

## 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 Chrono 500 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține valproat de sodiu 333 mg și acid valproic 145 mg, echivalent cu valproat de sodiu 500 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține sodiu 47,21 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate oblongi, divizibile, de culoare albă.  
Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

### 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.

Tratamentul episoadelor maniacale din tulburarea afectivă bipolară, atunci când tratamentul cu litiu este contraindicat sau nu este tolerat. Continuarea tratamentului după episodul maniacal poate fi luată în considerare la pacienții care au răspuns la tratamentul cu valproat în episodul maniacal acut.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

Doza zilnică trebuie stabilită în funcție de vîrstă, greutate și tolerabilitate, pentru fiecare pacient în parte.

Comprimatele de Depakine Chrono sunt divizibile, dar nu trebuie mestecate sau zdrobite.

Având în vedere procesul de eliberare prelungită și natura excipientilor din formula medicamentului, matricea inertă nu este absorbită în tractul digestiv; ea este eliminată în fecale după ce substanțele active au fost eliberate.

Eficacitatea terapeutică este obținută, de obicei, la concentrații plasmatici între 40-100 mg/l (300-700 µmol/l). Concentrația plasmatică optimă variază interindividual și, probabil, intraindividual, la diferite momente.

La pacienții care nu utilizează alte medicamente antiepileptice, pentru a se atinge doza optimă, este de preferat ca doza să fie crescută treptat, la intervale de 2-3 zile.

Atunci când se trece de la alte medicamente la Depakine Chrono sau când acesta este introdus ca tratament suplimentar, înlocuirea/introducerea trebuie să se facă progresiv, astfel încât doza optimă să fie atinsă în momentul în care doza medicamentului utilizat anterior se micșorează și se întrerupe. Atunci când se trece de la Depakine comprimate la Depakine Chrono, trebuie păstrată aceeași doză zilnică.

Atunci când este necesară, asocierea unui alt medicament antiepileptic trebuie să se facă treptat.

#### Doze

Doza inițială este de obicei de 10-15 mg valproat de sodiu/kg/zi, care pentru majoritatea pacienților (60-100 kg) corespunde la 1-3 comprimate cu eliberare prelungită Depakine Chrono 500 mg. Doza trebuie crescută progresiv până la nivelul optim și trebuie divizată în 1-2 prize zilnice.

*Adulți:* doza recomandată este de obicei de 20-30 mg valproat de sodiu/kg/zi, care, dacă pacientul are greutatea între 60 și 100 kg, corespunde la 2-6 comprimate cu eliberare prelungită Depakine Chrono 500 mg. În cazul în care cu această doză nu se obține controlul convulsiilor, doza poate fi crescută în continuare. Pacientul trebuie monitorizat atent, dacă este tratat cu doze zilnice mai mari de 50 mg valproat de sodiu/kg.

#### *Copii și adolescenți:*

*Adolescenți și copii cu vîrstă de minim 6 ani:* doza uzuală recomandată este de aproximativ 30 mg valproat de sodiu/kg/zi.

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

Episoade maniacale din tulburarea afectivă bipolară:

#### *La adulți:*

Doza zilnică trebuie stabilită și controlată de către medicul curant pentru fiecare pacient în parte.

Doza zilnică inițială recomandată este de 750 mg. În plus, în studiile clinice, administrarea unei doze inițiale de 20 mg valproat/kg a demonstrat, de asemenea, un profil de siguranță acceptabil. Formele farmaceutice cu eliberare prelungită pot fi administrate o dată sau de două ori pe zi. Doza trebuie crescută cât mai repede posibil, pentru a se atinge doza minimă eficace care determină efectul clinic dorit. Pentru a stabili doza minimă eficace pentru fiecare pacient în mod individual, doza zilnică trebuie ajustată în funcție de răspunsul clinic.

Doza medie zilnică este cuprinsă, în general, între 1000 mg și 2000 mg valproat. Pacienții la care se administrează doze zilnice mai mari de 45 mg/kg/zi trebuie monitorizați cu atenție.

Continuarea tratamentului episoadelor maniacale din tulburarea afectivă bipolară trebuie adaptată individual, utilizând doza minimă eficace.

#### *Copii și adolescenți:*

Eficacitatea Depakine Chrono la copii și adolescenți cu vîrstă sub 18 ani, pentru tratamentul episoadelor maniacale din tulburarea afectivă bipolară nu a fost stabilită. Pentru informații privind siguranța la copii și adolescenți, vezi pct. 4.8.

#### 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 sau al tulburării bipolare. 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.

Valproatul 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).

#### **Pacienți de sex masculin**

**Se recomandă ca administrarea Depakine să fie inițiată și supravegheată de către un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei sau tulburării bipolare (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).

