

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Depakine 57,64 mg/ml sirop

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

100 ml sirop conțin valproat de sodiu 5764 mg.

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

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Sirop

Sirop limpede, slab gălbui cu aromă de cireșe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doza zilnică medie:

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

Concentrația de medicament prescrisă se va exprima în miligrame.

Mod de administrare

Administrare orală

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

Doza zilnică trebuie administrată de preferință în timpul meselor:

- divizată în 2 prize la pacienții cu vârsta sub un an;
- divizată în 3 prize la pacienții cu vârsta peste un an.

Începerea tratamentului cu Depakine sirop

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

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

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

Copii și adolescenți:

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

Copii de sex feminin, adolescente și femei cu potențial fertil

Administrarea valproatului trebuie inițiată și supravegheată de către un medic cu experiență în tratamentul epilepsiei. Tratamentul trebuie inițiat numai dacă alte terapii nu sunt eficiente sau nu sunt tolerate (vezi pct. 4.4 și 4.6), iar beneficiul și riscul trebuie reevaluate cu atenție în cadrul revizuirilor regulate ale tratamentului.

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 eficiente 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).

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

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 enumerați la pct. 6.1.

- Hepatită acută sau cronică
- Pacienți cu antecedente personale sau heredocolaterale de hepatită severă, în special de hepatită de etiologie medicamentoasă
- Porfirie hepatică
- Pacienți diagnosticați cu tulburări mitocondriale cauzate de mutații la nivelul genei nucleare care codifică enzima mitocondrială polimerază γ (POLG), de exemplu pacienți cu sindrom Alpers-Huttenlocher, precum și la copiii cu vârsta sub doi ani suspecți a avea o tulburare asociată POLG (vezi pct. 4.4)
- Pacienți diagnosticați cu tulburări ale ciclului ureei (vezi pct. 4.4).

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 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 eficiente de contracepție (pentru mai multe detalii vă 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.
- 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 se adresa imediat medicului său în caz de sarcină.
- pacienta a primit ghidul pacientei
- pacienta a confirmat că a înțeles riscurile și precauțiile necesare asociate cu utilizarea valproatului (Formularul anual de luare la cunoștință a riscurilor).
Aceste condiții sunt valabile și în cazul femeilor care nu sunt active din punct de vedere sexual la momentul respectiv, cu excepția situației în care medicul prescriptor consideră că sunt argumente ferme care să indice că nu există un risc de apariție a sarcinii.

Copii de sex feminin și adolescente

- Medicii 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 părinților/tutorilor copiilor de sex feminin și adolescențelor 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 eficiente de contracepție și despre toate celelalte condiții ale programului de prevenire a sarcinii. Medicul specialist trebuie să depună toate eforturile pentru a găsi o alternativă de tratament pentru copiii de sex feminin și adolescente, până ca acestea să ajungă la vârsta adultă.

Test de sarcină

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

Contracepție

Femeile cu potențial fertil cărora li se prescrie tratament cu valproat trebuie să utilizeze metode eficiente de contracepție, fără întrerupere 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 contracepție, dacă nu utilizează metode de contracepție eficiente. Trebuie utilizată cel puțin o metodă eficientă de contracepție (de preferat o metodă independentă de utilizator, cum este un dispozitiv intrauterin sau un implant) sau două metode complementare de contracepție, dintre care o metodă tip barieră. În fiecare caz în parte trebuie analizate circumstanțele individuale, atunci când se alege metoda contraceptivă, invitând pacienta să participe la discuție, pentru a-și garanta angajamentul și complianța la metoda contraceptivă aleasă. Chiar dacă este amenoreică, pacienta trebuie să respecte toate recomandările legate de contracepția eficientă.

Medicamente care conțin estrogeni

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

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

Reevaluările anuale ale tratamentului realizate de către medicul specialist

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

Planificarea sarcinilor

În ceea ce privește indicația de tratament pentru epilepsie, dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, tratamentul cu valproat trebuie reevaluat de către un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei, care să ia în considerare alte alternative de tratament. Trebuie depuse toate eforturile pentru ca, înainte de concepție și înainte de întreruperea contracepției, să fie schimbat

tratamentul cu o alternativă adecvată (vezi pct. 4.6). Dacă nu este posibilă schimbarea tratamentului, pacienta trebuie consiliată în ceea ce privește riscurile tratamentului cu valproat pentru făt, pentru a o ajuta să ia o decizie informată legată de planificarea familială.

