

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

Convulex 300 mg capsule moi gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă moale gastrorezistentă conține acid valproic 300 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: sorbitol.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale gastrorezistentă

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Epilepsie

Tratamentul tuturor formelor de epilepsie (convulsii parțiale simple și complexe, secundar generalizate, convulsii epileptice generalizate cum sunt crizele tonico-clonice (grand mal), crizele akinetice (petit mal), crizele mioclonice și alte forme mixte de epilepsie).

Tulburări bipolare

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

Migrenă

Profilaxia cefaleei migrenoase, dacă alte medicamente nu au fost eficiente.

4.2 Doze și mod de administrare

Capsulele se administrează întregi, în timpul sau după mese, cu o cantitate suficientă de lichid.

Doze

Pentru stabilirea dozajului individual, Convulex este disponibil în diferite concentrații și doze.

Epilepsie și episoade maniacale din tulburarea bipolară

Copii de sex feminin, adolescente, femei aflate la vârsta fertilă și gravide

Administrarea Convulex trebuie inițiată și supravegheată de către un medic cu experiență în tratamentul epilepsiei sau al tulburării bipolare. Tratamentul trebuie inițiat numai dacă alte terapii nu sunt eficace 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. Este de preferat ca Convulex să fie prescris în monoterapie și în doza minimă eficace, iar, dacă este posibil, într-o formă farmaceutică cu eliberare prelungită, pentru a se evita atingerea unor valori mari ale concentrației plasmatice maxime. Doza zilnică trebuie administrată divizat, în cel puțin două prize.

Epilepsie

În general, doza zilnică trebuie fracționată în mai multe prize. În timpul monoterapiei cu acid valproic, doza totală zilnică poate fi administrată, de asemenea, în priză unică seara (până la doza maximă de 15 mg acid valproic/kg și zi).

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

Tratament în monoterapie

Adulți

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

Copii și adolescenți

Se recomandă inițierea tratamentului cu 10-20 mg acid valproic/kg și zi, după care se mărește gradat doza cu 5-10 mg acid valproic/kg la intervale de 3-7 zile, până la obținerea răspunsului terapeutic optim, care, în general se obține la doze de 20 - 30 mg acid valproic/kg și zi (vezi deasemenea, pentru orientare, tabelul regimului de dozaj). În cazul în care nu se obține efectul terapeutic dorit cu acest regim de dozaj, poate fi necesară creșterea dozei zilnice până la 35 mg acid valproic/kg și zi. În cazuri selecționate, pot fi necesare doze mai mari de 40 mg acid valproic/kg și zi.

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

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

La copiii cu vârsta sub 6 ani sau cu greutatea sub 20 kg, sunt recomandate forme lichide de prezentare în locul capsulelor.

Pacienți vârstnici

Proprietățile farmacocinetice ale valproatului pot fi modificate la pacienții vârstnici. Doza trebuie stabilită în funcție de răspunsul clinic (vezi de asemenea pct. 5.2).

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

| Vârsta | Greutatea corporală (kg) | Doza medie (mg pe zi) |
|-------------|--------------------------|-----------------------|
| 3 – 6 luni | ≈ 5,5 – 7,5 | 150 |
| 6 – 12 luni | ≈ 7,5 - 10 | 150 - 300 |
| 1 – 3 ani | ≈ 10 - 15 | 300 - 450 |
| 3 – 6 ani | ≈ 15 - 20 | 450 - 600 |
| 7 – 11 ani | ≈ 20 - 40 | 600 - 1200 |

| | | |
|--------------------------------------|-----------|-------------|
| 12 – 17 ani | ≈ 40 - 60 | 1000 - 1500 |
| Adulți (inclusiv pacienți vârstnici) | ≥ 60 | 1200 - 2100 |

Pacienți cu insuficiență renală și/sau disfuncție hepatică. Poate fi necesară scăderea dozei. Doza trebuie adaptată în funcție de răspunsul clinic, deoarece monitorizarea concentrației plasmatice poate determina erori (vezi de asemenea pct. 5.2).

Tratament în asociere

Când se inițiază tratamentul cu Convulex la pacienți aflați în tratament cu alte antiepileptice, doza celorlalte antiepileptice trebuie ajustată treptat. Inițierea tratamentului cu Convulex trebuie făcută treptat, astfel încât doza optimă să fie atinsă după aproximativ 2 săptămâni. Când Convulex este utilizat în asociere cu anticonvulsivante cu efect inductor enzimatic hepatic, cum sunt: fenitoina, fenobarbitalul sau carbamazepina, poate fi necesară creșterea dozei cu 5-10 mg acid valproic/kg și zi.

