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

Depakine 200 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat gastrorezistent conţine valproat de sodiu 200 mg.

Excipient cu efect cunoscut: fiecare comprimat gastrorezistent conține sodiu 27,68 mg (vezi pct. 4.4).

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent
Comprimate filmate de culoare albă, cu nucleu de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Tratamentul epilepsiei, în monoterapie sau în asociere cu alt tratament antiepileptic:
- crize epileptice generalizate clonice, tonice, tonico-clonice, absenţe, mioclonice, atonice şi sindrom Lennox-Gastaut;
- crize epileptice parţiale cu sau fără generalizare secundară.

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

4.2 Doze şi mod de administrare

Depakine 200 mg nu se administrează la copii sub 6 ani, din cauza riscului legat de forma farmaceutică (risc de accidente la deglutiţie).

Doze
Doza zilnică medie:
- copii cu vârsta de minim 6 ani: 30 mg/kg/zi (se recomandă utilizarea formei farmaceutice Depakine 200 mg);
- adolescenţi şi adulţi: 20-30 mg/kg/zi (se recomandă utilizarea formei farmaceutice Depakine Chrono comprimate cu eliberare prelungită).

Începerea tratamentului cu Depakine 200 mg
La pacienţii 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 micşora treptat, în funcţie de controlul obţinut asupra afecţiunii.

La pacienţii care nu au utilizat alte medicamente antiepileptice, este preferabil ca tratamentul să se înceapă cu o doză mică, iar creşterea 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 şi adolescenţi:
Dintre formele farmaceutice cu administrare orală, pentru administrare la copii cu vârsta sub 11 ani este mai adecvată forma de sirop.

Episoade maniacale din tulburarea afectivă bipolară:

La 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 valproat/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 valproat. Pacienţii la care se administrează doze zilnice mai mari de 45 mg/kg/zi trebuie monitorizaţi cu atenţie.
Continuarea tratamentului episoadelor maniacale din tulburarea afectivă bipolară trebuie adaptată individual, utilizând doza minimă eficace.

Copii şi adolescenţi:
Eficacitatea Depakine 200 mg la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani, pentru tratamentul episoadelor maniacale din tulburarea afectivă bipolară, nu a fost stabilită. Pentru informații privind siguranța la copii și adolescenți vezi pct. 4.8.

Copii de sex feminin, adolescente și femei cu potențial fertil
Administrarea Depakine trebuie iniţiată şi supravegheată de către un medic specialist cu experienţă în tratamentul epilepsiei sau al tulburării bipolare. Valproatul nu trebuie utilizat la copii de sex feminin, adolescente și la femei cu potențial fertil, cu excepția cazului în care alte tratamente nu sunt eficace sau nu sunt tolerate.
Valproatul este prescris și eliberat din farmacie conform cu Programul de Prevenire a Sarcinii pentru valproat (pct. 4.3 și 4.4).
Beneficiul şi riscul trebuie atent reevaluate cu ocazia revizuirilor periodice ale tratamentului.

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).

Pacienți de sex masculin
Se recomandă ca administrarea Depakine 200 mg să fie inițiată și supravegheată de către un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei sau tulburării bipolare (vezi pct. 4.4 și 4.6).

Pacienți cu insuficiență renală

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

Mod de administrare
Medicamentul se administrează pe cale orală.
Doza zilnică trebuie divizată în 2 sau 3 prize, administrate, de preferinţă, în timpul meselor.

4.3 Contraindicaţii

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 substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.
- Hepatită acută sau cronică
- Pacienţi cu antecedente personale sau heredocolaterale de hepatită severă, în special de hepatită de etiologie medicamentoasă
- Porfirie hepatică
- Pacienţi diagnosticaţi cu tulburări mitocondriale cauzate de mutaţii la nivelul genei nucleare care codifică enzima mitocondrială polimerază γ (POLG), de exemplu pacienţi cu sindrom Alpers-Huttenlocher, precum şi la copiii cu vârsta sub doi ani suspectaţi a avea o tulburare asociată POLG (vezi pct. 4.4)
- Pacienţi diagnosticaţi cu tulburări ale ciclului ureei (vezi pct. 4.4)
- Pacienți cu deficiență sistemică primară necorectată de carnitină (vezi pct. 4.4 Pacienții cu risc de hipocarnitinemie).

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Atenţionări

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 eficace 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 sau a tulburării bipolare.
- pacienta înțelege necesitatea de a se adresa medicului imediat ce intenționează să rămână gravidă, pentru a se asigura faptul că are loc o discuție în timp util și se va schimba tratamentul cu unul alternativ, înainte de concepție și înainte de a renunța la 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 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 (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 eficace 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 eficace. Trebuie utilizată cel puțin o metodă eficace de contracepție (de preferat o metodă independentă de utilizator, cum este un dispozitiv intrauterin sau un implant) sau două metode complementare de contracepție, dintre care o metodă tip barieră. În fiecare caz în parte trebuie analizate circumstanțele individuale, atunci când se alege metoda contraceptivă, invitând pacienta să participe la discuție, pentru a-și garanta angajamentul și complianța la metoda contraceptivă aleasă. Chiar dacă este amenoreică, pacienta trebuie să respecte toate recomandările legate de contracepția 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.
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.