În 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 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

- 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 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 avertismentele și pentru a oferi îndrumare cu privire la utilizarea tratamentului cu valproat de către femeile cu potențial fertil și detaliile programului de prevenire a sarcinii. Tuturor femeilor cu potențial fertil care utilizează valproat trebuie să li se ofere ghidul pentru pacientă și cardul pentru pacientă.

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

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 vârsta sub 3 ani, cu boli convulsive severe, în special cei cu leziuni cerebrale, retard mintal și/sau boli metabolice congenitale sau boli degenerative.

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

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, somnolența, care sunt uneori asociate cu vărsături repetate și dureri abdominale.
- la pacienții cu epilepsie, reapariția convulsiilor.

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

Depistare:

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte începerii tratamentului și apoi, periodic în timpul primelor 6 luni de tratament. Printre investigațiile uzuale, testele care reflectă sinteza proteică, în special timpul de protrombină, sunt cele mai relevante. Confirmarea unui timp mic de protrombină, în special asociat cu alte valori anormale ale testelor de laborator (scăderea semnificativă a fibrinogenului și a factorilor de coagulare, valori crescute ale bilirubinei și transaminazelor), necesită întreruperea tratamentului cu Depakine sirop. Ca măsură de precauție și în cazul în care se 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 vârstă. 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.

Ideație și comportament suicidar

Ideația suicidară și comportamentul suicidar 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 suicidar. 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 suicidar 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 suicidar.

Deoarece acest medicament conține sorbitol și zahăr, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

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

Carbapenemi

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

Pacienții suspecți sau diagnosticați cu boală 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, incluzând, dar fără a se limita la encefalopatie de etiologie necunoscută, epilepsie refractară la tratament (focală, mioclonică), status epilepticus la prezentare, întâzieri de dezvoltare, regresie psihomotorie, neuropatie senzitivo-motorie axonală, miopatie, ataxie cerebeloasă, oftalmoplegie sau migrenă complicată cu aură occipitală. Testarea mutației genei POLG trebuie realizată în conformitate cu practica clinică actuală pentru evaluarea din cadrul diagnosticării unor astfel de tulburări (vezi pct. 4.3).

Agravarea convulsiilor

Similar altor medicamente antiepileptice, la administrarea de valproat, unii pacienți pot prezenta, în loc de ameliorare, o agravare reversibilă a frecvenței și severității convulsiilor (inclusiv *status*

epilepticus) sau apariția de noi tipuri de convulsii. Pacienții trebuie sfătuiți ca, în cazul agravării convulsiilor, să se adreseze imediat medicului lor (vezi pct. 4.8).

Precauții

Testele funcției hepatice trebuie efectuate înainte 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 (incluzând 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, incluzând numărătoarea trombocitelor, timpul de sângerare și testele de coagulare) înainte de inițierea tratamentului sau înainte de intervenții chirurgicale și în cazul apariției de echimoze sau sângerări spontane (vezi pct. 4.8).

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

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).

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.

Copii

La copiii cu vârsta sub 3 ani se recomandă ca Depakine sirop să se prescrie în monoterapie; înainte de inițierea tratamentului la acești pacienți, trebuie evaluat beneficiul potențial al Depakine sirop, comparativ cu riscul de leziuni hepatice sau pancreatită (vezi pct. 4.4).

Utilizarea concomitentă a salicilaților trebuie evitată la copiii cu vârsta sub 3 ani, datorită riscului de toxicitate hepatică.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală, poate fi necesară scăderea dozelor. Deoarece monitorizarea concentrației plasmatică 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 cetonicici, testul de determinare a excreției de corpi cetonicici poate avea rezultate fals pozitive la pacienții cu diabet zaharat.

