REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţii adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Convulex 150 mg capsule moi gastrorezistente
Convulex 300 mg capsule moi gastrorezistente

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Convulex 150 mg capsule moi gastrorezistente
Fiecare capsulă moale gastrorezistentă conţine acid valproic 150 mg.

Convulex 300 mg capsule moi gastrorezistente
Fiecare capsulă moale gastrorezistentă conţine acid valproic 300 mg.

Excipienţi cu efect cunoscut: sorbitol.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale gastrorezistentă

Capsulă moale gastrorezistentă, gelatinoasă, de culoare roz, formă ovală, cu strat protector enteric.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Epilepsie
Tratamentul convulsiilor parţiale simple şi complexe, secundar generalizate, convulsii epileptice generalizate

Tulburări bipolare
Tratamentul episodului maniacal din tulburarea bipolară, atunci când tratamentul cu litiu este contraindicat sau nu este tolerat. Continuarea tratamentului după episodul maniacal poate fi luată în considerare la pacienţii care au răspuns la tratamentul cu valproat pentru episodul maniacal acut.

Migrenă
Profilaxia cefaleei migrenoase, dacă alte medicamente nu au fost eficace.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze
Pentru stabilirea dozajului individual, Convulex este disponibil în diferite concentraţii şi doze.

Copii de sex feminin, adolescente și femei cu potențial fertil

Administrarea valproatului trebuie iniţiată şi supravegheată de către un medic cu experienţă în tratamentul epilepsiei, tulburării bipolare sau migrenei. Valproatul nu trebuie utilizat la copii de sex feminin, adolescente și femei cu potențial fertil, cu excepția cazului în care alte tratamente nu sunt eficace sau nu sunt tolerate (vezi pct. 4.4 şi 4.6), iar beneficiul şi riscul trebuie reevaluate cu atenţie în cadrul revizuirilor regulate ale tratamentului.
Valproatul este prescris și eliberat din farmacie conform cu Programul de prevenire a sarcinii pentru valproat (pct. 4.3 și 4.4).
Pacienţi de sex masculin
Se recomandă ca administrarea Convulex să fie inițiată și supravegheată de către un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei sau tulburării bipolare sau migrenei (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Epilepsie
Este de preferat ca valproatul să fie prescris în monoterapie şi în doza minimă eficace, iar, dacă este posibil, într-o formă farmaceutică cu eliberare prelungită. Doza zilnică trebuie administrată divizat, în cel puţin două prize (vezi pct. 4.6).
În timpul monoterapiei cu acid valproic, doza totală zilnică poate fi administrată, de asemenea, în priză unică seara (până la doza maximă de 15 mg acid valproic/kg şi zi).

Regimul de dozaj variază în funcţie de vârstă şi de greutatea corporală. Doza optimă este stabilită în principal prin controlul crizelor convulsive; în general, nu este necesară determinarea de rutină a concentraţiei plasmatice a acidului valproic. Cu toate acestea, determinarea concentraţiei plasmatice a acidului valproic poate fi utilă în cazul în care nu se obţine efectul terapeutic dorit sau când se suspectează apariţia efectelor adverse (vezi pct. 5.2).

Tratament în monoterapie

Adulţi
Se recomandă iniţierea tratamentului cu 600 mg acid valproic (5-10 mg acid valproic/kg) pe zi, după care se măreşte gradat doza cu 5-10 mg acid valproic/kg, la intervale de 3-7 zile, până la obţinerea răspunsului terapeutic optim care, în general, se obţine la 1000 - 2000 mg acid valproic (20-30 mg acid valproic/kg) pe zi. În cazul în care nu se obţine efectul terapeutic dorit cu acest regim de dozaj, poate fi necesară creşterea dozei zilnice până la 2500 mg acid valproic pe zi.

Copii şi adolescenţi
Se recomandă iniţierea tratamentului cu 10-20 mg acid valproic/kg şi zi, după care se măreşte gradat doza cu 5-10 mg acid valproic/kg la intervale de 3-7 zile, până la obţinerea răspunsului terapeutic optim care, în general, se obţine la doze de 20 - 30 mg acid valproic/kg şi zi (vezi de asemenea, pentru orientare, tabelul regimului de dozaj). În cazul în care nu se obţine efectul terapeutic dorit cu acest regim de dozaj, poate fi necesară creşterea dozei zilnice până la 35 mg acid valproic/kg şi zi. În cazuri selecţionate, pot fi necesare doze mai mari de 40 mg acid valproic/kg şi zi.

La copiii care necesită doze mai mari de 40 mg acid valproic/kg şi zi, trebuie efectuată monitorizarea de rutină a parametrilor biochimici şi hematologici.

Copii cu greutatea peste 20 kg: doza iniţială recomandată de obicei este 300 mg acid valproic pe zi.

În cazul în care este necesară titrarea dozei, sunt recomandate forme farmaceutice lichide de Convulex pentru copii.

Pacienţi vârstnici
Proprietăţile farmacocinetice ale valproatului pot fi modificate la pacienţii vârstnici**.** Doza trebuie stabilită în funcţie de răspunsul clinic (vezi de asemenea pct. 5.2).

Se recomandă următoarele doze zilnice de valproat:
(tabel orientativ)

Vârsta	Greutatea corporală (kg)	Doza medie (mg pe zi)
3 - 6 luni	≈ 5,5 – 7,5	150
6 – 12 luni	≈ 7,5 - 10	150 - 300
1 – 3 ani	≈ 10 - 15	300 - 450
3 – 6 ani	≈ 15 - 20	450 - 600
7 – 11 ani	≈ 20 - 40	600 - 1200
12 – 17 ani	≈ 40 - 60	1000 - 1500
Adulţi (inclusiv pacienţi vârstnici)	≥ 60	1200 - 2100

Pacienţi cu insuficienţă renală şi/sau disfuncţie hepatică
Poate fi necesară scăderea dozei la pacienţii cu insuficienţă renală sau creşterea dozei la pacienţii cărora li se efectuează hemodializă. Valproatul este dializabil (vezi pct. 4.9). Doza trebuie modificată în funcţie de monitorizarea clinică a pacientului (vezi pct. 4.4). Doza trebuie adaptată în funcţie de răspunsul clinic, deoarece monitorizarea concentraţiei plasmatice poate determina erori (vezi de asemenea pct. 5.2).

Tratament în asociere
Când se iniţiază tratamentul cu Convulex la pacienţi aflaţi în tratament cu alte antiepileptice, doza celorlalte antiepileptice trebuie ajustată treptat. Iniţierea tratamentului cu Convulex trebuie făcută treptat, astfel încât doza optimă să fie atinsă după aproximativ 2 săptămâni. Când Convulex este utilizat în asociere cu anticonvulsivante cu efect inductor enzimatic hepatic, cum sunt: fenitoina, fenobarbitalul sau carbamazepina, poate fi necesară creşterea dozei cu 5-10 mg acid valproic/kg şi zi (vezi pct. 4.5).
După întreruperea altor antiepileptice cu efect inductor enzimatic hepatic, poate fi posibil controlul adecvat al crizelor cu o doză mică de Convulex. Dacă barbituricele sunt administrate concomitent cu acidul valproic şi, mai ales, dacă se observă sedarea (în special la copii), doza de barbiturice trebuie redusă.

Durata terapiei în epilepsie
Tratamentul epilepsiei este întotdeauna o terapie de lungă durată.
Ajustarea dozei, durata terapiei și întreruperea tratamentului cu Convulex trebuie să fie stabilite de un specialist (neurolog / neuro-pediatru) în funcție de fiecare situație individuală. De regulă, reducerea dozei sau întreruperea completă a medicamentului poate fi luată în considerare numai după cel puțin 2 - 3 ani de libertate convulsivă. Reducerea treptată trebuie făcută treptat pe o perioadă de unu până la doi ani.
Copiilor li se poate permite să „depășească” doza pe kg de greutate corporală, mai degrabă decât să-și ajusteze doza în funcție de vârstă; cu toate acestea, înregistrările EEG nu trebuie să se deterioreze în timpul acestui proces.
Experiența disponibilă este limitată în cazul utilizării pe termen lung a valproatului, în special pentru copiii cu vârsta sub 6 ani.

Episoade maniacale din tulburarea bipolară
Adulţi
Doza zilnică trebuie stabilită şi controlată de către medicul curant pentru fiecare pacient în parte.
Doza zilnică iniţială recomandată este de 750 mg. În plus, în studiile clinice, administrarea unei doze iniţiale de 20 mg acid valproic/kg a demonstrat, de asemenea, un profil de siguranţă 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 funcţie de răspunsul clinic.
Doza medie zilnică este cuprinsă, în general, între 1000 mg şi 2000 mg acid valproic. Pacienţii la care se administrează doze zilnice mai mari de 45 mg/kg şi zi trebuie monitorizaţi cu atenţie.
Continuarea tratamentului episoadelor maniacale din tulburarea afectivă bipolară trebuie adaptată individual, utilizând doza minimă eficace.