<u>În caz de sarcină</u>
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).

<u>Farmacistul trebuie să se asigure că</u>
- 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.

<u>Materiale educaționale</u>
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.

<u>Utilizarea la pacienții de sex masculin</u>

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 sau tulburării bipolare, 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.

<u>Tulburări hepatice severe</u>

Condiţii de apariţie:
Au fost raportate leziuni hepatice severe, care în unele cazuri au avut o evoluţie letală.
Experienţa a demonstrat că pacienţii cu cel mai mare risc, mai ales în cazurile în care se administrează terapie anticonvulsivantă cu mai multe medicamente, sunt sugarii şi copiii cu vârsta sub 3 ani, cu boli convulsive severe, în special cei cu leziuni cerebrale, retard mintal şi/sau tulburări metabolice congenitale incluzând tulburări mitocondriale cum este deficienţa de carnitină, tulburări ale ciclului ureei, mutaţii ale genei pentru enzima mitocondrială polimerază γ (POLG) (vezi pct. 4.3 sau 4.4) sau boli degenerative.
După vârsta de 3 ani, riscul este semnificativ redus şi 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 esenţiale pentru diagnosticul precoce. În mod deosebit, trebuie luate în considerare următoarele stări care preced icterul, în special la pacienţii cu risc (vezi mai sus paragraful „Condiţii de apariţie”):
- simptome nespecifice, de obicei cu debut brusc, cum sunt astenia, anorexia, letargia, somnolenţa, care sunt uneori asociate cu vărsături repetate şi dureri abdominale.
- la pacienţii cu epilepsie, reapariţia convulsiilor.

Pacienţii (sau în cazul copiilor, familia lor) trebuie instruiţi să se adreseze imediat unui medic, dacă apare orice simptom dintre cele descrise mai sus. Trebuie efectuate imediat investigaţii, incluzând examinare clinică şi evaluare paraclinică a funcţiei hepatice.

Depistare:
Testele funcţiei hepatice trebuie efectuate înaintea începerii tratamentului şi apoi, periodic în timpul primelor 6 luni de tratament, în special pentru pacienții la risc. În cazul unor modificări în medicația asociată (creșterea dozei sau adăugarea unui medicament), cunoscută pentru efectele asupra ficatului, monitorizarea ficatului trebuie să fie reîncepută în mod adecvat (vezi, de asemenea, pct. 4.5 cu privire la riscul de afectare a ficatului din cauza salicilaților, a altor anticonvulsivante inclusiv canabidiolul). Printre investigaţiile 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 şi a factorilor de coagulare, valori crescute ale bilirubinei şi transaminazelor), necesită întreruperea tratamentului cu Depakine. Ca măsură de precauţie şi în cazul în care se administrează concomitent salicilaţi, tratamentul cu aceştia trebuie întrerupt, deoarece salicilaţii urmează aceeaşi 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 insuficienţei hepatice cu pancreatită creşte riscul pentru evoluţie letală. Pacienţii care prezintă dureri abdominale acute trebuie evaluaţi medical cu promptitudine. În caz de pancreatită, tratamentul cu valproat de sodiu trebuie întrerupt.

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, cum sunt mutaţiile 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).

Agravarea convulsiilor
Similar altor medicamente antiepileptice, la administrarea de valproat, unii pacienţi pot prezenta, în loc de ameliorare, o agravare reversibilă a frecvenţei şi severităţii convulsiilor (inclusiv *status epilepticus*) sau apariţia de noi tipuri de convulsii. Pacienţii trebuie sfătuiţi ca, în cazul agravării convulsiilor, să se adreseze imediat medicului lor (vezi pct. 4.8).

Precauţii

Testele funcţiei hepatice trebuie efectuate înaintea începerii tratamentului (vezi pct. 4.3) şi apoi, periodic în timpul primelor 6 luni de terapie, în special la pacienţii cu risc (vezi pct. 4.4, paragraful Atenţionări). Similar majorităţii medicamentelor antiepileptice, se poate observa o creştere uşoară a valorilor serice ale enzimelor hepatice, în special la începutul tratamentului, dar aceste creşteri sunt tranzitorii şi izolate. La aceşti pacienţi sunt recomandate investigaţii de laborator suplimentare (incluzând timpul de protrombină). Atunci când este cazul, poate fi luată în considerare ajustarea dozelor şi testele de laborator trebuie repetate ori de câte ori este nevoie.