După întreruperea altor antiepileptice cu efect inductor enzimatic hepatic, poate fi posibil controlul adecvat al crizelor cu o doză mică de Convulex. Dacă barbituricele sunt administrate concomitent cu acidul valproic și, mai ales, dacă se observă sedarea (în special la copii), doza de barbiturice trebuie redusă.

Tulburări bipolare și migrenă

La copii și adolescenți, precum și la pacienții cu vârsta peste 65 de ani, pentru indicațiile "tulburare bipolară" și "profilaxia migrenei", nu sunt disponibile studii clinice.

Episoade maniacale din tulburarea bipolară:

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 acid valproic/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 acid valproic. 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 Convulex pentru tratamentul episoadelor maniacale din tulburarea afectivă bipolară nu au fost evaluate la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

Migrena (numai pacienți adulți)

Femei aflate la vârsta fertilă și gravide

Administrarea Convulex trebuie inițiată și supravegheată numai de către un medic cu experiență în tratamentul migrenei. Tratamentul trebuie inițiat numai dacă alte terapii nu sunt eficiente sau nu sunt tolerate (vezi pct. 4.3, 4.4 și 4.6), iar beneficiul și riscul trebuie reevaluate cu atenție în cadrul revizuirilor regulate ale tratamentului.

Adulți: se recomandă inițierea tratamentului cu 300 mg pe zi, fracționată în mai multe prize, după care se mărește treptat doza până la obținerea efectului terapeutic dorit sau până la apariția reacțiilor adverse.

Pentru cei mai mulți pacienți poate fi eficientă doza cuprinsă între 600 - 900 mg acid valproic pe zi.

4.3 Contraindicații

Convulex este contraindicat în următoarele situații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți;
- Afecțiune hepatică activă;
- Antecedente personale sau heredocolaterale de disfuncții hepatice severe, în special de etiologie medicamentoasă;
- Porfirie;
- Profilaxia atacurilor de migrenă în timpul sarcinii și la femeile aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează metode de contracepție eficace în timpul tratamentului cu valproat (vezi pct. 4.4 și 4.6). Înainte de începerea tratamentului cu valproat, trebuie exclusă prezența unei sarcini;
- La pacienții diagnosticați cu tulburări mitocondriale cunoscute, cauzate de mutații la nivelul genei nucleare care codifică enzima mitocondrială polimeraza γ (POLG), de exemplu la pacienți cu sindrom Alpers-Huttenlocher, precum și la copiii cu vârsta sub 2 ani suspecți a avea o tulburare asociată POLG (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Copii de sex feminin/Adolescente/Femei aflate la vârsta fertilă/Sarcină:

Convulex nu trebuie utilizat la copiii de sex feminin, adolescente, femeile aflate la vârsta fertilă și la gravide, cu excepția cazului în care tratamentele alternative nu sunt eficace sau nu sunt tolerate, din cauza potențialului teratogen ridicat și a riscului de apariție a tulburărilor de dezvoltare la nou-născuții expuși *in utero* la valproat. Beneficiul și riscul trebuie reevaluate cu atenție în cadrul revizuirilor regulate ale tratamentului, la pubertate și urgent atunci când o femeie aflată la vârsta fertilă, tratată cu Convulex, intenționează să rămână gravidă sau rămâne gravidă.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace pe durata tratamentului și să fie informate cu privire la riscurile asociate utilizării Convulex în timpul sarcinii (vezi pct. 4.6).

Convulex este contraindicat în profilaxia migrenei la gravide și la femeile aflate la vârsta fertilă care nu utilizează metode de contracepție eficace, deoarece există suficiente alternative terapeutice (vezi pct. 4.3).

Medicul curant trebuie să se asigure că pacientei îi sunt furnizate informații detaliate cu privire la riscuri, împreună cu materialele relevante, cum este broșura cu informații pentru pacientă, pentru a o ajuta să înțeleagă riscurile.

În mod special, medicul curant trebuie să se asigure că pacienta înțelege:

- Natura și amploarea riscurilor expunerii în timpul sarcinii, în special riscul de teratogenitate și riscul de apariție a tulburărilor de dezvoltare.
- Necesitatea utilizării unor măsuri contraceptive eficace.
- Necesitatea revizuirii regulate a tratamentului.
- Necesitatea de a se adresa rapid medicului în cazul în care intenționează să rămână gravidă sau există posibilitatea de a fi gravidă.

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 (vezi pct. 4.6).

Migrenă

La femeile care intenționează să rămână gravide sau care sunt gravide, trebuie oprite terapiile cu valproat.