Copii şi adolescenţi
Eficacitatea Convulex pentru tratamentul episoadelor maniacale din tulburarea afectivă bipolară nu a fost stabilită la pacienţii cu vârsta sub 18 ani. Pentru informaţii privind siguranţa la copii vezi pct. 4.8.

Durata tratamentului este stabilită de medicul curant.

Migrena (numai pacienţi adulţi)

Femei aflate la vârsta fertilă şi gravide
Administrarea Convulex trebuie iniţiată şi supravegheată numai de către un medic cu experienţă în tratamentul migrenei. Tratamentul trebuie iniţiat numai dacă alte terapii nu sunt eficace sau nu sunt tolerate (vezi pct. 4.3, 4.4 şi 4.6), iar beneficiul şi riscul trebuie reevaluate cu atenţie în cadrul revizuirilor regulate ale tratamentului.

Tratamentul se iniţiază cu doza de 300 mg pe zi, fracţionată în mai multe prize, după care se măreşte treptat doza până la obţinerea efectului terapeutic dorit sau până la apariţia reacţiilor adverse. Pentru cei mai mulţi pacienţi poate fi eficace doza cuprinsă între 600 - 900 mg acid valproic pe zi.

Mod de administrare
Administrare orală.
Capsulele trebuie luate de preferat cu puțin lichid, în timpul sau după mese.

4.3 Contraindicaţii

Convulex este contraindicat în următoarele situaţii:
- hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1
- hepatită acută sau cronică
- antecedente personale sau heredocolaterale de disfuncţii hepatice severe, în special de etiologie medicamentoasă (în special de valproat)
- manifestă disfuncție pancreatică severă
- porfirie hepatică - pacienți cu tulburări cunoscute ale ciclului ureei (vezi pct. 4.4)
- la pacienţii diagnosticaţi cu tulburări mitocondriale cunoscute, cauzate de mutaţii la nivelul genei nucleare care codifică enzima mitocondrială polimeraza γ (POLG), de exemplu: la pacienţi cu sindrom Alpers-Huttenlocher, precum şi la copiii cu vârsta sub 2 ani suspectaţi a avea o tulburare asociată POLG (vezi pct. 4.4).

Tratamentul epilepsiei
- în sarcină, doar dacă nu există o alternativă adecvată de tratament (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- la femei cu potențial fertil, dacă nu sunt respectate condițiile programului de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Tratamentul tulburării bipolare și profilaxia crizelor de migrenă
- 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).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

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).

Convulex 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 și profilaxia crizelor de migrenă
- 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 garanta angajamentul, sunt discutate opțiunile de tratament, iar pacienta înțelege riscurile și măsurile care trebuie luate pentru a reduce la minim aceste riscuri.
- potențialul de apariție a unei sarcini este evaluat la toate pacientele.
- pacienta a înțeles și a luat la cunoștință riscul de apariție a malformațiilor congenitale și a tulburărilor de dezvoltare neurologică, inclusiv însemnătatea 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 contracepția și este capabilă să se conformeze necesității de a utiliza mijloace eficace de contracepție (pentru mai multe detalii va rugăm să citiți subpct. Contracepția 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, tulburării bipolare sau migrenei.
- 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 contracepție.
- 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 prescriptori 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 părinții/ tutorii 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 însemnătatea acestor riscuri pentru copiii expuși la valproat *in utero*.
- La pacientele care au avut menarhă, medicul prescriptor trebuie să reevalueze 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 (test de sarcină din plasmă), confirmat de către un specialist din domeniul sănătății, pentru a elimina posibilitatea utilizării accidentale în sarcină.

Contracepție
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. Acestor paciente trebuie să li 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 contraceptive 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 de 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 contracepție eficace.

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

Reevaluările anuale ale tratamentului realizate de către medicul specialist
Medicul specialist trebuie să reevalueze cel puțin anual dacă tratamentul cu valproat este cel mai potrivit pentru pacientă. Medicul specialist trebuie să discute 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 ceea ce privește indicațiile de tratament pentru tulburarea bipolară și migrenă, dacă o femeie intenționează să rămână gravidă trebuie să se adreseze unui medic specialist cu experiență în tratamentul tulburării bipolare și al migrenei, iar tratamentul cu valproat trebuie întrerupt și, dacă este necesar, schimbat cu un alt tratament înainte de contracepție și înainte de întreruperea contracepției.

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
- de fiecare dată când este eliberată rețeta de valproat, este furnizat cardul pentru pacientă și că pacientele înțeleg conținutul acestui card.
- pacientele sunt sfătuite să nu oprească 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 adverstismentele 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 Formularul anual de luare la cunoștință a

riscurilor.

Utilizarea la pacienții de sex masculin
Un studiu observațional retrospectiv sugerează un risc crescut de apariție a tulburărilor de neurodezvoltare (TND) la copiii concepuți de bărbați care urmau tratament cu medicamente care conțin valproat în cele trei luni dinaintea momentului concepției, 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 evaluați 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 tulburării bipolare sau migrenei, după caz.

Materialele educaționale 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.

Disfuncţia hepatică
Măsuri pentru depistarea precoce a leziunilor hepatice
Înainte de iniţierea tratamentului, şi apoi periodic în primele 6 luni în timpul tratamentului, trebuie determinaţi de rutină parametrii funcţiei hepatice, în special la pacienţii cu risc crescut şi la cei cu istoric de afecţiune hepatică; aceşti pacienţi trebuie atent supravegheaţi clinic (vezi pct. 4.8).
Testele funcţionale hepatice trebuie să includă determinarea timpului de protrombină, a transaminazelor şi/sau bilirubinei şi/sau produşilor de degradare ai fibrinogenului. Iniţial, poate apare o creştere a transaminazelor, de regulă, tranzitorie şi care răspunde la reducerea dozei.
La pacienţii cu anomalii ale parametrilor de biochimie sanguină trebuie efectuate evaluări clinice periodice şi monitorizată funcţia hepatică (inclusiv timp de protrombină), până la normalizarea acestor anomalii. Cu toate acestea, un timp de protrombină prelungit anormal, în special asociat cu valori anormale ale altor teste relevante (scăderea semnificativă a fibrinogenului și a factorilor de coagulare; creșterea nivelului de bilirubină și creșterea transaminazelor), impune întreruperea tratamentului.

Medicul nu trebuie să se bazeze exclusiv pe biochimia sângelui, deoarece rezultatele de laborator nu sunt neapărat modificate. Istoricul medical și starea clinică sunt esențiale pentru evaluarea clinică. Dacă este necesar, pot fi luate în considerare ajustările dozei. Orice utilizare concomitentă de salicilați trebuie oprită, deoarece aceștia utilizează aceeași cale metabolică și cresc astfel riscul de insuficiență hepatică (vezi pct. 4.5).
Medicul curant ar trebui să ia în considerare faptul că, în cazuri izolate, enzimele hepatice pot fi crescute tranzitoriu chiar și fără nicio tulburare a funcției hepatice, în special la inițierea tratamentului.

Disfuncţia hepatică, incluzând insuficienţa hepatică, cu evoluţie letală, a apărut la pacienţi al căror tratament a inclus acidul valproic.
Pacienţii cu riscul cel mai mare sunt copiii, în special cei cu vârsta sub 3 ani şi cei cu tulburări metabolice ereditare sau degenerative, afectări cerebrale sau crize convulsive severe asociate cu retard mintal. La acest grup de pacienţi se recomandă tratamentul în monoterapie şi precauţie specială.

Majoritatea acestor complicaţii au apărut în primele 6 luni de tratament, în special între săptămânile 2 – 12, cel mai frecvent când acidul valproic este asociat cu alte antiepileptice.
S-a observat că incidența scade semnificativ la copiii cu vârsta peste 3 ani.
Rezultatul acestor tulburări poate fi fatal. Dezvoltarea concomitentă a hepatitei și pancreatitei crește riscul de rezultat fatal.
Pentru stabilirea diagnosticului corect al stadiilor incipiente ale insuficienţei hepatice este mai utilă observarea simptomatologiei clinice decât investigaţiile de laborator.
Dacă se suspectează o tulburare severă a funcției hepatice sau leziuni pancreatice, valproatul trebuie întrerupt imediat. Ca măsură de precauție, ar trebui întreruptă și alte medicamente concomitente, dacă pot provoca reacții adverse similare datorită căilor metabolice comune. În cazuri izolate, starea clinică se poate agrava în ciuda precauțiilor menționate mai sus.