Se recomandă efectuarea testelor sanguine (hemoleucograma, incluzând numărătoarea trombocitelor, timpul de sângerare şi testele de coagulare) înainte de iniţierea tratamentului sau înainte de intervenţii chirurgicale şi în cazul apariţiei de echimoze sau sângerări spontane (vezi pct. 4.8).

Deşi în timpul tratamentului cu Depakine au fost observate tulburări ale sistemului imunitar numai în mod excepţional, beneficiul potenţial al Depakine trebuie evaluat comparativ cu riscul potenţial la pacienţii cu lupus eritematos sistemic.

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

Pacienți cu risc de hipocarnitinemie

Administrarea valproatului poate declanșa apariția sau agravarea hipocarnitinemiei, care poate duce la hiperamonemie (care poate duce la encefalopatie hiperamonemică). Au fost observate și alte simptome, cum sunt toxicitatea hepatică, hipoglicemia hipocetotică, miopatia inclusiv cardiomiopatia, rabdomioliza, sindromul Fanconi, în principal la pacienții cu factori de risc de hipocarnitinemie sau hipocarnitinemie preexistentă. Pacienții cu risc crescut de hipocarnitinemie simptomatică tratați cu valproat includ pacienți cu tulburări metabolice, inclusiv tulburări mitocondriale legate de carnitină (vezi și pct. 4.4 Pacienți cu boală mitocondrială cunoscută sau suspectată și Tulburări ale ciclului ureei și Riscul de hiperamoniemie), afectare a aportului nutrițional de carnitină, pacienți cu vârsta sub 10 ani, utilizare concomitentă de medicamente conjugate cu pivalat sau alte antiepileptice.
Pacienții trebuie avertizați să raporteze imediat orice semne de hiperamoniemie, cum sunt ataxia, afectarea conștienței, vărsăturile. Suplimentarea cu carnitină trebuie luată în considerare atunci când se observă simptome de hipocarnitinemie.
Pacienții cu deficit sistemic primar de carnitină cunoscut și corectați pentru hipocarnitinemie pot fi tratați cu valproat numai dacă beneficiile tratamentului cu valproat depășesc riscurile la acești pacienți și nu există o alternativă terapeutică. La acești pacienți trebuie implementată monitorizarea carnitinei.
Pacienții cu deficit subiacent de carnitină palmitoiltransferază (CPT) tip II trebuie avertizați cu privire la riscul mai mare de rabdomioliză atunci când iau valproat. La acești pacienți trebuie luată în considerare suplimentarea cu carnitină.
Vezi de asemenea și pct. 4.5, 4.8 și 4.9.

Copii
La copiii cu vârsta sub 6 ani se recomandă alte forme farmaceutice, adecvate vârstei.
La copii cu vârsta sub 3 ani este indicată monoterapia atunci când este prescris valproat, dar, la acești pacienți, beneficiul potențial al valproatului trebuie să fie evaluat în raport cu riscul de afectare

hepatică sau pancreatită înainte de inițierea terapiei (vezi pct. 4.4 Tulburări hepatice severe și, de asemenea, pct. 4.5).
Utilizarea concomitentă a salicilaților trebuie să fie evitată la copii cu vârsta sub 3 ani, din cauza riscului de toxicitate hepatică (vezi de asemenea pct. 4.5).

Ideaţie şi comportament suicidar
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. Mecanismul acestui efect nu este cunoscut şi datele disponibile nu exclud posibilitatea existenţei unui risc crescut la valproatul de sodiu/acidul valproic. Ca urmare, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru semnele de ideaţie suicidară şi comportament suicidar şi trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienţii (și cei care îi îngrijesc) trebuie avertizaţi să solicite sfatul medicului dacă apar semne de ideaţie suicidară şi comportament suicidar.

Reacţii adverse cutanate severe şi angioedem
Au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), cum sunt sindrom Stevens Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), eritem multiform și angioedem, în asociere cu tratamentul cu valproat. Pacienții trebuie informați cu privire la semnele și simptomele manifestărilor cutanate grave și trebuie monitorizați îndeaproape. În cazul în care se observă semne de RACS sau angioedem, este necesară evaluarea promptă și tratamentul trebuie întrerupt dacă se confirmă diagnosticul de RACS sau angioedem.

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

Pacienţii trebuie atenţionaţi asupra riscului de creştere în greutate la începutul tratamentului şi trebuie adoptate strategii adecvate pentru a reduce la minimum acest risc (vezi pct. 4.8).

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

Insuficienţă renală
La pacienţii cu insuficienţă renală, poate fi necesară scăderea dozelor. Deoarece monitorizarea concentraţiei plasmatice poate induce în eroare, dozele trebuie ajustate pe baza monitorizării clinice.

Influenţarea rezultatelor testelor de laborator şi diagnostice
Deoarece valproatul se excretă mai ales pe cale renală sub formă de corpi cetonici, testul de determinare a excreţiei de corpi cetonici poate avea rezultate fals pozitive la pacienţii cu diabet zaharat.