Epilepsie și/sau tulburare bipolară

Administrarea de valproat trebuie continuată numai după ce au fost reevaluate beneficiile și riscurile tratamentului cu valproat pentru pacientă, de către un medic cu experiență în tratamentul epilepsiei sau al tulburării bipolare.

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 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.

Disfuncția hepatică

Înainte de inițierea tratamentului, și apoi periodic în primele 6 luni în timpul tratamentului, trebuie determinați de rutină parametrii funcției hepatice, în special la pacienții cu risc crescut și la cei cu istoric de afecțiune hepatică; acești pacienți trebuie atent supravegheați clinic (vezi pct. 4.8).

Testele funcționale hepatice trebuie să includă determinarea timpului de protrombină, a transaminazelor și/sau bilirubinei și/sau produșilor de degradare ai fibrinogenului. Inițial, poate apare o creștere a transaminazelor, de regulă tranzitorie și care răspunde la reducerea dozei.

La pacienții cu anomalii ale parametrilor de biochimie sanguină trebuie efectuate evaluări clinice periodice și monitorizată funcția hepatică (inclusiv timp de protrombină), până la normalizarea acestor anomalii. Cu toate acestea, un timp de protrombină prelungit anormal, în special asociat cu valori anormale ale altor teste relevante, impune întreruperea tratamentului.

Disfuncția hepatică, incluzând insuficiența hepatică, cu evoluție letală, a apărut la pacienți al căror tratament a inclus acidul valproic. Pacienții cu riscul cel mai mare sunt copiii, în special cei cu vârsta sub 3 ani și cei cu tulburări metabolice ereditare sau degenerative, afectări cerebrale sau crize convulsive severe asociate cu retard mintal. Majoritatea acestor complicații au apărut în primele 6 luni de tratament, în special între săptămânile 2 – 12, cel mai frecvent când acidul valproic este asociat cu alte antiepileptice. La acest grup de pacienți se recomandă tratamentul în monoterapie.

Pentru stabilirea diagnosticului corect al stadiilor incipiente ale insuficienței hepatice este mai utilă observarea simptomatologiei clinice decât investigațiile de laborator. Afectarea hepatică severă, potențial letală, poate fi precedată de simptome nespecifice, de obicei cu debut brusc, cum sunt: pierderea controlului crizelor, stare generală de rău, astenie, letargie, edem, anorexie, vărsături, durere abdominală, somnolență, icter. Apariția acestor simptome este o indicație pentru întreruperea imediată a administrării medicamentului. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat medicului apariția acestor simptome, în vederea investigării clinice. Nu se cunoaște până în prezent care dintre investigațiile paraclinice au valoare prognostică, dar testele care reflectă sinteza de proteine, cum este timpul de protrombină, pot fi cele mai importante.

La pacienții cu disfuncție hepatică trebuie evitat tratamentul concomitent cu salicilați, deoarece aceștia folosesc aceeași cale de metabolizare cu acidul valproic, crescând astfel riscul apariției insuficienței hepatice.

Tulburări hematologice

Înainte de inițierea tratamentului și de asemenea înaintea intervențiilor chirurgicale, trebuie efectuate analizele sanguine (număratoarea celulelor sanguine, timpul de sângerare și testele de coagulare) pentru apariția complicațiilor hemoragice (vezi pct. 4.8). Pacienții cu antecedente de afectare a măduvei osoase trebuie atent monitorizați.

Pancreatită

Foarte rar, au fost raportate pancreatite severe, cu evoluție letală. La copii există un risc mai crescut de apariție a pancreatitei cu consecințe letale, care scade odată cu vârsta.

Pacienții cu crize convulsive severe sau cu afectare neurologică severă, tratați cu mai multe antiepileptice, au risc crescut pentru apariția pancreatitei severe. Asocierea insuficienței hepatice cu pancreatita crește riscul letal. Dacă apar simptome sugestive de pancreatită (ex. durere abdominală, greață, vărsături), pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze imediat medicului. La acești pacienți trebuie efectuată o evaluare medicală atentă (incluzând determinarea amilazei serice); în caz de pancreatită, tratamentul cu acid valproic trebuie întrerupt.

Pacienții cu antecedente de pancreatită trebuie atent supravegheați clinic (vezi pct. 4.8).

Creștere în greutate

Foarte frecvent, valproatul determină creșterea în greutate, care poate fi marcantă și progresivă. Pacienții trebuie atenționați asupra acestui risc la inițierea tratamentului și trebuie adoptate strategii adecvate pentru minimalizarea acestuia.