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

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele valproatului asupra altor medicamente

Neuroleptice, inhibitori MAO, antidepresive și benzodiazepine

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

Litiu

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

Fenobarbital

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

Primidonă

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

Fenitoină

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

Carbamazepină

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

Lamotrigină

Depakine sirop scade metabolizarea lamotriginei și crește timpul mediu de înjumătățire 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 plasmatice a rufinamidei. Această creștere este dependentă de concentrația acidului valproic. De aceea, se recomandă prudență, în special la copii, deoarece acest efect este mai mare la această grupă de pacienți.

Propofol

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

Nimodipină

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

Depakine sirop poate potența efectul sedativ al alcoolului etilic.

Efecte ale altor medicamente asupra valproatului

Antiepilepticele cu efect inductor enzimatic (incluzând fenitoina, 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 concomitent cu fenitoină sau fenobarbital, concentrațiile plasmatice ale metabolizilor 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 plasmatice (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 plasmatice ale acidului valproic pot fi crescute (ca rezultat al diminuării metabolizării hepatice).

În cazul administrării concomitente cu carbapenemi (cum sunt panipenem, meropenem, imipenem etc.), a fost raportată scăderea concentrației plasmatice a acidului valproic, conducând la scăderea cu 60-100%, după două zile, a concentrației plasmatice 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.

Rifampicina poate să determine scăderea concentrației plasmatice 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.

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

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

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 plasmatice de valproat și la posibila scădere a eficacității valproatului (vezi pct. 4.4). Trebuie să fie luată în considerare monitorizarea concentrației plasmatice 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.

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.

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.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Depakine nu trebuie utilizat la copii de sex feminin, adolescente, femei aflate la vârsta fertilă și gravide, cu excepția cazului în care alte tratamente nu sunt eficiente sau nu sunt tolerate. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente 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

Valproatul este contraindicat pentru tratamentul tulburării bipolare 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 programului de prevenire a sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.4).

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

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 placentară atât la speciile animale, cât și la om (vezi pct. 5.2).

Malformații congenitale

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. Acesta este mai mare decât riscul de malformații majore din populația generală (aproximativ 2-3%). Riscul de malformații congenitale la copii după expunerea *in utero* la politerapie antiepileptică care include valproat este mai mare decât riscul după expunerea *in utero* la politerapie antiepileptică care nu conține valproat. Acest risc este dependent de doză în monoterapia

cu valproat, iar datele disponibile sugerează că este dependent de doză și în politerapia cu valproat. Oricum, nu poate fi stabilită o doză prag, sub care nu există niciun risc.

Datele disponibile arată o incidență crescută a malformațiilor minore și majore. Cele mai frecvente tipuri de malformații includ defecte de tub neural, dismorfism facial, cheilopalatoschizis, 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

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 valproatul este administrat în monoterapie, studiile efectuate la copiii 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.

Coefficientul 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 capacității intelectuale la copiii expuși la valproat poate să nu fie dependent de IQ-ul matern.

Există date limitate cu privire la rezultatele pe termen lung.

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

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

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

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 o 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 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 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 plasmatice 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 plasmatice de valproat și la posibila scădere a eficacității valproatului (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Riscul pentru nou-născut

- Au fost raportate foarte rar 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-născuți 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, convulsii și tulburări de hrănire) la nou-născuții ale căror mame au utilizat valproat în timpul ultimului trimestru de sarcină.

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 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 plasmatică 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 capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

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

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

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

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente:

- Anemie, trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Mai puțin frecvente:

- Pancitopenie, leucopenie.

Rare:

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

Investigații diagnostice

Rare:

- Scăderea valorilor factorilor coagulării (cel puțin a unuia), rezultate anormale la testele 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.

Tulburări ale sistemului nervos

Foarte frecvente:

- Tremor.

Frecvente:

- Tulburări extrapiramidale, stupor*, somnolență, convulsii*, afectarea memoriei, cefalee, 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 topiramate) sau după o creștere bruscă a dozelor de valproat.

- Sedare.
- Diplopie.

Tulburări acustice și vestibulare

Frecvente:

- Surditate.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvente:

- Efuziune pleurală.

Tulburări gastro-intestinale

Foarte frecvente:

- Grețură.

Frecvente:

- Vărsături, 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 frecvente:

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

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente:

- Incontinență urinară.