Simptome potențiale
Conștientizarea potențialelor simptome clinice este esențială pentru diagnosticarea precoce. Următoarele simptome și semne care pot preceda leziuni hepatice trebuie luate în considerare în special în cazul pacienților cu risc:

-simptome nespecifice de debut brusc, cum sunt: stare generală de rău, astenie, pierderea poftei de mâncare, letargie, edem, anorexie, somnolenţă, uneori asociate cu vărsături repetate şi dureri abdominale, icter;
-la pacienţii cu epilepsie, reapariţia convulsiilor.

Apariţia acestor simptome este o indicaţie pentru întreruperea imediată a administrării medicamentului. Pacienţii (sau familia lor, pentru copii) trebuie sfătuiţi să raporteze imediat medicului apariţia acestor simptome, în vederea investigării clinice. În acest caz, examinarea clinică și evaluarea funcției hepatice trebuie efectuate imediat.

Pancreatită
Foarte rar, au fost raportate pancreatite severe, cu evoluţie letală. La copii există un risc mai crescut de apariţie a pancreatitei cu consecinţe letale, care scade odată cu vârsta.
Pacienţii cu crize convulsive severe sau cu afectare neurologică severă, trataţi cu mai multe antiepileptice, au risc crescut pentru apariţia pancreatitei severe. Asocierea insuficienţei hepatice cu pancreatita creşte riscul letal. Dacă apar simptome sugestive de pancreatită (cum sunt: durere abdominală, greaţă, vărsături), pacienţii trebuie sfătuiţi să se adreseze imediat medicului. La aceşti pacienţi trebuie efectuată o evaluare medicală atentă (incluzând determinarea amilazei serice); în caz de pancreatită, tratamentul cu acid valproic trebuie întrerupt.
Pacienţii cu antecedente de pancreatită trebuie atent supravegheaţi clinic (vezi pct. 4.8).

Creştere în greutate
Foarte frecvent, valproatul determină creşterea în greutate, care poate fi marcantă şi progresivă. Pacienţii trebuie atenţionaţi asupra acestui risc la iniţierea tratamentului şi trebuie adoptate strategii adecvate pentru minimalizarea acestuia.

Lupus eritematos sistemic
Deşi rar, valproatul poate induce lupus eritematos sistemic sau poate agrava un lupus eritematos existent. La pacienții cu lupus eritematos sistemic, valproatul trebuie utilizat numai după o evaluare riguroasă a raportului beneficiu-risc.

Agenți carbapenemici
Nu este recomandată utilizarea concomitentă de acid valproic / valproat de sodiu și agenți carbapenemici (vezi pct. 4.5).

Hiperamoniemie
Dacă se suspectează prezenţa unei tulburări enzimatice a ciclului ureic, trebuie efectuate investigaţii privind metabolismul aminoacizilor şi proteinelor înainte de iniţierea tratamentului datorită riscului de hiperamoniemie al valproatului (vezi și pct. 4.8). La pacienții care dezvoltă simptome precum: apatie,

somnolență, vărsături, hipotensiune arterială sau creșterea frecvenței convulsiilor, trebuie verificate nivelurile serice de amoniac și valproat, iar dozele de valproat trebuie să fie reduse.

Hormoni tiroidieni
În funcţie de concentraţia plasmatică, valproatul poate deplasa hormonii tiroidieni de pe locurile lor de legare de proteinele plasmatice, crescându-le metabolizarea şi determinând un fals diagnostic de hipotiroidie**.**

Suicid/Ideaţie suicidară
Ideaţia suicidară şi comportamentul suicidar au fost raportate la pacienţii trataţi cu medicamente antiepileptice în câteva indicaţii. O metaanaliză a studiilor randomizate, placebo-controlate cu medicamente antiepileptice a arătat, de asemenea, un risc uşor crescut de ideaţie şi comportament suicidar (vezi pct. 5.1). Mecanismul acestui efect nu este cunoscut şi datele disponibile nu exclud posibilitatea existenţei unui risc crescut la acidul valproic.
Ca urmare, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semnele de ideaţie suicidară şi comportament suicidar şi trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienţii (şi cei care îi îngrijesc) trebuie avertizaţi să solicite sfatul medicului dacă apar semne de ideaţie suicidară şi comportament suicidar.

Pacienţi cu diabet zaharat
Deoarece valproatul este excretat în principal pe cale renală, parţial sub formă de corpi cetonici, poate determina reacţii fals pozitive pentru corpi cetonici la testele urinare efectuate pacienţilor suspectaţi de diabet zaharat.

Epilepsie
Întreruperea bruscă a valproatului poate determina creşterea frecvenţei crizelor epileptice.

Terapia pe termen lung
În timpul terapiei de lungă durată în asociere cu alte antiepileptice, în special fenitoină, se pot dezvolta simptome și semne de afectare a creierului (encefalopatie) (frecvență crescută a convulsiilor, lipsă de impuls, stupoare, slăbiciune musculară, tulburări motorii (parkinsonism, distonie, diskinezii coreatiforme), modificări severe ale EEG) (vezi pct. 4.5).

Investigații hematologice
Înainte de inițierea terapiei și, de asemenea, înainte de intervenția chirurgicală și în caz de hematom sau sângerare spontană, ar trebui efectuate analize de sânge adecvate (hemoleucogramă completă, inclusiv număr de trombocite, timp de sângerare, teste de coagulare) pentru a clarifica dacă există un potențial crescut de complicații hemoragice (vezi pct. 4.8). Trebuie acordată precauție dacă timpul de tromboplastină clar prelungit (timpul redus al lui Quick) este asociat cu alte rezultate modificate de laborator, cum ar fi: scăderea nivelului de fibrinogen, scăderea factorilor de coagulare, creșterea bilirubinei sau creșterea enzimelor hepatice.

Afectarea măduvei osoase
Pacienții cu antecedente de afectare a măduvei osoase trebuie monitorizați îndeaproape.

Insuficiență renală
La pacienții cu insuficiență renală poate fi necesară reducerea dozei. Dozele trebuie ajustate în funcție de răspunsul clinic, deoarece monitorizarea concentrațiilor plasmatice poate fi înșelătoare.

Deficitul de carnitină-palmitoil transferază (CPT-) II
Pacienții cu deficit preexistent de carnitină-palmitoil transferază (CPT-) II ar trebui avertizați asupra unui risc crescut de rabdomioliză care se dezvoltă prin terapia cu valproat.

Sugari mai mici de 3 ani
La sugarii mai mici de 3 ani se recomandă monoterapie cu valproat. Înainte de începerea terapiei, beneficiul tratamentului antiepileptic trebuie să fie cântărit în raport cu riscul de leziuni hepatice sau pancreatită. Utilizarea concomitentă a salicilaților trebuie evitată la acești pacienți din cauza riscului de hepatotoxicitate (vezi pct. 4.5).

Pacienţii suspectaţi sau diagnosticaţi cu boală mitocondrială
Valproatul poate declanşa sau agrava semnele clinice ale bolilor mitocondriale preexistente cauzate de mutaţii la nivelul ADN-ului mitocondrial, precum şi la nivelul genei nucleare care codifică POLG. Au fost raportate, în special, insuficienţă hepatică acută indusă de valproat şi decese de cauze hepatice cu o frecvenţă mai mare la pacienţii cu sindroame neurometabolice ereditare cauzate de mutaţii ale genei pentru enzima mitocondrială polimerază γ (POLG), de exemplu pacienţi cu sindromul Alpers-Huttenlocher.
Tulburările asociate POLG trebuie suspectate la pacienţii cu antecedente familiale sau cu simptome caracteristice unei tulburări asociate POLG, incluzând, dar fără a se limita la, encefalopatie de etiologie necunoscută, epilepsie refractară 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 mutaţiei genei POLG trebuie realizată în conformitate cu practica clinică actuală pentru evaluarea din cadrul diagnosticării unor astfel de tulburări (vezi pct. 4.3).

Convulsii agravate
Ca și în cazul altor antiepileptice, unii pacienți pot prezenta, în loc de o îmbunătățire, o înrăutățire reversibilă a frecvenței și severității convulsiilor (inclusiv starea epileptică) sau apariția unor noi tipuri de convulsii, cu valproat. În caz de convulsii agravate, pacienții trebuie sfătuiți să consulte imediat medicul (vezi pct. 4.8).