### **4.3 Contraindicații**

Depakine este contraindicat în următoarele situații:

#### **Tratamentul epilepsiei**

- în sarcină, doar dacă nu există o alternativă adecvată 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).

#### **Tratamentul tulburării bipolare**

- în sarcină (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 excipienții enumerate 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:

### **Tratamentul epilepsiei**

- 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).

### **Tratamentul tulburării bipolare**

- în sarcină (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 subpct. Contraceptia al acestui avertisment 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 sau a tulburării bipolare.
- 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 a se adresa imediat medicului său în caz de sarcină.
- pacienta a primit ghidul pentru pacientă.
- 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 riscurile 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 contraceptie 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 vîrstă 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.

#### Contraceptie

Femeile cu potențial fertil cărora li se prescrie tratament cu valproat trebuie să utilizeze metode eficace de contraceptie, fără îintrerupere pe întreaga durată a tratamentului cu valproat. Acestor paciente 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 contraceptie, dacă nu utilizează metode de contraceptie eficace. Trebuie utilizată cel puțin o metodă eficace de contraceptie (de preferat o metodă independentă de utilizator, cum este un dispozitiv intrauterin sau un implant) sau două metode complementare de contraceptie, 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 complianța la metoda contraceptivă aleasă. Chiar dacă este amenoreică, pacienta trebuie să respecte toate recomandările legate de contraceptia 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 dispozitiei) atunci când inițiază sau îintrerup 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 îintreruperea contraceptiei, 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 ceea ce privește indicațiile de tratament pentru tulburarea bipolară dacă o femeie intenționează să rămână gravidă trebuie să se adreseze unui medic specialist cu experiență în tratamentul tulburării

bipolare, iar tratamentul cu valproat trebuie întrerupt și, dacă este necesar, schimbat cu un alt tratament înainte de concepție și înainte de întreruperea contraceptiei.

#### 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 Formularul 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 concepției, comparativ cu cei conceputi de bărbați tratați cu lamotrigină sau levetiracetam (vezi pct. 4.6).

Ca măsură de precauție, medicii prescriptori trebuie să informeze pacientii 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. Pacientii 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 aceștia. 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.

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 vârstă 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 vârstă 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 vârsături 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, inclusiv 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 ficatului, monitorizarea ficatului trebuie să fie reîncepută în mod adecvat (vezi, de asemenea, pct. 4.5 cu privire la riscul de afectare a ficatului 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 Chrono. Ca măsură de precauție și în cazul în care se administrează concomitent 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 vârstă sub 6 ani se recomandă alte forme farmaceutice, adecvate vîrstei.

La copii cu vârstă 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 concomitentă a salicilațiilor trebuie să fie evitată la copii cu vârstă 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.

### *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, inclusiv, 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, unei 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 (inclusiv 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 (hemoleucograma, inclusiv număratoarea 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 Chrono au fost observate tulburări ale sistemului imunitar numai în mod exceptional, beneficiul potențial al Depakine Chrono 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 hypocarnitinemie

Administrarea valproatului poate declansa apariția sau agravarea hypocarnitinemiei, 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 hypocarnitinemie sau hypocarnitinemie preexistentă. Pacienții cu risc crescut de hypocarnitinemie 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, vărsăturile. Suplimentarea cu carnitină trebuie luată în considerare atunci când se observă simptome de hypocarnitinemie.

Pacienții cu deficit sistemic primar de carnitină cunoscut și corectați pentru hypocarnitinemie 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 plasmatici 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 47,21 mg sodiu pe comprimat echivalent cu 2,36% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Doza maximă zilnică din acest medicament este echivalentă cu 19% din maximul recomandat de OMS pentru consumul alimentar zilnic de sodiu. Depakine Chrono 500 mg are un conținut crescut de sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere mai ales la pacienții cu o dietă cu restricție de sodiu.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

## **Efectele valproatului asupra altor medicamente**

### *Neuroleptice, inhibitori MAO, antidepresive și benzodiazepine*

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

### *Litiu*

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

### *Fenobarbital*

Depakine Chrono crește concentrația plasmatică a fenobarbitalului (datorită inhibării catabolizării hepatici 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 Chrono determină creșterea concentrației plasmatiche a primidonei, cu exacerbarea reacțiilor adverse determine 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 Chrono scade concentrația plasmatică totală a fenitoinei. Mai mult, Depakine Chrono crește concentrația plasmatică a formei libere a fenitoinei ceea ce face posibilă apariția simptomelor de supradozaj (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 Chrono 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 plasmatici 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 Chrono poate potența efectul medicamentelor care influențează coagularea, de exemplu warfarina și salicilații.

Depakine Chrono poate potența efectul sedativ al alcoolului etilic.