Sodiu
Acest medicament conține 27,68 mg sodiu pe comprimat echivalent cu 1,38% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Doza maximă zilnică din acest medicament este echivalentă cu 24% din maximul recomandat de OMS pentru consumul alimentar zilnic de sodiu. Depakine 200 mg are un conținut crescut de sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere mai ales la pacienții cu o dietă cu restricție de sodiu.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

Efectele valproatului asupra altor medicamente:

Neuroleptice, inhibitori MAO, antidepresive şi benzodiazepine
Depakine 200 mg poate potenţa efectul altor psihotrope cum sunt neurolepticele, inhibitorii MAO, antidepresivele şi benzodiazepinele; de aceea, se recomandă monitorizarea clinică şi atunci când este necesar, trebuie ajustate dozele.

Litiu
Depakine 200 mg nu are niciun efect asupra concentraţiei plasmatice a litiului.

Fenobarbital
Depakine 200 mg creşte concentraţia plasmatică a fenobarbitalului (datorită inhibării catabolizării hepatice a fenobarbitalului) şi 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 şi cu determinarea concentraţiei plasmatice a fenobarbitalului, dacă este cazul.

Primidonă
Depakine 200 mg determină creşterea concentraţiei plasmatice a primidonei cu exacerbarea reacţiilor 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 200 mg scade concentraţia plasmatică totală a fenitoinei. Mai mult, Depakine 200 mg creşte concentraţia plasmatică a formei libere a fenitoinei ceea ce face posibilă apariţia simptomelor de supradozaj (acidul valproic deplasează fenitoina de pe situs-urile de legare de proteinele plasmatice şi reduce catabolizarea hepatică a acesteia). Ca urmare, se recomandă monitorizarea clinică; dacă se determină concentraţia plasmatică a fenitoinei, trebuie evaluată forma liberă.

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

Lamotrigină
Depakine 200 mg scade metabolizarea lamotriginei şi creşte timpul mediu de înjumătăţire plasmatică a lamotriginei de aproximativ două ori. Această interacţiune poate conduce la creşterea toxicităţii lamotriginei, în mod particular la erupţii cutanate grave. Prin urmare, este recomandată monitorizare clinică şi trebuie ajustate dozele (scăderea dozelor de lamotrigină), atunci când este cazul.

Zidovudină
Valproatul poate creşte concentraţia plasmatică a zidovudinei, ceea ce determină creşterea toxicităţii acesteia.

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

Olanzapină
Acidul valproic poate scădea concentraţia plasmatică a olanzapinei.

Rufinamidă
Acidul valproic poate conduce la o creştere a concentrației plasmatice a rufinamidei. Această creştere este dependentă de concentraţia acidului valproic. De aceea, se recomandă prudenţă, în special la copii, deoarece acest efect este mai mare la această grupă de pacienţi.

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

Clozapină
Tratamentul concomitent cu valproat și clozapină poate crește riscul de neutropenie și miocardită indusă de clozapină. Dacă este necesară utilizarea concomitentă a valproatului cu clozapina, este necesară monitorizarea atentă a ambelor evenimente.

Depakine poate potenţa efectul sedativ al alcoolului etilic.

Efecte ale altor medicamente asupra valproatului

Antiepilepticele cu efect inductor enzimatic (incluzând fenitoina, fenobarbitalul şi carbamazepina) scad concentraţia plasmatică a acidului valproic. Ca urmare, în cazul tratamentului asociat dozele trebuie ajustate în funcţie de răspunsul clinic şi de concentraţia plasmatică.

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

În cazul tratamentului concomitent cu fenitoină sau fenobarbital, concentraţiile plasmatice ale metaboliţilor acidului valproic pot creşte. De aceea, pacienţii trataţi cu aceste două medicamente trebuie monitorizaţi atent pentru apariţia semnelor şi simptomelor de hiperamoniemie.

Meflochina creşte metabolizarea acidului valproic şi are efect convulsivant. Ca urmare, pot să apară crize epileptice şi convulsii în cazul tratamentului asociat.

În cazul administrării concomitente de valproat şi medicamente care se leagă în proporţie mare de proteinele plasmatice (acid acetilsalicilic) poate creşte concentraţia 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, concentraţiile plasmatice ale acidului valproic pot fi crescute (ca rezultat al diminuării metabolizării hepatice).

Medicamente care conţin estrogeni, inclusiv contraceptive hormonale care conţin estrogeni
Estrogenii sunt inductori ai izoformelor de UDP-glucuronozil transferazei (UGT) implicate în glucuronidarea valproatului şi pot creşte clearance-ul valproatului, ceea ce ar duce la scăderea concentraţiei plasmatice de valproat şi la posibila scădere a eficacităţii valproatului (vezi pct. 4.4). Trebuie să fie luată în considerare monitorizarea concentraţiei 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.