Sorbitol
Convulex 150 mg capsule moi gastrorezistente
Acest medicament conține 4,7 mg de sorbitol per fiecare capsulă.

Convulex 300 mg capsule moi gastrorezistente
Acest medicament conţine 7,7 mg de sorbitol per fiecare capsulă.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Efecte ale valproatului asupra altor medicamente

Neuroleptice, inhibitori de monoaminoxidază (IMAO), antidepresive şi benzodiazepine
Valproatul poate potenţa efectul sedativ şi hipnotic al altor medicamente psihotrope, cum sunt: neuroleptice, inhibitori de monoaminoxidază, antidepresive şi benzodiazepine; prin urmare, se recomandă monitorizarea clinică atentă şi ajustarea corespunzătoare a dozelor acestor medicamente atunci când este necesar. Asocierea cu clonazepam poate determina apariţia absenţelor.

Litiu
Valproatul nu afectează concentrațiile serice de litiu.

Diazepam
La voluntarii sănătoși, valproatul a deplasat diazepamul de la locurile sale de legare a plasmei și i-a inhibat metabolismul. În terapia concomitentă, concentrația diazepamului nelegat poate crește, iar clearance-ul plasmatic și volumul de distribuție al fracției diazepam nelegate pot scădea (cu 25 și, respectiv, 20%). Cu toate acestea, timpul de înjumătățire rămâne neschimbat.

Lorazepam
O scădere a clearance-ului plasmatic al lorazepamului cu până la 40% a apărut la persoanele sănătoase după administrarea concomitentă de valproat și lorazepam.

Alcool etilic
Valproatul poate potenţa efectele alcoolului etilic, de aceea consumul de alcool trebuie evitat în timpul tratamentului cu valproat.

Fenobarbital
Valproatul de sodiu creşte concentraţia plasmatică a fenobarbitalului (prin inhibarea metabolizării hepatice a acestuia) şi poate să apară sedare, în special la copii. Din acest motiv se recomandă monitorizare clinică permanentă în primele 15 zile ale tratamentului asociat, cu reducerea imediată a dozei de fenobarbital dacă apare sedarea. Dacă este necesar, trebuie determinate concentraţiile plasmatice ale fenobarbitalului.

Primidona
Valproatul de sodiu creşte concentraţiile plasmatice ale primidonei, cu exacerbarea reacţiilor sale adverse (cum este sedarea), efecte care dispar în cazul tratamentului de lungă durată. Se recomandă atentă monitorizare clinică, în special la începutul tratamentului asociat, cu ajustarea dozei atunci când este necesar.

Fenitoina
Valproatul de sodiu scade concentraţia plasmatică totală a fenitoinei. În plus, valproatul creşte concentraţia de fenitoină liberă, cu apariţia unor simptome de supradozaj (valproatul deplasează fenitoina de pe locurile de legare de proteinele plasmatice şi îi reduce metabolizarea hepatică). De aceea, se recomandă atentă monitorizare clinică. Când se determină concentraţia plasmatică a fenitoinei, trebuie evaluată în special concentraţia plasmatică de fenitoină liberă (vezi pct. 4.2 „Tratament în asociere“ şi pct. 4.4 „Terapia pe termen lung“).

Carbamazepina
A fost raportată toxicitate clinică atunci când valproatul a fost administrat concomitent cu carbamazepină, deoarece valproatul poate potenţa efectele toxice ale carbamazepinei. Se recomandă atentă monitorizare clinică, în special la începutul tratamentului asociat, cu ajustarea dozei atunci când este necesar.

Lamotrigina
Valproatul poate reduce metabolizarea lamotriginei şi îi poate creşte timpul de înjumătăţire plasmatică. Doza trebuie ajustată (doza de lamotrigină scăzută), când este necesar. Asocierea lamotriginei cu valproatul poate creşte riscul reacţiilor cutanate (severe), în special la copii. Prin urmare, se recomandă monitorizarea clinică și reducerea dozei de lamotrigină (după caz).

Zidovudina
Valproatul poate creşte concentraţia plasmatică a zidovudinei, ducând la creşterea toxicităţii zidovudinei.

Factorii de coagulare dependenţi de vitamina K şi acidul acetilsalicilic
Efectul anticoagulant al warfarinei, al altor anticoagulante cumarinice şi efectul antiplachetar al acidului acetilsalicilic pot fi crescute datorită deplasării lor de pe locurile de legare de proteinele plasmatice, determinate de valproat. Timpul de protrombină trebuie monitorizat frecvent în timpul administrării anticoagulantelor orale.

Felbamate
Valproatul poate crește nivelul seric al felbamatului cu până la 50% prin reducerea clearance-ului mediu al felbamatului cu până la 16%. Dozajul trebuie ajustat în conformitate cu monitorizarea clinică.

Temozolomid
Administrarea concomitentă cu temozolomid poate determina o uşoară scădere a clearance-ului temozolomidului, efect care însă nu este clinic semnificativ.

Topiramat, acetazolamidă
Administrarea concomitentă de valproat cu topiramat și acetazolamidă a fost asociată cu encefalopatie și/sau hiperamoniemie. Prin urmare, pacienții trebuie monitorizați după caz.

Olanzapină
Valproatul poate reduce concentrațiile plasmatice de olanzapină.

Rufinamida

Valproatul poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de rufinamidă. Acest efect depinde de valorile plasmatice ale valproatului. Trebuie acordată precauție, în special la copii, deoarece acest grup de pacienți este mai probabil să fie afectat de această interacțiune.

Propofol
Valproatul poate determina creșterea concentrațiilor sanguine de propofol. În cazul utilizării concomitente cu valproat, doza de propofol trebuie redusă.

Nimodipină
La pacienții tratați concomitent cu valproat de sodiu și nimodipină, expunerea la nimodipină poate fi crescută cu 50%.

Efectele altor medicamente asupra valproatului

Antiepilepticele inductoare enzimatice
Antiepilepticele inductoare enzimatice (cum sunt: *fenitoină, fenobarbital, primidonă, carbamazepină*) scad concentraţiile plasmatice ale valproatului. În caz de tratament asociat, dozele trebuie ajustate, în funcţie de concentraţia plasmatică. La utilizarea concomitentă de valproat cu fenitoină sau fenobarbital, nivelurile plasmatice ale metaboliților acidului valproic pot crește. Prin urmare, pacienții aflați sub tratament combinat cu aceste substanțe trebuie monitorizați îndeaproape pentru semne sau simptome de hiperamonemie (vezi mai sus).

Felbamat
Asocierea valproatului cu felbamatul scade clerance-ul valproatului cu 22-50 % și poate creşte concentraţia plasmatică a valproatului. Doza valproatului trebuie ajustată pe baza monitorizării.

Meflochina/clorochina
Este necesară precuție, deaorece atât meflochina, cât şi clorochina, pot reduce pragul de apariţie a convulsiilor. În plus, meflochina poate scade concentraţia plasmatică a valproatului și există astfel posibilitatea precipitării crizelor epileptice în timpul tratamentului concomitent. Doza de acid valproic trebuie ajustată corespunzător.

Medicamente care se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice
În cazul administrării concomitente a acidului valproic cu medicamente care se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice, cum este acidul acetilsalicilic, poate deplasa acidul valproic de pe locurile sale de legare de proteinele plasmatice și poate crește concentraţia plasmatică a acidului valproic liber. Trebuie evitată utilizarea concomitentă a medicamentelor care conțin valproat cu cele care conțin acid acetilsalicilic la copiii cu vârsta sub 12 ani și poate fi luată în considerare la adolescenți numai după o evaluare atentă a raportului beneficiu-risc.

Cimetidina, eritromicina
În cazul administrării concomitente cu cimetidina sau eritromicina, concentraţia plasmatică a valproatului poate creşte, ca rezultat al metabolizării hepatice reduse.

Antibiotice de tip carbapenemi (cum sunt: panipenem, meropenem, imipenem)
La administrarea concomitentă de valproat cu agenţi carbapenemici s-a raportat o scădere a concentraţiilor plasmatice ale acidului valproic, care determină în 2 zile o scădere cu 60-100% a nivelului plasmatic al acidului valproic. Datorită instalării rapide şi a scăderii accentuate care nu poate fi controlată, trebuie evitată administrarea concomitentă de carbapenemi la pacienţii stabilizaţi pe acid valproic (vezi pct. 4.4). Dacă administrarea unui medicament din acest tip de antibiotice este esențială, trebuie efectuată o monitorizare atentă a nivelului plasmatic al acidului valproic.