Mai puțin frecvente:

- Insuficiență renală.

Rare:

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

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente:

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

Mai puțin frecvente:

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

Rare:

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

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Mai puțin frecvente:

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

Rare:

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

Tulburări endocrine

Mai puțin frecvente:

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

Rare:

- Hipotiroidie (vezi pct. 4.6).

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente:

- Hiponatremie, creștere în greutate*.

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

Rare:

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

*Pot să apară cazuri de hiperamoniemie izolată și moderată, fără modificarea testelor funcționale hepatice și care nu necesită întreruperea tratamentului. De asemenea, a fost raportată hiperamoniemie asociată cu simptome neurologice. În astfel de cazuri, trebuie luate în considerare investigații suplimentare (vezi pct. 4.4).

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

Rare:

- Sindrom mielodisplazic.

Tulburări vasculare

Frecvente:

- Hemoragii (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Mai puțin frecvente:

- Vasculită.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Mai puțin frecvente:

- Hipotermie, edem periferic non-sever.

Tulburări hepatobiliare

Frecvente:

- Leziuni hepatice (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Frecvente:

- Dismenoree.

Mai puțin frecvente:

- Amenoree.

Rare:

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

Tulburări psihice

Frecvente:

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

Rare:

- Comportament anormal*, hiperactivitate psihomotorie*, tulburări ale capacității 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 vârsta sub 3 ani. De asemenea, copiii mici au un risc deosebit de pancreatită. Aceste riscuri scad odată cu înaintarea în vârstă (vezi pct. 4.4). Tulburările psihice, cum sunt agresivitatea, agitația, tulburări ale atenției, comportamentul anormal, hiperactivitatea psihomotorie și tulburări ale capacității 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

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: + 4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

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

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

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

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

Abordare terapeutică

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

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

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

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

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

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

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

Distribuție

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

Transfer placentar (vezi pct. 4.6)

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

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

Metabolizare

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

Timpul de înjumătățire plasmatică este de 15-17 ore.

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

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

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

Eliminare

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

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

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

Copii și adolescenți

După vârsta de 10 ani, copiii și adolescenții au valori ale clearance-ului valproatului similare celor raportate la adulți. La copiii cu vârsta sub 10 ani, clearance-ul sistemic al valproatului diferă în funcție

de vârstă. La nou-născuți și sugari cu vârsta 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 vârsta sub 2 luni a demonstrat o variabilitate considerabilă, cu valori cuprinse în intervalul de la 1 la 67 ore. La copiii cu vârsta de 2-10 ani, clearance-ul valproatului este cu 50% mai mare decât la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile efectuate la animale au arătat că expunerea *in utero* la valproat determină modificări morfologice și funcționale ale sistemului auditiv la șobolan și șoarece. Valproatul nu a avut nici acțiune mutagenă la bacterii, nici la testul pe limfomul de șoarece, efectuat *in vitro*, și nu a indus repararea ADN-ului în culturile de hepatocite primare la șobolan. Cu toate acestea, *in vivo*, au fost obținute rezultate contradictorii la doze teratogene, în funcție de calea de administrare. După administrarea orală, calea principală la om, valproatul nu a indus aberații cromozomiale în măduva osoasă de șobolan sau efecte dominante letale la șoarece. La administrarea intraperitoneală, valproatul a crescut gradul de rupere a lanțurilor de ADN și de apariție a leziunilor cromozomiale la rozătoare. Suplimentar, în studiile publicate au fost raportate schimburi crescute între cromatide-surori la pacienții epileptici expuși la valproat, comparativ cu subiecții sănătoși netratați. 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 netratați. Nu este cunoscută relevanța clinică a acestor constatări privind efectele asupra ADN/cromozomilor. Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale de carcinogenitate.

Toxicitate asupra funcției de reproducere

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

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

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

para-hidroxibenzoat de metil (E218)
para-hidroxibenzoat de propil (E216)
Sucroză (zahăr) soluție 67%
Sorbitol soluție 70% (E420)
Glicerol
Aromă artificială de cireșe
Acid clorhidric concentrat sau hidroxid de sodiu soluție concentrată
Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11541/2019/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2021

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/>.