Carbapenemi
În cazul administrării concomitente cu carbapenemi (cum sunt panipenem, meropenem, imipenem etc), a fost raportată scăderea concentraţiei plasmatice a acidului valproic, conducând la scăderea cu 60-100%, după două zile, a concentraţiei plasmatice a acidului valproic, asociată uneori cu convulsii. Din cauza debutului rapid şi a gradului scăderii, trebuie evitată administrarea concomitentă de carbapenemi la pacienţii stabili sub tratamentul cu acid valproic (vezi pct. 4.4). Dacă nu poate fi evitat tratamentul cu aceste antibiotice, trebuie monitorizată atent concentraţia plasmatică a acidului valproic.

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

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

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

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

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

Alte interacţiuni

Administrarea concomitentă de valproat şi topiramat sau acetazolamidă, a fost asociată cu encefalopatie şi/sau hiperamoniemie. Pacienţii trataţi cu aceste două medicamente trebuie monitorizaţi atent pentru apariţia semnelor şi simptomelor de encefalopatie hiperamonemică.

Administrarea concomitentă de valproat şi quetiapină poate creşte riscul de neutropenie/leucopenie.

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

Risc de afectare hepatică
Utilizarea în asociere a salicilaților trebuie să fie evitată la copii cu vârsta sub 3 ani, din cauza riscului de toxicitate hepatică (vezi pct. 4.4).
Utilizarea simultană a valproatului și a terapiei anticonvulsivante multiple crește riscul de afectare hepatică, în special la copiii mici (vezi pct. 4.4).
Utilizarea în asociere cu canabidiol crește incidența creșterii transaminazelor. În studiile clinice efectuate la pacienți de toate vârstele cărora li s-a administrat concomitent canabidiol în doze de 10 până la 25 mg/kg și valproat, la 19% dintre pacienți au fost raportate creșteri ale alanintransaminazei (ALT) de peste 3 ori limita superioară a normalului. Trebuie efectuată o monitorizare hepatică adecvată atunci când valproatul este utilizat concomitent cu alte convulsivante cu hepatotoxicitate potențială, inclusiv canabidiol, și trebuie luată în considerare reducerea dozei sau întreruperea tratamentului în cazul unor anomalii semnificative ale parametrilor hepatici (vezi pct. 4.4).

Medicamente conjugate cu pivalat
Administrarea concomitentă de valproat și medicamente conjugate cu pivalat (cum sunt cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecilinam și pivampicilină) trebuie evitată din cauza riscului crescut de depleție a carnitinei (vezi pct. 4.4 Pacienți cu risc de hipocarnitinemie). Pacienții la care administrarea concomitentă nu poate fi evitată trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea semnelor și simptomelor de hipocarnitinemie.

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina şi femei cu potenţial fertil

Depakine 200 mg nu trebuie utilizat la copii de sex feminin, adolescente, femei aflate la vârsta fertilă şi gravide, cu excepţia cazului în care alte tratamente nu sunt eficace sau nu sunt tolerate. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului. La femeile care intenţionează să rămână gravide, trebuie depuse toate eforturile pentru ca, înaintea concepţiei, să le fie schimbată terapia cu un tratament alternativ adecvat, dacă este posibil.

Tratamentul epilepsiei

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

Tratamentul tulburării bipolare

- Valproatul este contraindicat în timpul sarcinii
- Valproatul este contraindicat la femeile cu potențial fertil dacă nu sunt îndeplinite condițiile Programului de Prevenire a Sarcinii (vezi pct. 4.3 și 4.4)

Teratogenitate şi efecte asupra dezvoltării în urma expunerii in utero

Riscul de expunere în timpul sarcinii asociat cu administrarea valproatului

La femei, administrarea valproatului atât în monoterapie, cât şi în politerapie care include și alte antiepileptice, este asociată frecvent cu rezultate anormale cu privire la evoluţia sarcinii.

Datele disponibile sugerează că politerapia antiepileptică care include valproatul poate fi asociată cu un risc mai mare de malformaţii 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).

La animale: a fost demonstrat efectul teratogen la şoarece, şobolan şi iepure (vezi pct. 5.3). În studiile preclinice s-a demonstrat o scădere a greutății fetale în funcție de doză la animalele expuse *in utero* la valproat, comparativ cu animalele care nu au fost expuse (vezi pct. 5.3).

Malformaţii congenitale cauzate de expunerea in utero

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

Datele disponibile arată o 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 afectarea auzului sau la surditate, ca urmare a malformațiilor auriculare și/sau nazale (efect secundar) și/sau la toxicitate directă asupra funcției auditive. Cazurile descriu atât surditatea unilaterală, cât și bilaterală, sau afectarea auzului. Rezultatele nu au fost raportate pentru toate cazurile. Atunci când rezultatele au fost raportate, în majoritatea cazurilor nu a existat recuperare.