Rifampicina
Rifampicina poate scădea nivelul sanguin al acidului valproic, rezultând o scădere a efectului terapeutic. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei de valproat în cazul administrării concomitente cu rifampicină

Colestiramina
Colestiramina poate să scadă absorbţia acidului valproic.

Fluoxetina
Se recomandă prudență, deoarece utilizarea concomitentă a fluoxetinei poate modifica (crește sau reduce) nivelurile serice ale acidului valproic. Prin urmare, se recomandă monitorizarea nivelului seric al acidului valproic.

Inhibitori de protează
Utilizarea concomitentă a valproatului cu inhibitori de protează, cum ar fi lopinavir și ritonavir, poate determina scăderea nivelului metaboliților acidului valproic.

Produse care conțin estrogen, inclusiv contraceptive hormonale care conțin estrogen
Estrogenii sunt inductori ai izoformelor UDP-glucuronosil transferază (UGT) implicate în glucuronoconjugarea valproatului și pot crește clearance-ul valproatului, ceea ce ar duce la scăderea concentrației serice a valproatului și potențial scăderea eficacității valproatului (vezi pct. 4.4). Luați în considerare monitorizarea nivelurilor serice de valproat.
Dimpotrivă, valproatul nu are efect inductor enzimatic; în consecință, valproatul nu reduce eficacitatea agenților estroprogestativi la femeile care primesc contracepție hormonală.

Metamizol
Administrarea concomitentă cu metamizol, care este un inductor pentru enzimele metabolizante, inclusiv CYP2B6 și CYP3A4, poate determina o diminuare a concentrațiilor plasmatice ale acestor medicamente, cu o potențială scădere a eficacității clinice. Prin urmare, se recomandă prudență atunci când metamizolul este administrat concomitent; trebuie monitorizate răspunsul clinic și/sau concentrațiile plasmatice ale medicamentelor, după cum se consideră adecvat.

Alte interacțiuni

Se recomandă prudenţă la administrarea acidului valproic cu antiepilepticele noi a căror farmacodinamie nu este bine stabilită.

Nu se poate exclude faptul că medicamentele potențial hepatotoxice, precum și alcoolul, pot spori toxicitatea hepatică a valproatului.

Deoarece valproatul este excretat preponderent pe cale renală sub formă de corpuri cetonice, trebuie luată în considerare posibilitatea rezultatelor fals pozitive ale unui test pentru excreția corpului cetonic la pacienții diabetici testați pentru cetoacidoză.

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

Acidul valproic poate provoca deplasarea hormonilor tiroidieni de la locurile de legare a proteinelor, sporind metabolizarea acestora. Acest lucru poate duce la o presupunere falsă a diagnosticului de hipotiroidism.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina și femei cu potențial fertil

Valproatul este contraindicat pentru tratamentul tulburării bipolare și migrenei în timpul sarcinii. Valproatul este contraindicat pentru tratamentul epilepsiei în sarcină, cu excepția situației în care nu există o alternativă potrivită de tratament pentru epilepsie. Utilizarea valproatului este contraindicată la femeile cu potențial fertil, dacă nu sunt îndeplinite condițiile privind programului de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Teratogenitate și efecte asupra dezvoltării în urma expunerii in utero
La femei, Aaât monoterapia cu valproat, cât şi politerapia cu valproat sunt asociate cu rezultate anormale ale sarcinii. Datele disponibile sugerează că politerapia antiepileptică, inclusiv valproatul, este asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale decât monoterapia cu valproat.
S-a demonstrat că valproatul traversează bariera placentară atât la speciile de animale, cât și la oameni (vezi pct. 5.2).
La animale: s-au demonstrat efecte teratogene la șoareci, șobolani și iepuri (vezi pct. 5.3).

Malformaţii congenitale cauzate de expunerea in utero
Datele obţinute dintr-o meta-analiză (inclusiv din registre şi studii de cohortă) au evidenţiat faptul că 10,73% dintre copiii femeilor cu epilepsie, expuse la valproat administrat în monoterapie în timpul sarcinii, au avut malformaţii congenitale (IÎ 95%: 8,16 - 13,29). Acesta este un risc de malformaţii majore mai mare decât cel observat la populaţia generală, la care riscul este de aproximativ 2-3%. Riscul este dependent de doză, dar nu poate fi stabilită o doză prag, sub care nu există niciun risc.

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

Expunerea in utero la valproat poate duce, de asemenea, la insuficiență auditivă sau surditate din cauza malformațiilor urechii și/sau nasului (efect secundar) și/sau a toxicității directe asupra funcției auditive. Cazurile descriu surditate sau deficiență de auz atât unilaterală, cât și bilaterală. Rezultatele nu au fost raportate pentru toate cazurile. Când s-au raportat rezultatele, majoritatea cazurilor nu și-au revenit. echii și/sau nasului (efect secundar) și/sau a toxicității directe asupra funcției auditive. Cazurile descriu surditate sau deficiență de auz atât unilaterală, cât și bilaterală. Rezultatele nu au fost raportate pentru toate cazurile. Când s-au raportat rezultatele, majoritatea cazurilor nu și-au revenit.

Expunerea la valproat *in utero* poate duce, de asemenea, la afectarea auzului sau surditate din cauza malformaţiilor urechii şi/sau nasului (efect secundar) şi/sau a toxicităţii directe asupra funcţiei auditive. Cazurile descriu surditate sau afectare a auzului atât unilaterală, cât şi bilaterală. Evoluţia nu a fost raportată pentru toate cazurile. În situaţiile în care a fost raportată evoluţia, majoritatea cazurilor nu s-au remis.

Tulburări de neurodezvoltare cauzate de expunerea in utero
Datele au arătat că expunerea *in utero* la valproat poate avea reacţii adverse asupra dezvoltării mintale şi fizice a copiilor expuşi. Riscul pare să fie dependent de doză, dar din datele disponibile nu poate fi stabilită o doză prag, sub care nu există niciun risc. Perioada gestaţională exactă în care există riscul de apariţie a acestor reacţii este incertă şi nu se poate exclude posibilitatea unui risc pe întreaga durată a sarcinii.

Studiile efectuate la copii preşcolari care au fost expuşi *in utero* la valproat au arătat că până la 30-40% dintre aceştia au prezentat întârzieri ale dezvoltării timpurii, cum sunt: întârzieri în vorbire şi mers, capacitate intelectuală redusă, abilităţi lingvistice deficitare (vorbire şi înţelegere) şi probleme cu memoria.

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

Există date limitate cu privire la rezultatele pe termen lung.

Datele disponibile arată că la copiii expuşi *in utero* la valproat există un risc mai mare de apariţie a tulburărilor din sfera autismului (risc aproximativ de trei ori mai mare) şi a autismului infantil (risc aproximativ de cinci ori mai mare), comparativ cu populaţia generală din studiu.

Date limitate sugerează că la copiii expuşi *in utero* la valproat există o probabilitate mai mare de a dezvolta simptome de tulburare hiperkinetică cu deficit de atenţie (ADHD).

Femeile aflate la vârsta fertile
Produse care conțin estrogen
Produsele care conțin estrogen, inclusiv contraceptivele hormonale care conțin estrogen, pot crește clearance-ul valproatului, ceea ce ar duce la scăderea concentrației serice a valproatului și la scăderea potențială a eficacității valproatului (vezi pct. 4.4 și 4.5).

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 in 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 o ajuta să ia o decizie informată legată de planificarea familială.
În cazul indicațiilor de tratament pentru tulburare bipolară și migrenă, dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, trebuie să se adreseze unui medic specialist cu experiență în tratamentul tulburării bipolare și al migrenei, iar tratamentul cu valproat trebuie întrerupt și, dacă este necesar, schimbat cu un alt tratament înainte de contracepție și înainte de întreruperea contracepției.

Femei gravide
Utilizarea valproatului ca tratament pentru tulburarea bipolară și profilaxia crizelor de migrenă 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 rămâne gravidă, trebuie îndrumată imediat către un medic specialist care să aibă în vedere opțiuni alternative de tratament. În timpul sarcinii, convulsiile tonico-clonice materne şi statusul epileptic asociat cu hipoxie pot avea un risc deosebit de deces pentru mamă şi pentru făt.
Dacă, în ciuda riscurilor asociate cu utilizarea valproatului în sarcină a variantelor alternative de tratament, în situații excepționale, o femeie gravidă trebuie să utilizeze valproat ca tratament pentru epilepsie, se recomandă:
- 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 plasmatice mari (vezi pct. 4.2).-Evitați combinația cu alte antiepileptice
-Mai mult, trebuie efectuată o monitorizare regulată a concentrațiilor serice. S-a văzut că concentrațiile de acid valproic liber rămân relativ constante în timpul primului și al doilea trimestru de sarcină, în timp ce s-a raportat că acestea cresc la o valoare triplă în timpul celui de-al treilea trimestru până la naștere
-Valproatul trece placenta și atinge concentrații mai mari în serul fetal decât în serul matern.
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 malformaţiile cauzate de expunerea la valproat.