### **Efecte ale altor medicamente asupra valproatului**

Antiepilepticele cu efect inductor enzimatic (incluzând fenitoïna, fenobarbitalul 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 fenitoïnă sau fenobarbital, concentrațiile plasmatici 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 plasmatici (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 eritromicină, concentrațiile plasmatici ale acidului valproic pot fi crescute (ca rezultat al diminuării metabolismului hepatic).

*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 plasmatici de valproat și la posibila scădere a eficacității valproatului (vezi pct. 4.4). Trebuie să fie luată în considerare monitorizarea concentrației plasmatici 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 carbapenemi (cum sunt panipenem, meropenem, imipenem etc.), a fost raportată scăderea concentrației plasmaticе a acidului valproic, conducând la scăderea cu 60-100%, după două zile, a concentrației plasmaticе a acidului valproic, asociată uneori cu convulsii. Din cauza debutului rapid și a gradului scăderii, trebuie evitată administrarea concomitentă 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 plasmaticе 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 plasmaticе 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 convulsiilor 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 adecvată 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 depleție a carnitinei (vezi pct. 4.4 Pacienți 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 Chrono nu trebuie utilizat la copii de sex feminin, adolescente, femei aflate la vîrsta fertilă și gravide, cu excepția cazului în care alte tratamente nu sunt eficace sau nu sunt tolerate. Femeile aflate la vîrsta 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)

##### Tratamentul tulburării bipolare

- Valproatul este contraindicat în timpul sarcinii
- 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 majoredin populația generală (aproximativ 2-3%). Riscul de malformații congenitale la copii după expunerea in utero la politerapie antiepileptică incluzând valproat este mai mare decât cel după expunerea la politerapie antiepileptică care nu include 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, dysmorphism facial, cheilopatatoschizis, 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 netratate.

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 valproat 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 capacitații 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 crescută 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 auditiv. 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, microftalmii) 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 contracepției 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 ajuta să ia o decizie informată legată de planificarea familială.

În cazul indicațiilor de tratament pentru tulburare bipolară, dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, trebuie să se adreseze unui medic specialist cu experiență în tratamentul tulburării bipolare, iar tratamentul cu valproat trebuie întrerupt și dacă este nevoie schimbat cu un alt tratament înainte de concepție și înainte de întreruperea contracepției.

#### *Femei gravide*

Utilizarea valproatului ca tratament pentru tulburarea bipolară este contraindicată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care nu există o alternativă adecvată de tratament (vezi pct. 4.3 și 4.4).

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 coagulării. De asemenea, a fost raportată afibrinogenemie, care poate fi letală. Cu toate acestea, acest sindrom trebuie diferențiat de scăderea factorilor coagulării dependenți de vitamina K, indusă de fenobarbital și inductorii enzimatici. Prin urmare, la nou-născuții trebuie investigate numărul trombocitelor, fibrinogenemia, coagulograma și factorii coagulării.
- 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, hiperexcitabilitate, nervozitate, hiperkinezie, tulburări ale tonusului, tremor, convulsiile 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 potențial de tulburări de neurodezvoltare la copiii conceputi de bărbați care urmău 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) conceputi de bărbați care urmău tratament în monoterapie cu medicamente care conțin valproat în cele 3 luni dinaintea momentului conceptiei, comparativ cu cei conceputi 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 asocierile 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 conceputi de bărbați care urmău 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 conceputi de bărbați care urmău 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 contracepție, 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 alăptați de femei tratate (vezi pct. 4.8).

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe temporar/opri tratamentul cu Depakine Chrono 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 capacitateii de a conduce vehicule si de a folosi utilaje**

Pacientul trebuie avertizat cu privire la **riscul de apariție a somnolenței**, în special în cazul politerapiei anticonvulsivante sau asocierii 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.

### *Afectiuni congenitale, familiale și genetice (vezi pct. 4.6)*

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

### *Tulburări hematologice și limfatice*

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:

- Scădere 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, amețeală.

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 întreruperea 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*

Frecvențe:

- Surditate.

## *Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale*

Mai puțin frecvențe:

- Efuziune pleurală.

## *Tulburări gastro-intestinale*

Foarte frecvențe:

- Greață.

Frecvențe:

- 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 întreruperea tratamentului.

Mai puțin frecvențe:

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

## *Tulburări renale și ale căilor urinare*

Frecvențe:

- Incontinență urinară.

Mai puțin frecvențe:

- Insuficiență renală.

Rare:

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

## *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Frecvențe:

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

Mai puțin frecvențe:

- Angioedem, 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 frecvențe:

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

Rare:

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

## *Tulburări endocrine*

Mai puțin frecvențe:

- 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*

Frecvențe:

- 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 întreruperea 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 (inclusiv chisturi și polipi)*

Rare:

- Sindrom mielodisplazic.

*Tulburări vasculare*

Frecvențe:

- Hemoragii (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Mai puțin frecvențe:

- Vasculită.

*Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Mai puțin frecvențe:

- Hipotermie, edem periferic non-sever.

*Tulburări hepatobiliare*

Frecvențe:

- 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 capacitatii 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 capacitatii 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](mailto:adr@anm.ro)

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

## **4.9 Supradoxaj**

### Simptomatologie

Semnele clinice ale supradoxajului 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 supradoxajului 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 supradoxaj, prezența conținutului de sodiu în formulările cu valproat poate conduce la hipernatremie.

### Abordare terapeutică

Tratamentul supradoxajului 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 supradoxaj 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: antiepileptice, derivați de acizi grași, acid valproic și săruri, codul ATC: N03AG01.

Valproat își exercită acțiunea, în principal, asupra sistemului nervos central.

Studiile farmacologice la animale au demonstrat că Depakine Chrono are proprietăți anticonvulsivante în diferite modele experimentale de epilepsie (convulsii generalizate și parțiale).

De asemenea, Depakine Chrono are activitate antiepileptică demonstrată în variate tipuri de epilepsie, la om.

Mecanismul principal de acțiune pare să fie legat de o potențare a transmisiei GABA-ergice.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Valproatul de sodiu este absorbit rapid, concentrația plasmatică maximă ( $C_{max}$ ) este atinsă după 1-4 ore, iar starea de echilibru este atinsă după 4-14 ore.

După administrarea orală, se absoarbe 85-100% din doză.

### Distribuție

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.

La majoritatea pacienților, timpul de înjumătățire plasmatică este de 8-20 ore, dar poate fi considerabil mai lung, în cazuri individuale. Insuficiența renală prelungește timpul de înjumătățire plasmatică.

Timpul de înjumătățire plasmatică poate fi prelungit până la 60 ore la copii cu vârstă sub 2 luni, dar la copii mai mari este similar cu cel de la adulți.

Corelările între doza administrată și efect, respectiv concentrația plasmatică și efect, nu sunt clar evaluate.

În majoritatea cazurilor, concentrația plasmatică la starea de echilibru este atinsă după 3-5 zile de tratament.

Concentrația în compartimentul lichidian este de aproximativ 10% din concentrația plasmatică.

Valproatul de sodiu se leagă de proteinele plasmatici în proporție de aproximativ 90%. Procentul mare de legare de proteinele plasmatici poate reprezenta un risc de interacțiuni semnificative clinic cu alte antiepileptice, în special fenitoïnă (vezi pct. 4.5).

Efectul clinic satisfăcător este obținut la concentrații plasmatici de 300-700  $\mu\text{mol/l}$ , dar trebuie luată în considerare situația clinică în ansamblu a pacientului (vezi pct. 4.2).

### Eliminare

Valproatul de sodiu este intens metabolizat și se excretă prin urină sub formă de metaboliți conjugați.

În comparație cu comprimatul gastro-rezistent, Depakine Chrono are  $C_{max}$  mai mică și fluctuații mai reduse ale concentrației plasmatici pe parcursul zilei.

### Copii și adolescenți

După vârstă de 10 ani, copiii și adolescenții au valori ale clearance-ului valproatului similară 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 vîrstă 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 vîrstă sub 2 luni a demonstrat o variabilitate considerabilă, cu valori cuprinse în intervalul de la 1 la 67 ore. La copiii cu vîrstă 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 şobolan sau efecte dominante letale la şoarece. 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 şoarece, şobolan și iepure.

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

După expunerea *in utero*, la şoarece și şobolan 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 şoareci. Nu sunt cunoscute mecanismele subiacente și relevanța clinică a acestor constatări.

În studiile privind toxicitatea după doze repetitive, degenerarea/atrofia testiculară sau anomaliiile spermatogenezei și scăderea greutății testiculare au fost raportate la şobolanii și cainii 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 şobolanul adult și de 90 mg/kg/zi la cainele adult.

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

La şobolanii tineri, s-a observat o scădere a greutății testiculare numai la doze care depășesc doza maximă tolerată (începând cu 240 mg/kg/zi, administrată pe cale intraperitoneală sau intravenoasă) și fără modificări histopatologice asociate. Nu s-au observat efecte asupra organelor reproductoare 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. Relevanța constatarilor testiculare pentru populația pediatrică nu este cunoscută.

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipientilor**

Nucleu

Hipromeloză 4000 (3000 mPa s)

Etilceluloză

Zaharină sodică

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Dioxid de siliciu coloidal hidratat

Film

Hipromeloză (6 mPa s)

Macrogol 6000

Talc

Dioxid de titan (E171)

Poliacrilat dispersie 30%

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 1 flacon din polipropilenă a 30 comprimate cu eliberare prelungită.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

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

## **7. DETINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

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

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

1671/2009/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2009

## **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/>.