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

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 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 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.
Când valproatul este administrat în monoterapie, 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 dintr-un studiu în cadrul populației arată că la copiii expuşi *in utero* la valproat există un risc mai mare de apariţie a tulburărilor din sfera autismului (risc aproximativ de 3 ori mai mare) şi a autismului infantil (risc aproximativ de 5 ori mai mare), comparativ cu populația din studiu care nu a fost expusă.
Datele disponibile dintr-un alt studiu în cadrul populației arată că la copiii expuşi *in utero* la valproat există un risc crescut să dezvolte deficit de atenţie/tulburare hiperkinetică (ADHD) (risc aproximativ de 1,5 ori mai mare), comparativ cu populația din studiu care nu a fost expusă.

Greutate fetală mică pentru vârsta gestațională la expunerea in utero
Unele studii epidemiologice au sugerat un risc crescut de naștere cu greutate fetală mică pentru vârsta gestațională (SGA, definită ca greutatea la naștere sub percentila 10, corectată pentru vârsta gestațională și stratificată în funcție de sex) la copiii expuși la valproat *in utero*, comparativ cu cei care nu au fost expuși la valproat sau au fost expuși la lamotrigină. Incidența SGA a fost observată la aproximativ 11–15% dintre copiii expuși la valproat, față de 8–9% la copiii expuși la lamotrigină și 5–10% la copiii care nu au fost expuși la valproat.
Datele disponibile la om nu permit formularea unei concluzii privind existența unui efect dependent de doză.

Copii de sex feminin, adolescente şi femei aflate la vârsta fertilă (vezi mai sus şi pct. 4.4)
Medicamentele care conţin estrogeni, inclusiv contraceptivele hormonale, pot creşte clearance-ul valproatului, ceea ce ar duce la scăderea concentraţiei plasmatice de valproat şi la posibila scădere a eficacităţii valproatului (vezi pct. 4.4 şi 4.5).

<u>Dacă o femeie intenționează să rămână gravidă</u>
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.

<u>Femei gravide</u>

Utilizarea valproatului ca tratament pentru tulburarea bipolară este contraindicată în timpul sarcinii.
Utilizarea valproatului ca tratament pentru epilepsie 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).

Toate 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.

<u>Riscul pentru nou-născut</u>

- 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 apărea 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.

<u>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</u>

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 sau tulburării bipolare, după caz.

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 Depakine 200 mg 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). 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 capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

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

4.8 Reacţii adverse

Frecvenţele reacţiilor adverse sunt definite utilizând următoarea convenţie MedDRA: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 şi <1/10); mai puţin frecvente (≥1/1000 şi <1/100); rare (≥1/10000 şi <1/1000); foarte rare (<1/10000); cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

Afecţiuni congenitale, familiale şi genetice (vezi pct. 4.6)

- Malformaţii congenitale şi tulburări de dezvoltare (vezi pct. 4.4 şi 4.6).

Tulburări hematologice şi limfatice
Frecvente:
- Anemie, trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Mai puţin frecvente:
- Pancitopenie, leucopenie.

Rare:
- Insuficienţă medulară osoasă, incluzând aplazie eritrocitară pură, agranulocitoză, anemie microcitară, macrocitoză.

Investigaţii diagnostice
Rare:
- Scăderea valorilor factorilor coagulării (cel puţin a unuia), rezultate anormale la testele de coagulare (cum sunt prelungirea timpului de protrombină, prelungirea timpului de activare parţială a tromboplastinei (aPTT), prelungirea timpului de trombină, creşterea valorii INR (International Normalized Ratio)) (vezi pct. 4.4 şi 4.6), deficit de biotină/deficit de biotinidază.

Cu frecvență necunoscută: anomalia Pelger-Huet dobândită.*
*Anomalia Pelger-Huet dobândită a fost raportată în cazuri cu și fără sindrom mielodisplazic.

Tulburări ale sistemului nervos
Foarte frecvente:
- Tremor.

Frecvente:
- Tulburări extrapiramidale, stupor*, somnolenţă, convulsii*, afectarea memoriei, cefalee, nistagmus, ameţeală.

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

Rare
- Demenţă reversibilă, asociată cu atrofie cerebrală reversibilă, tulburări cognitive.

*Stupor şi letargie, care determină, uneori, comă tranzitorie (encefalopatie); acestea au fost izolate sau au fost asociate cu o creştere a incidenţei convulsiilor în timpul tratamentului şi au scăzut la întreruperea tratamentului sau reducerea dozelor. Aceste cazuri au apărut, în special, în timpul tratamentului asociat (în special cu fenobarbital sau topiramat) sau după o creştere bruscă a dozelor de valproat.
- Sedare.
- Diplopie.

Tulburări acustice şi vestibulare
Frecvente:
- Surditate.

Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale
Mai puţin frecvente:
- Pleurezie (eozinofilică).

Tulburări gastro-intestinale
Foarte frecvente:
- Greaţă.

