

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

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

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Depakine Chrono 300 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține valproat de sodiu 199,8 mg și acid valproic 87 mg, echivalent cu valproat de sodiu 300 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Comprimate oblongi, cu linie mediană, de culoare albă.
Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

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

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

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

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

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

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

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

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

Doze

Doza inițială este de obicei de 10-15 mg valproat de sodiu/kg și zi, care pentru majoritatea pacienților (60-100 kg) corespunde la 2-5 comprimate cu eliberare prelungită Depakine Chrono 300 mg. Doza trebuie crescută progresiv până la nivelul optim și trebuie divizată în 1-2 prize zilnice.

Adulți: doza recomandată este de obicei de 20-30 mg valproat de sodiu/kg și zi, care, dacă pacientul are greutatea între 60 și 100 kg, corespunde la 4-10 comprimate cu eliberare prelungită Depakine Chrono 300 mg. În cazul în care cu această doză nu se obține controlul convulsiilor, doza poate fi crescută în continuare. Pacientul trebuie monitorizat atent, dacă este tratat cu doze zilnice mai mari de 50 mg valproat de sodiu/kg.

Copii și adolescenți:

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

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 adulți:

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

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

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

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea Depakine Chrono pentru tratamentul episoadelor maniacale din tulburarea afectivă bipolară nu au fost evaluate la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

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

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

Copii de sex feminin și adolescente

- Medicii prescriptori trebuie să se asigure că părinții/ tutorii copiilor de sex feminin și adolescentelor înțeleg că trebuie să se adreseze medicului specialist imediat ce apare menarha la copiii de sex feminin și adolescentele care utilizează valproat.
- Medicul prescriptor trebuie să se asigure că 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 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 convulsiei 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 Formularul 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 înaintea 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 Chrono. Ca măsură de precauție și în cazul în care se administrează concomitent salicilați, tratamentul cu aceștia trebuie întrerupt, deoarece salicilații urmează aceeași cale de metabolizare.

Pancreatită

Pancreatita severă, care poate fi letală, a fost raportată foarte rar. Copiii mici au un risc deosebit, dar acest risc scade cu înaintarea în 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.

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 Chrono au fost observate tulburări ale sistemului imunitar numai în mod excepțional, beneficiul potențial al Depakine Chrono 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 hiperamonemie (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 6 ani se recomandă alte forme farmaceutice, adecvate vârstei.

Insuficiență renală

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

În câteva studii *in vitro* s-a demonstrat că valproatul de sodiu stimulează replicarea HIV. Relevanța clinică nu a fost stabilită.

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.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele valproatului asupra altor medicamente

Neuroleptice, inhibitori MAO, antidepressive și benzodiazepine

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

Fenobarbital

Depakine Chrono 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 Chrono 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 Chrono scade concentrația plasmatică totală a fenitoinii. Mai mult, Depakine Chrono crește concentrația plasmatică a formei libere a fenitoinii ceea ce face posibilă apariția simptomelor de supradoză (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 Chrono 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 Chrono poate potența efectul medicamentelor care influențează coagularea, de exemplu warfarina și salicilații.

Depakine Chrono poate potența efectul sedativ al alcoolului etilic.

Efecte ale altor medicamente asupra valproatului

Antiepilepticele cu efect inductor enzimatic (incluzând 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 metaboliților 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 plasmatică (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 plasmatică 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 plasmatică a acidului valproic, conducând la scăderea cu 60-100%, după două zile, a concentrației plasmatică 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 plasmatică 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 plasmatică 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 plasmatică de valproat și la posibila scădere a eficacității valproatului (vezi pct. 4.4). Trebuie să fie luată în considerare monitorizarea concentrației plasmatică 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.

Alte interacțiuni

Administrarea concomitentă de valproat și topiramid sau acetazolamidă, a fost asociată cu encefalopatie și/sau hiperamonemie. 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 Chrono nu trebuie utilizat la copiii 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.

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.

Malformații congenitale

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

Datele disponibile arată o 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 dezvoltare

Datele au arătat că expunerea *in utero* la valproat poate avea reacții adverse asupra dezvoltării mintale și fizice a copiilor expuși. Riscul pare să fie dependent de doză, dar din datele disponibile nu poate fi stabilită o doză prag, sub care nu există niciun risc. Perioada 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.

Studiile efectuate la copii preșcolari care au fost expuși *in utero* la valproat au arătat că până la 30-40% dintre aceștia au prezentat întârzieri ale dezvoltării timpurii, cum sunt întârzieri în vorbire și mers, capacitate intelectuală redusă, abilități lingvistice deficitare (vorbire și înțelegere) și probleme cu memoria.

Coeficientul de inteligență (IQ) determinat la copiii școlari (6 ani), cu antecedente de expunere *in utero* la valproat, a fost în medie cu 7-10 puncte mai mic decât cel al copiilor expuși la alte medicamente antiepileptice. Cu toate că rolul factorilor asociați nu poate fi exclus, există dovezi că riscul de afectare a 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 arată că la copiii expuși *in utero* la valproat există un risc mai mare de apariție a tulburărilor din sfera autismului (risc aproximativ de trei ori mai mare) și a autismului infantil (risc aproximativ de cinci ori mai mare), comparativ cu populația generală din studiu.

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

Administrarea valproatului atât în monoterapie, cât și în politerapie, este asociată cu rezultate anormale cu privire la evoluția sarcinii. Datele disponibile sugerează că politerapia antiepileptică care include valproat este asociată cu un risc mai mare de malformații congenitale, comparativ cu monoterapia cu valproat.

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 Chrono având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

La femeile care utilizează valproat s-a raportat apariția amenoreei, ovarelor polichistice și creșterea concentrațiilor plasmatiche de testosteron (vezi pct. 4.8). De asemenea, administrarea valproatului poate afecta fertilitatea la bărbați (vezi pct. 4.8). Rapoartele de caz indică faptul că afectarea fertilității este reversibilă după întreruperea tratamentului.

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, amețelă.

Mai puțin frecvente:

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

Rare:

- Demență reversibilă, asociată cu atrofie cerebrală reversibilă, tulburări cognitive.
- Agravarea convulsiilor (vezi pct. 4.4).

*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 topiramid) 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:

- Necroliză 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 Chrono. Mecanismul prin care Depakine Chrono afectează metabolismul osos nu a fost identificat.

Rare:

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

Tulburări endocrine

Mai puțin 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 sânelui

Frecvente:

- Dismenoree.

Mai puțin frecvente:

- Amenoree.

Rare:

- Infertilitate masculină, 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.

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 prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

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

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

Cu toate acestea, simptomele pot fi variabile și au fost raportate convulsii în prezența unor concentrații plasmatiche 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: antiepileptice, derivați de acizi grași, acid valproic și săruri, codul ATC: N03AG01.

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

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

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

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

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

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

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

Metabolizare

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

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

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

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

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

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

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

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

Eliminare

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

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

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu sunt disponibile date.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Hipromeloză 4000 (3000 mPa s)

Etilceluloză

Zaharină sodică

Dioxid de siliciu coloidal hidratat

Film

Hipromeloză (6 mPa s)

Macrogol 6000

Talc

Dioxid de titan (E171)

Poliacrilat dispersie 30%

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 2 flacoane din polipropilenă a câte 50 comprimate cu eliberare prelungită.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

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

7. 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(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11543/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Martie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Martie 2019

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