Datele disponibile demonstrează că în cazul tratării femeilor gravide cu anticonvulsivante, este indicată monoterapia. Doza trebuie stabilită înainte de sarcină, administrând fracţionat doza minimă eficace, în mai multe prize, deoarece apariţia malformaţiilor tinde să fie asociată cu valori mai mari ale dozei zilnice totale şi ale dozei individuale. Incidenţa defectelor de tub neural creşte odată cu creşterea dozei de administrare, în special la doze mai mari de 1000 mg valproat/zi.
Administrarea în mai multe doze împărțite pe parcursul zilei și utilizarea unei forme farmaceutice cu eliberare prelungită sunt de preferat pentru a evita nivelurile plasmatice de vârf ridicate. În timpul sarcinii, tratamentul antiepileptic sau antimaniacal eficient cu valproat nu trebuie întrerupt fără o reevaluare a beneficiilor și riscurilor acestuia de către un medic cu experiență în tratamentul epilepsiei și / sau tulburării bipolare. Cu toate acestea, ar trebui instituită o monitorizare prenatală specializată pentru a

detecta primele semne de posibilă apariție a unui defect al tubului neural sau a oricărei alte malformații. Sarcinile trebuie examinate cu atenție prin ultrasunete și alte tehnici adecvate (vezi pct. 4.4).

Pacienții de sex masculin și riscul potențial de tulburări de neurodezvoltare la copiii concepuți de bărbați care urmau tratament cu medicamente care conțin valproat în cele 3 luni dinaintea momentului concepției
Un studiu observațional 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 concepției, comparativ cu cei concepuți de bărbați tratați în monoterapie cu lamotrigină sau levetiracetam, cu un risc relativ (RR) cumulativ ajustat de 1,50 (95% IÎ: 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 concepuți de bărbați care urmau tratament cu medicamente care conțin valproat în cele 3 luni dinaintea momentului concepției, 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 concepției (de exemplu, mai exact permițând 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 evaluați 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 aceștia. Trebuie evaluate circumstanțele individuale în fiecare caz. Se recomandă să se solicite sfatul unui medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei, tulburării bipolare sau migrenei, după caz.
Riscul pentru nou-născut

- Au fost raportate foarte rar cazuri de sindrom hemoragic la nou-născuţii ale căror mame au utilizat valproat în timpul sarcinii. Acest sindrom hemoragic este corelat cu trombocitopenie, hipofibrinogenemie şi/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 diferenţiat de scăderea factorilor coagulării dependenţi de vitamina K, indusă de fenobarbital şi inductorii enzimatici. Prin urmare, la nou-născuţi trebuie investigate numărul trombocitelor, fibrinogenemia, coagulograma şi factorii coagulării.
- Au fost raportate cazuri de hipoglicemie la nou-născuţii ale căror mame au utilizat valproat în timpul trimestrului al treilea de sarcină.
- Au fost raportate cazuri de hipotiroidie la nou-născuţii ale căror mame au utilizat valproat în timpul sarcinii.
- Poate să apară sindrom de sevraj (cu manifestări cum sunt, în special, agitaţie, iritabilitate, hiperexcitabilitate, nervozitate, hiperkinezie, tulburări ale tonusului, tremor, convulsii şi tulburări de hrănire) la nou-născuţii ale căror mame au utilizat valproat în timpul ultimului trimestru de sarcină.

Alăptarea
La om, valproatul se excretă în lapte, în care atinge o concentraţie cuprinsă între 1% şi 10% din concentraţia plasmatică maternă. Au fost evidenţiate tulburări hematologice la nou-născuţii/sugarii alăptaţi de femei tratate (vezi pct. 4.8).
Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe temporar/opri tratamentul cu Convulex având în vedere beneficiul alăptării pentru copil şi beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea
La femeile care utilizează valproat s-a raportat apariţia amenoreei, ovarelor polichistice şi creşterea concentraţiilor plasmatice de testosteron (vezi pct. 4.8). De asemenea, administrarea valproatului poate afecta fertilitatea la bărbaţi (vezi pct. 4.8). Rapoartele de caz indică faptul că afectarea fertilităţii este reversibilă după întreruperea tratamentului.

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje

În multe cazuri, prin controlul crizelor obţinut prin tratamentul cu acid valproic, pacienţii pot fi capabili să ia parte activ la traficul rutier.
Pacienţii care conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie atenţionaţi asupra riscului apariţiei ameţelilor tranzitorii, în special în cazul tratamentului asociat cu mai multe medicamente antiepileptice sau al tratamentului concomitent cu benzodiazepine (vezi pct. 4.5).

4.8 Reacţii adverse

A fost utilizată următoarea convenţie pentru clasificarea frecvenţei:

Foarte frecvente: ≥1/10
Frecvente: ≥1/100 până la <1/10
Mai puţin frecvente: ≥1/1000 până la <1/100
Rare: ≥1/10000 până la <1/1000
Foarte rare: <1/10000
Cu frecvență necunoscută: nu se poate fi estimată din datele disponibile.

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tumori benigne, maligne și nespecificate (inclusiv chisturi și polipi)				sindrom mielodisplazic
Tulburări hematologice și limfatice		anemie, trombocitopenie	pancitopenie **, leucopenie **	disfuncție a măduvei osoase (incluzând aplazie pură de celule roșii, agranulocitoză, anemie macrocitară, macrocitoză)
Tulburări ale sistemului imunitar				reacţii alergice (de la erupții cutanate până la reacții de hipersensibilitate)
Tulburări endocrine			sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH), hiperandrogenemie (hirsutism, virilism, acnee, alopecie masculină și/sau nivel crescut de androgeni)	hipotiroidism, creșterea nivelului de testosteron
Tulburări metabolice		hiponatremia,		hiperamonemie **,

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
și de nutriție		anorexia **, apetit crescut **, creștere în greutate**		obezitate
Tulburări psihice		iritabilitate *, halucinații *, stare confuzională *, agresivitate *, agitație *, tulburări de atenție *		comportament anormal *, hiperactivitate psihomotorie *, tulburare de învățare *
Tulburări ale sistemului nervos	tremurături **	tulburare extrapiramidală, stupoare **, somnolență **, convulsii, tulburări de memorie, cefalee, nistagmus, amețeală	comă**, spasticitate, ataxie, encefalopatie, letargie **, parkinsonism reversibil, parestezie, convulsii agravate (vezi pct. 4.4)	encefalopatie cronică **, demență reversibilă **, atrofie cerebrală **, tulburări cognitive, diplopie
Tulburări acustice şi vestibulare		pierderea auzului		
Tulburări vasculare		hemoragie	vasculită	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale			revărsat pleural	
Tulburări gastrointestinale	greață	vărsături, tulburare gingivală, în special hiperplazie gingivală, dureri abdominale superioare **, diaree **	hipersalivație, pancreatită **	
Tulburările hepatobiliare			funcția hepatică afectată (vezi pct. 4.4)	
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat		reacții de hipersensibilitate, căderea părului tranzitorie și/sau legată de doză, tulburări ale unghiilor și ale patului unghial	angioedem, eczemă, tulburări ale părului (de exemplu, modificarea texturii părului, schimbarea culorii părului, creșterea anormală a părului)	Necroliză epidermică toxică, Sindromul Stevens-Johnson, eritem multiform, Erupții medicamentoase cu eozinofilie și simptome sistemice (sindrom DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv			scăderea densității minerale osoase **, osteopenie **, osteoporoză și fracturi **	lupus eritematos sistemic, rabdomioliză
Tulburări renale și ale căilor urinare		incontinență urinară	insuficiență renală	enurezis *, nefrită tubulo-interstițială, sindromul Fanconi reversibil **

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului		dismenoree	amenoree	infertilitate masculină, sindrom ovarian polichistic
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare			hipotermie, edem periferic	
Investigații diagnostice				factorii de coagulare au scăzut **, teste anormale de coagulare ** deficit de biotină / deficit de biotinidază

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

** **Descrierea reacțiilor adverse selectate**

Tulburări hematologice şi limfatice
Valproatul inhibă faza a doua a agregării plachetare, determinând prelungirea timpului de sângerare (cu frecvenţă necunoscută) şi trombocitopenie (frecvent). Aceste modificări sunt în general asociate cu administrarea de doze mai mari decât cele recomandate şi sunt reversibile. Trombocitopenia datorită deficienţei de factor VIII/factor von Willebrand poate, de asemenea, determina prelungirea timpului de sângerare. De asemenea, pot să apară cazuri izolate de scădere a concentraţiilor plasmatice ale fibrinogenului.
Frecvent, poate să apară supresia uşoară şi reversibilă a măduvei osoase. Apariţia spontană a echimozelor şi sângerărilor este o indicaţie de întrerupere a medicamentului, până la determinarea etiologiei acestora. Pot să apară rar agranulocitoză şi, mai puţin frecvent, limfocitoză.
Rar, au fost raportate: anemia, leucopenia şi pancitopenia; formula sanguină revine la normal după oprirea tratamentului.