Frecvente:
- Vărsături, tulburări gingivale (în principal, hiperplazie gingivală), stomatită, durere abdominală superioară, diaree apar frecvent la unii pacienţi la începutul tratamentului, dar de obicei dispar după câteva zile, fără întreruperea tratamentului.

Mai puţin frecvente:
- Pancreatită, uneori letală (vezi pct. 4.4).

Tulburări renale şi ale căilor urinare
Frecvente
- Incontinenţă urinară.

Mai puţin frecvente:
- Insuficienţă renală.

Rare:
- Enurezis, nefrită tubulointerstiţială, sindrom Fanconi reversibil, dar modul de acţiune nu este clar încă.

Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat
Frecvente:
- Hipersensibilitate, alopecie tranzitorie şi/sau dependentă de doză, tulburări ale unghiilor și ale patului unghial.

Mai puţin frecvente:
- Angioedem, erupţii cutanate tranzitorii, modificări ale părului (cum sunt textură anormală, schimbări de culoare, creştere anormală).

Rare:
- Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, eritem polimorf, sindrom de erupţie cutanată medicamentoasă cu eozinofilie şi simptome sistemice (DRESS).

Cu frecvență necunoscută:
- Hiperpigmentare.

Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv
Mai puţin frecvente:
- Scăderea densităţii osoase, osteopenie, osteoporoză şi fracturi la pacienţii cu tratament prelungit cu Depakine 200 mg. Mecanismul prin care Depakine 200 mg afectează metabolismul osos nu a fost identificat.

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

Tulburări endocrine
Mai puţin frecvente:
- Sindrom de secreţie inadecvată a ADH (SIADH), hiperandrogenism (care include semne clinice cum sunt: hirsutism, virilism, acnee, alopecie de tip masculin şi/sau semne paraclinice cum sunt: valori crescute ale hormonilor androgeni).

Rare:
- Hipotiroidie (vezi pct. 4.6).

Tulburări metabolice şi de nutriţie
Frecvente:
- Hiponatremie, creştere în greutate*.

*Creşterea în greutate trebuie supravegheată cu atenţie, deoarece este un factor pentru apariţia sindromului de ovar polichistic (vezi pct. 4.4).

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

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

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

Rare:
- Sindrom mielodisplazic.

Tulburări vasculare
Frecvente:
- Hemoragii (vezi pct. 4.4 şi 4.6).

Mai puţin frecvente:
- Vasculită.

Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare
Mai puţin frecvente:
- Hipotermie, edem periferic non-sever.

Tulburări hepatobiliare
Frecvente:
- Leziuni hepatice (vezi pct. 4.4).

Tulburări ale aparatului genital şi sânului
Frecvente:
- Dismenoree.

Mai puţin frecvente:
- Amenoree.

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

Tulburări psihice
Frecvente:
- Stare confuzională, halucinaţii, agresivitate*, agitaţie*, afectarea atenţiei*.

Rare:
- Comportament anormal*, hiperactivitate psihomotorie*, tulburări ale capacităţii de învăţare*.

*Aceste reacţii adverse au fost observate, în special, la copii şi adolescenţi.

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 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 la:
Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomatologie
Semnele clinice ale supradozajului acut masiv includ, de obicei, comă cu hipotonie musculară, hiporeflexie, mioză, disfuncţii respiratorii, acidoză metabolică. hipotensiune arterială şi colaps/şoc circulator.
Au survenit decese în urma supradozajului masiv dar, de obicei, evoluţia este favorabilă.
Cu toate acestea, simptomele pot fi variabile şi au fost raportate convulsii în prezenţa unor concentraţii plasmatice foarte mari. Au fost raportate cazuri de hipertensiune intracraniană, corelate cu edem cerebral.
În caz de supradozaj, prezenţa conţinutului de sodiu în formulările cu valproat poate conduce la hipernatremie.

Abordare terapeutică
Tratamentul supradozajului efectuat în spital trebuie să fie simptomatic şi de susţinere a funcţiilor vitale: lavajul gastric, poate fi util în primele 10-12 ore după ingestie, monitorizarea cardiacă şi respiratorie.
Naloxona a fost utilizată cu succes în câteva cazuri izolate. În caz de supradozaj masiv au fost utilizate cu succes hemodializa şi hemoperfuzia.În cazul în care supradozajul duce la hiperamonemie, se poate administra carnitina pe cale i.v. pentru a încerca normalizarea nivelului de amoniac.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivaţi de acizi graşi, acid valproic şi săruri, codul ATC: N03AG01.

Valproatul de sodiu îşi exercită acţiunea, în principal, asupra sistemului nervos central.

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

Studiile experimentale şi clinice cu valproat sugerează două tipuri de acţiuni anticonvulsivante.

Prima este un efect farmacologic direct, corelat cu concentraţiile valproatului în plasmă şi creier.

