacitatea terapeutică necesită o concentrație plasmatică minimă de 40-50 mg valproat de sodiu/l, cu un interval larg, între 40 și 100 mg valproat de sodiu/l. Concentrațiile persistente de peste 200 mg valproat de sodiu/l necesită reducerea dozelor.

După administrarea orală, concentrația constantă este atinsă în 3 până la 4 zile.

Valproatul de sodiu se leagă de proteinele plasmatice în proporție mare. Legarea este dependentă de doză și saturabilă.

Eliminare

Eliminarea valproatului de sodiu se face în principal pe cale urinară, după metabolizare prin glucuronoconjugare și beta-oxidare.

Molecula de valproat de sodiu este dializabilă, dar hemodializa elimină doar fracția liberă a valproatului de sodiu sanguin (aproximativ 10%).

Valproatul de sodiu nu este inductor al enzimelor sistemului metabolic al citocromului P₄₅₀: spre deosebire de majoritatea celorlalor antiepileptice, valproatul de sodiu nu accelerează propria metabolizare și nici pe cea a altor substanțe, cum sunt estroprogestativele și antivitaminele K.

Copii și adolescenți

După vârstă de 10 ani, copiii și adolescenții au valori ale clearance-ului valproatului similare celor raportate la adulți. La copiii cu vârstă sub 10 ani, clearance-ul sistemic al valproatului diferă în funcție de vîrstă. La nou-născuți și sugari cu vârstă până în 2 luni, clearance-ul valproatului este scăzut comparativ cu al adulților și are cea mai mică valoare imediat după naștere. Într-o analiză a literaturii de specialitate, timpul de înjumătățire plasmatică a valproatului la sugarii cu vârstă sub 2 luni a demonstrat o variabilitate considerabilă, cu valori cuprinse în intervalul de la 1 la 67 ore. La copiii cu vârstă de 2-10 ani, clearance-ul valproatului este cu 50% mai mare decât la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile efectuate la animale au arătat că expunerea *in utero* la valproat determină modificări morfologice și funcționale ale sistemului auditiv la șobolan și șoarece.

Valproatul nu a avut nici acțiune mutagenă la bacterii, nici la testul pe limfomul de șoarece, efectuat *in vitro*, și nu a indus repararea ADN-ului în culturile de hepatocite primare la șobolan. Cu toate acestea, *in vivo*, au fost obținute rezultate contradictorii la doze teratogene, în funcție de calea de administrare. După administrarea orală, calea principală la om, valproatul nu a indus aberații cromozomiale în măduva osoasă de șobolan sau efecte dominante letale la șoarece. La administrarea intraperitoneală, valproatul a crescut gradul de rupere a lanțurilor de ADN și de apariție a leziunilor cromozomiale la rozătoare. Suplimentar, în studiile publicate au fost raportate schimburi crescute între cromatide-surori la pacienții epileptici expuși la valproat, comparativ cu subiecții sănătoși nefratați. Cu toate acestea, au fost obținute rezultate contradictorii la compararea datelor provenite de la pacienții epileptici tratați cu valproat cu cele provenite de la pacienții epileptici nefratați. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestor constatări privind efectele asupra ADN/cromozomilor.

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de carcinogenitate.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

Valproatul a indus efecte teratogene (malformații ale mai multor sisteme de organe) la șoarece, șobolan și iepure.

Studiile efectuate la animale au arătat că expunerea *in utero* la valproat determină modificări morfologice și funcționale ale sistemului auditiv la șobolan și șoarece.

După expunerea *in utero*, la șoarece și șobolan au fost raportate anomalii comportamentale la descendenții de primă generație. De asemenea, după expunerea acută *in utero* la doze teratogene de valproat, au fost observate unele modificări comportamentale în a 2-a generație, iar acestea au fost mai puțin pronunțate în a 3-a generație de șoareci. Nu sunt cunoscute mecanismele subiacente și relevanța clinică a acestor constatari.

În studiile privind toxicitatea după doze repetitive, degenerarea/atrofia testiculară sau anomaliiile spermatogenezei și scăderea greutății testiculare au fost raportate la șobolanii și câinii adulți după administrarea orală în doze de 400 mg/kg/zi și, respectiv, 150 mg/kg/zi, cu doze fără efect nociv observabile (DFENO) asociate cu efectele testiculare de 270 mg/kg/zi la șobolanul adult și de 90 mg/kg/zi la câinele adult.

Comparăriile marjelor de siguranță efectuate pe baza extrapolării ASC (Aria de Sub Curbă) la șobolani și câini indică faptul că este posibil să nu existe nicio marjă de siguranță la om.

La şobolanii tineri, s-a observat o scădere a greutăţii testiculare numai la doze care depăşesc doza maximă tolerată (începând cu 240 mg/kg/zi, administrată pe cale intraperitoneală sau intravenoasă) şi fără modificări histopatologice asociate. Nu s-au observat efecte asupra organelor reproducătoare masculine la doze tolerate (până la 90 mg/kg/zi). Pe baza acestor date, animalele tinere nu au fost considerate mai sensibile la modificările testiculare decât cele adulte. Relevanţa constatărilor testiculare pentru populaţia pediatrică nu este cunoscută.

Într-un studiu asupra fertilităţii efectuat la şobolan, valproatul la doze de până la 350 mg/kg/zi nu a modificat performanţa reproductivă masculină. Cu toate acestea, infertilitatea masculină a fost identificată ca reacţie adversă la om (vezi pct. 4.6 şi 4.8).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipientilor

para-hidroxibenzoat de metil (E218)

para-hidroxibenzoat de propil (E216)

Sucroză (zahăr) soluție 67%

Sorbitol soluție 70% (E420)

Glicerol

Aromă artificială de cireșe (conține etanol)

Acid clorhidric concentrat sau hidroxid de sodiu soluție concentrată

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

După prima deschidere a flaconului: a se păstra la temperaturi sub 25°C, timp de cel mult 30 de zile.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună care conține 150 ml sirop, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, însotit de o seringă pentru administrare orală, gradată pentru măsurarea volumelor corespunzătoare dozelor de 20 mg până la 260 mg valproat de sodiu și un adaptor pentru seringă.

Cutie cu un flacon din sticlă brună care conține 150 ml sirop, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii, însotit de o lingurită dozatoare pentru măsurarea volumelor corespunzătoare dozelor de 100 mg și 200 mg valproat de sodiu.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Pentru a deschide flaconul, capacul cu închidere securizată pentru copii trebuie apăsat și rotit. Flaconul trebuie închis după fiecare utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi Romania SRL
Str. Gara Herăstrău, nr. 4, Clădirea B, etajele 8-9
Sector 2, București, România

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11541/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2024

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro/>.