Tulburări ale sistemului nervos
Au fost raportate paraestezii.
Poate apărea tremur fin, somnolență, ataxie și vertij postural ca efecte tranzitorii și / sau dependente de doză.

Mai puţin frecvent a fost raportată sedarea, în general, în timpul tratamentului asociat cu alte anticonvulsivante. În cazul tratamentului în monoterapie această reacţie a apărut rar şi la iniţierea tratamentului şi, în general, este tranzitorie.

Confuzie, progresând ocazional spre stupoare și letargie până la comă tranzitorie (encefalopatie), izolată sau asociată cu o frecvență crescută a convulsiilor sau halucinațiilor (simptome reversibile la reducerea dozei sau întreruperea tratamentului). Majoritatea cazurilor au apărut cu terapie combinată (în special cu fenobarbital sau topiramat) sau după creșterea rapidă a dozei. În mod obișnuit, au fost raportate cefalee și nistagmus.
Encefalopatia se poate dezvolta la scurt timp după utilizarea medicamentelor care conțin valproat. Aceste efecte au fost adesea asociate cu utilizarea unor doze inițiale excesive, creșterea prea rapidă a dozei sau utilizarea concomitentă a altor anticonvulsivante, în special fenobarbital. Acest efect este reversibil la întreruperea tratamentului; patogeneza sa rămâne neclară. În asociere cu acest efect, au fost raportate niveluri crescute de amoniu și, odată cu utilizarea concomitentă a fenobarbitalului, au fost raportate niveluri crescute de fenobarbital. De obicei, acestea au fost reversibile la întreruperea administrării medicamentelor sau la reducerea dozelor (vezi pct. 4.5).

Encefalopatiile cronice cu simptome neurologice și tulburări ale funcțiilor corticale superioare pot apărea în special în cazul dozelor mai mari sau al politerapiei. Patogeneza acestor efecte rămâne neclară.

Au fost raportate simptome extrapiramidale reversibile (inclusiv parkinsonism) sau demenţă (de asemenea reversibilă la întrerupere), asociate cu atrofie cerebrală reversibilă.

Tulburări psihice
Cu frecvenţă necunoscută poate să apară depresie.
Poate să apară o creștere a stării de vigilență. Acest lucru este în general benefic, dar ocazional au fost raportate agresivitate, hiperactivitate și tulburări de comportament.

Tulburări acustice şi vestibulare
Au fost raportate tinitus şi surditate (reversibilă sau ireversibilă), deşi nu s-a putut stabili o relaţie de cauzalitate.

Tulburări gastrointestinale
Pot să apară dureri abdominale superioare sau diaree (în special la începutul tratamentului). Aceste efecte adverse dispar de obicei după câteva zile fără întreruperea tratamentului.
A fost raportată pancreatita (uneori cu evoluţie letală,vezi pct. 4.4). Riscul este semnificativ crescut la copii, în special în timpul tratamentului asociat cu alte medicamente antiepileptice (vezi pct. 4.4).
Pot să apară: greaţă, vărsături, anorexie şi constipaţie.

Tulburări renale şi ale căilor urinare
În cazuri izolate, s-a raportat sindrom Fanconi reversibil (tulburare a funcţiei tubului renal proximal ce determină apariţia acidozei metabolice, glicozuriei, aminoaciduriei, fosfaturiei şi uricozuriei), asociat cu tratamentul cu valproat de sodiu, dar până în prezent nu se cunoaşte etiologia acestuia.

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
La unii pacienţi, a fost observată alopecie tranzitorie. Regenerarea părului se produce după 6 luni, dar părul poate deveni mai ondulat decât anterior.
Au fost raportate reacţii cutanate, cum este exantemul. Rar s-au raportat: necroliza epidermică toxică, sindromul Stevens-Johnson şi eritemul polimorf.

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv
La pacienţii ce urmează un tratament de lungă durată cu acid valproic s-a raportat o scădere a densităţii osoase, osteopenie, osteoporoză şi fracturi. Mecanismul prin care valproatul afectează metabolismul osos nu a fost identificat.

Tulburări metabolice şi de nutriţie
Foarte frecvent creşte apetitul şi tratamentul cu acid valproic determină creştere în greutate, care poate fi marcantă şi progresivă (vezi pct. 4.4). Creșterea în greutate trebuie monitorizată îndeaproape, deoarece acest lucru poate reprezenta un risc pentru dezvoltarea sindromului ovarian polichistic.
Rar, a fost raportată obezitatea. De asemenea, poate să apară anorexia.
Poate să apară hiperamoniemie fără modificarea testelor funcţionale hepatice.
Frecvent, poate să apară hiperamoniemie izolată şi moderată, în general, tranzitorie şi nu necesită întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, ea se poate însoţi de simptome clinice, cum sunt: vărsături, ataxie şi alterarea stării de conştienţă. La apariţia acestor simptome, se întrerupe administrarea valproatului de sodiu. A fost raportată, de asemenea, hiperamoniemia asociată cu simptome neurologice (vezi pct. 4.4). În astfel de cazuri, sunt recomandate investigații suplimentare.

Tulburări hepatobiliare
Pot să apară creşteri tranzitorii ale transaminazelor, la iniţierea tratamentului.
Rar, a fost raportată afectarea hepatică severă după administrarea valproatului, ocazional cu evoluţie letală (vezi pct. 4.4). Rar, a fost raportată porfiria.

Tulburări ale aparatului genital şi sânului
Foarte rar, a apărut ginecomastia.

Afecţiuni congenitale, familiale şi genetice
Pot să apară malformaţii congenitale şi tulburări de dezvoltare (vezi pct. 4.4 şi 4.6).

Investigaţii diagnostice
Valorile factorilor coagulării pot să scadă, sunt posibile rezultate anormale la testele de coagulare (cum sunt: prelungirea timpului de protrombină, prelungirea timpului de activare parţială a tromboplastinei, prelungirea timpului de trombină sau creşterea valorii INR).

Copii şi adolescenţi
Eficacitatea şi siguranţa valproatului la copii şi adolescenţi sunt comparabile cu profilul de siguranţă pentru adulți, dar unele reacții adverse sunt mai severe sau au fost observate în special la populația pediatrică. Există un risc special de afectare hepatică severă la sugari și copiii mici, în special cu vârsta sub 3 ani. Copiii mici prezintă, de asemenea, un risc semnificativ de pancreatită. Aceste riscuri scad odată cu creșterea vârstei (vezi pct. 4.4). Tulburările psihice, cum ar fi: agresivitatea, agitația, tulburările de atenție, comportamentul anormal, hiperactivitatea psihomotorie și tulburările de învățare sunt observate în special la copii şi adolescenţi.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate
Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată direct 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

Au fost raportate cazuri de supradozaj accidental sau deliberat. La concentraţii plasmatice de 5-6 ori mai mari decât nivelul maxim terapeutic, este puţin probabil să apară alte simptome în afară de greaţă, vărsături şi ameţeli.
La supradoze care determină concentraţii plasmatice de 10-20 ori mai mari decât nivelul maxim terapeutic (vezi de asemenea pct. 5.2), poate să apară deprimarea severă a SNC şi deprimarea respiratorie.

Simptome
Simptomele și semnele supradozajului masiv includ de obicei comă, slăbiciune musculară, hiporeflexie / areflexie, mioză, afectarea funcției respiratorii, acidoză metabolică, hipotensiune și colaps / șoc circulator. Cu toate acestea, simptomele pot varia considerabil. Nivelurile plasmatice foarte ridicate de acid valproic duc la tulburări neurologice, de exemplu risc crescut de convulsii. Au fost raportate edeme cerebrale și hipertensiune intracraniană. Au fost publicate cazuri individuale de supradozaj masiv cu un rezultat letal.