A doua este aparent indirectă şi, foarte probabil, corelată cu metaboliţii valproatului de sodiu, care persistă în creier, cu modificările neurotransmiţătorilor sau cu efecte membranare directe. Ipoteza admisă în general este cea a acidului gama-aminobutiric (GABA), a cărui concentraţie creşte după administrarea de valproat de sodiu.

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

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

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

Distribuţie
Volumul aparent de distribuţie este limitat la sânge şi la lichidul extracelular cu schimburi rapide. Valproatul de sodiu difuzează în LCR şi în creier.

Transfer placentar (vezi pct. 4.6)
Valproatul traversează placenta atât la speciile animale, cât şi 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 şi UGT2B7.
Timpul de înjumătăţire plasmatică este de 15-17 ore.
Eficacitatea terapeutică necesită o concentraţie plasmatică minimă de 40-50 mg valproat de sodiu/l, cu un interval larg, între 40 şi 100 mg valproat de sodiu/l. Concentraţiile persistente de peste 200 mg valproat de sodiu/l necesită reducerea dozelor.
După administrarea orală, concentraţia constantă este atinsă în 3 până la 4 zile.
Valproatul de sodiu se leagă de proteinele plasmatice în proporţie mare. Legarea este dependentă de doză şi saturabilă.

Eliminare
Eliminarea valproatului de sodiu se face în principal pe cale urinară, după metabolizare prin glucuronoconjugare şi beta-oxidare.
Molecula de valproat de sodiu este dializabilă, dar hemodializa elimină doar fracţia liberă a valproatului de sodiu sanguin (aproximativ 10%).

Valproatul de sodiu nu este inductor al enzimelor sistemului metabolic al citocromului P_{450}: spre deosebire de majoritatea celorlaltor antiepileptice, valproatul de sodiu nu accelerează propria metabolizare şi nici pe cea a altor substanţe, cum sunt estroprogestativele şi antivitaminele 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 siguranţă

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.

La șoarece, șobolan și iepure, expunerea *in utero* la valproat a determinat o scădere a greutății fetale dependentă de doză, restricție în ceea ce privește creșterea intrauterină și reducerea lungimii cranio-caudale comparativ cu animalele care nu au fost expuse la valproat.
Studiile efectuate la animale au arătat că expunerea *in utero* la valproat determină modificări morfologice și funcționale ale sistemului auditiv la șobolan și șoarece.
După expunerea *in utero,* la șoarece și șobolan au fost raportate anomalii comportamentale la descendenții de primă generație. De asemenea, după expunerea acută *in utero* la doze teratogene de valproat, au fost observate unele modificări comportamentale în a 2-a generație, iar acestea au fost mai puțin pronunțate în a 3-a generație de șoareci. Nu sunt cunoscute mecanismele subiacente și relevanța clinică a acestor constatări.

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, degenerarea/atrofia testiculară sau anomaliile spermatogenezei și scăderea greutății testiculare au fost raportate la șobolanii și câinii adulți după administrarea orală în doze de 400 mg/kg/zi și, respectiv, 150 mg/kg/zi, cu doze fără efect nociv observabile (DFENO) asociate cu efectele testiculare de 270 mg/kg/zi la șobolanul adult și de 90 mg/kg/zi la câinele adult.
Comparațiile marjelor de siguranță efectuate pe baza extrapolării ASC (Aria de Sub Curbă) la șobolani și câini indică faptul că este posibil să nu existe nicio marjă de siguranță la om.
La șobolanii tineri, s-a observat o scădere a greutății testiculare numai la doze care depășesc doza maximă tolerată (începând cu 240 mg/kg/zi, administrată pe cale intraperitoneală sau intravenoasă) și fără modificări histopatologice asociate. Nu s-au observat efecte asupra organelor reproductătoare masculine la doze tolerate (până la 90 mg/kg/zi). Pe baza acestor date, animalele tinere nu au fost considerate mai sensibile la modificările testiculare decât cele adulte. Relevanța constatărilor testiculare pentru populația pediatrică nu este cunoscută.
Într-un studiu asupra fertilității efectuat la șobolan, valproatul la doze de până la 350 mg/kg/zi nu a modificat performanța reproductivă masculină. Cu toate acestea, infertilitatea masculină a fost identificată ca reacție adversă la om (vezi pct. 4.6 și 4.8).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

Nucleu
Povidonă K90
Silicat de calciu
Talc
Stearat de magneziu

Film
Strat protector
Polividonă K30
Macrogol 400
Amidon de porumb
Talc
Dioxid de titan (E171)
Strat gastrorezistent
Acetoftalat de celuloză
Dietilftalat

6.2 Incompatibilităţi

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

Cutie cu un flacon din polipropilenă conţinând 40 comprimate gastrorezistente.

6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerinţe speciale.

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

11542/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizaţiei: Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2026

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe web-site-ul Agenţiei Naţionale a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România http://www.anm.ro/.