Management
Nu se cunoaște niciun antidot specific.
Tratamentul supradozajului ar trebui să fie simptomatic, inclusiv activități de eliminare a substanței active și susținerea funcțiilor vitale: vărsături induse, spălături gastrice (până la 10 până la 12 ore după ingestie) cu protecție și monitorizare a aspirației în cadrul terapiei intensive, ventilație asistată dacă necesar. Hemodializa, hemoperfuzia și diureza forțată au fost utilizate cu succes, cu toate acestea, doar porțiunea liberă de acid valproic (aproximativ 10%) este eliminată. Dializa peritoneală prezintă un efect redus. Experiența insuficientă este disponibilă în ceea ce privește efectul hemoperfuziei de cărbune, a înlocuirii totale de plasmă și a transfuziei de plasmă. Prin urmare, se recomandă un tratament de tip medicină internă intens, fără nicio metodă specială de detoxifiere, în special la copii, dar cu monitorizare a nivelului de medicament.
De asemenea, naloxona intravenoasă a fost utilizată, uneori în asociere cu cărbune activ administrat oral, pentru îmbunătățirea stării de conștiință a pacientului.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivaţi de acizi graşi, codul ATC: N03AG01

Mecanism de acţiune
Cel mai probabil mod de acţiune este potenţarea acţiunii inhibitorii a acidului gamma-amino-butiric (GABA), prin acţiune asupra sintezei sau metabolizării ulterioare a GABA.
Activarea glutamic-acid decarboxilazei şi inhibarea GABA-transaminazei determină creşterea marcată a concentraţiei GABA în sinaptozomi şi în fanta sinaptică. Ca inhibitor al neurotransmisiei, GABA blochează transmiterea pre- şi postsinaptică, împiedicând răspândirea activităţii convulsive.

Efecte farmacodinamice
Acidul valproic este un anticonvulsivant.
Acţiunea psihotropă a valproatului determină o mai bună coordonare vizuală motorie şi o ameliorare a capacităţii de concentrare.

Siguranță și eficacitate
Eficacitatea bună şi acţiunea rapidă a acidului valproic în tratamentul episoadelor acute de manie la pacienţii cu psihoză maniaco-depresivă (bipolară) s-a demonstrat în numeroase studii clinice controlate cu placebo.
Eficacitatea valproatului în profilaxia migrenei a fost stabilită în mai multe studii clinice dublu-orb controlate cu placebo. Utilizarea pe termen lung în această indicaţie a fost evaluată pe o perioadă de până la 3 ani.

O metaanaliză a studiilor randomizate controlate cu placebo care au implicat 11 antiepileptice (într-un total de 199 de studii cu 27.863 de pacienți din grupurile de substanțe active și 16.029 de pacienți tratați cu placebo) în tratamentul epilepsiei, tulburărilor psihiatrice (inclusiv tulburarea bipolară, schizofrenia și tulburarea de anxietate) sau alte tulburări (inclusiv durerea neuropatică) au arătat un risc crescut de evenimente legate de suicid (idei și comportament suicid) la pacienții tratați cu antiepileptice, comparativ cu placebo. Evenimentele au fost distribuite uniform între toate preparatele investigate și au avut loc între săptămânile 2 și 24 de terapie. Riscul de ideație și comportament suicidar la pacienții sub tratament antiepileptic a fost estimat la 0,43%, aproape de două ori mai mare decât în grupul placebo la 0,24%, ceea ce corespunde cu 2 cazuri suplimentare la 1000 pacienți din grupul antiepileptic comparativ cu grupul placebo.

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Absorbţie
Capsulele gastrorezistente eliberează substanţa activă numai în intestinul subţire, de unde este absorbită. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 100 %. Concentraţiile plasmatice maxime sunt atinse după 2-3 ore de la administrare. Ingestia concomitentă de alimente nu are nici o influenţă asupra absorbţiei de valproat. În funcţie de intervalul de dozare, concentraţiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse după 2-4 zile. Intervalul terapeutic al concentraţiei plasmatice este în medie de 40-100 mg/l (278-694 µmol/l) la pacienţii cu epilepsie şi între 50-125 mg/l (300 - 750 µmol/l) la unii pacienţi cu tulburare bipolară sau migrenă.
A fost observată o mare variabilitate intra- şi interindividuală a concentraţiilor plasmatice.

Distribuţie
Valproatul se leagă de proteinele plasmatice în proporţie de aproximativ 80-95 %. La concentraţii plasmatice peste 100 mg/l, creşte fracţia liberă plasmatică. Valproatul este distribuit în special în circulaţia sanguină. Concentraţia valproatului în lichidul cefalorahidian este similară cu cea a formei libere în plasmă. Valproatul traversează placenta şi este excretat în laptele matern (1-10 % din concentraţia totală plasmatică).

Metabolizare
Valproatul este metabolizat în ficat, în special prin glucuronoconjugare. Valproatul este inductor al enzimelor sistemului microzomial al citocromului P_{450}.

Eliminare
Valproatul este excretat în special pe cale renală, sub formă de glucuronoconjugaţi. Timpul de înjumătăţire prin eliminare este de 10-15 ore şi este semnificativ mai scurt la copii, respectiv 6-10 ore.

Legături farmacocinetice / farmacodinamice

Grupuri speciale de pacienţi

Pacienţi vârstnici:
Proprietăţile farmacocinetice ale valproatului pot fi alterate la pacienţii vârstnici datorită unui volum de distribuţie crescut şi legării de proteine în proporţie redusă, care determină creşterea fracţiei libere plasmatice.

Pacienţi cu insuficienţă renală:
Legarea de proteine în proporţie redusă determină creşterea concentraţiei fracţiei libere plasmatice. Proprietăţile farmacocinetice ale valproatului pot fi modificate la pacienţii cu insuficienţă renală.

Pacienţi cu disfuncţie hepatică:
La pacienţii cu ciroză hepatică şi la pacienţii în convalescenţă după hepatite acute, timpul de înjumătăţire prin eliminare a fost prelungit semnificativ comparativ cu cel obţinut la voluntarii sănătoşi, indicând modificarea cleareance-ului la pacienţii cu disfuncţie hepatică.

Peste vârsta de 10 ani, copiii și adolescenții au valori de eliminare (clearance) a valproatului similare cu cele raportate la adulți. La copii și adolescenți cu vârsta sub 10 ani, sistemic al valproatului variază în funcție de vârstă. La nou-născuți și sugari cu vârsta de până la 2 luni, clearance-ul valproatului este scăzut în comparație cu adulții și este cel mai mic imediat după naștere. Într-o revizuire a literaturii științifice, timpul de înjumătățire al valproatului la sugarii sub două luni a prezentat o variabilitate considerabilă variind de la 1 la 67 de ore. La copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 10 ani, clearance-ul valproatului este cu 50% mai mare decât la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranţă

Studiile privind toxicitatea cronică cu valproat au demonstrat, la şobolani şi câini, reducerea spermatogenezei şi atrofie testiculară.
În studiile privind toxicitatea după doze repetate, degenerarea/atrofia testiculară sau anomaliile spermatogenezei şi scăderea greutăţii testiculare au fost raportate la şobolanii şi câinii adulţi după administrarea orală în doze de 1250 mg/kg şi zi, respectiv, 150 mg/kg şi zi.
La şobolanii tineri, s-a observat o scădere a greutăţii testiculare numai la doze care depăşesc doza maximă tolerată (începând cu 240 mg/kg şi 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 şi 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).
Testele de mutagenitate nu au demonstrat potenţial mutagen. Studiile efectuate la şobolanii masculi asupra potenţialului carcinogen au arătat o incidenţă crescută a fibrosarcomului subcutanat. Semnificaţia acestor observaţii la oameni nu este cunoscută. La animale, s-a demonstrat că valproatul are potenţial teratogen.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Conţinutul capsulei
Amidon hidrolizat hidrogenat
(Karion 83)* substanţă uscată
Glicerol 85%
Gelatină
Dioxid de titan (E 171)
Oxid de fer roşu (E 172)
Acid clorhidric 25%

*Conţine: manitol (E 421) 2-4%, sorbitol (E 420) 27-35%, amidon hidrolizat hidrogenat 61-71%

Învelişul gastrorezistent
Copolimer etilacrilat acid metacrilic (1:1) – dispersie 30%
Trietilcitrat
Macrogol 6000
Monostearat de glicerol 44-55 Tip II

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.
A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu 5 blistere din PVDC-PVC/Al a câte 20 capsule moi gastrorezistente
Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 20 capsule moi gastrorezistente

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu sunt necesare.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

LANNACHER HEILMITTEL Ges.m.b.H.
Schlossplatz 1, 8502, Lannach, Austria

8. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

5919/2013/01-02
5920/2013/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Reînnoirea autorizaţiei: Octombrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2024