Lupus eritematos sistemic

Deși rar, valproatul poate induce lupus eritematos sistemic sau poate agrava un lupus eritematos existent.

Hiperamoniemie

Dacă se suspectează prezența unei tulburări enzimaticice a ciclului ureic, trebuie efectuate investigații privind metabolismul aminoacizilor și proteinelor înainte de inițierea tratamentului datorită riscului de hiperamoniemie al valproatului.

Hormoni tiroidieni

În funcție de concentrația plasmatică, valproatul poate deplasa hormonii tiroidieni de pe locurile lor de legare de proteinele plasmaticice, crescându-le metabolizarea și determinând un fals diagnostic de hipotiroidie.

Sarcină

Femeile aflate în perioada fertilă nu trebuie să inițieze tratamentul cu acid valproic fără recomandarea medicului neurolog. Acidul valproic este antiepilepticul de elecție la pacienții cu anumite tipuri de epilepsie, cum sunt: epilepsia generalizată cu sau fără mioclonii sau fotosensibilitate. În epilepsia parțială, acidul valproic trebuie administrat numai pacienților care au dovedit rezistență la alte tratamente. Femeile care se pregătesc să devină gravide trebuie sfătuite de către medicul specialist asupra potențialului risc teratogen la făt (vezi pct. 4.6).

Pacienți cu diabet zaharat

Deoarece valproatul este excretat în principal pe cale renală, parțial sub formă de corpi cetonici, poate determina reacții fals pozitive pentru corpi cetonici la testele urinare efectuate pacienților suspecți de diabet zaharat.

Epilepsie

Întreruperea bruscă a valproatului poate determina creșterea frecvenței crizelor epileptice.

Înainte de intervenții chirurgicale, medicul trebuie informat despre tratamentul cu Convulex, deoarece acidul valproic poate prelungi timpul de sângerare.

Deoarece conține sorbitol, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Carbapenemi: nu se recomandă utilizarea concomitentă de acid valproic/valproat de sodiu și carbapenemi.

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, precum și 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).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale valproatului asupra altor medicamente

- Neuroleptice, inhibitori de monoaminooxidază (IMAO), antidepressive și benzodiazepine

Valproatul poate potența efectul sedativ și hipnotic al altor medicamente psihotrope, cum sunt: *neuroleptice, inhibitori de monoaminooxidază, antidepressive și benzodiazepine*; prin urmare, se recomandă monitorizarea clinică atentă și ajustarea corespunzătoare a dozelor acestor medicamente atunci când este necesar.

Asocierea cu clonazepam poate determina apariția absențelor.

- Alcool etilic

Valproatul poate potența efectele alcoolului etilic.

- Fenobarbital

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

- Primidona

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

- Fenitoina

Valproatul de sodiu scade concentrația plasmatică totală a fenitoinii. În plus, valproatul crește concentrația de fenitoină liberă, cu apariția unor simptome de supradozaj (valproatul deplasează fenitoina de pe locurile de legare de proteinele plasmatiche și îi reduce metabolizarea hepatică). De aceea, se recomandă atentă monitorizare clinică. Când se determină concentrația plasmatică a fenitoinii, trebuie evaluată în special concentrația plasmatică de fenitoină liberă.

- Carbamazepina

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

- Lamotrigina

Valproatul poate reduce metabolizarea lamotriginei și îi poate crește timpul de înjumătățire plasmatică. Doza trebuie ajustată (doza de lamotrigină scăzută), când este necesar. Asocierea lamotriginei cu valproatul poate crește riscul reacțiilor cutanate (severe), în special la copii.

- Zidovudina

Valproatul poate crește concentrația plasmatică a zidovudinei, ducând la creșterea toxicității zidovudinei.

-Anticoagulante cumarinice și acidul acetilsalicilic

Efectul anticoagulant al *warfarinei*, al altor *anticoagulante cumarinice* și efectul antiplachetar al *acidului acetilsalicilic* pot fi crescute datorită deplasării lor de pe locurile de legare de proteinele plasmaticе, determinate de valproat. Timpul de protrombină trebuie monitorizat frecvent în timpul administrării anticoagulantelor orale.

- *Temozolomid*

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

Efectele altor medicamente asupra valproatului

Antiepilepticele inductoare enzimatic (cum sunt *fenitoină*, *fenobarbital*, *primidonă*, *carbamazepină*) scad concentrațiile plasmaticе ale valproatului. În caz de tratament asociat, dozele trebuie ajustate, în funcție de concentrația plasmatică.

Pe de altă parte, asocierea *valproatului* cu *felbamatul* poate crește concentrația plasmatică a valproatului de sodiu. Doza de acid valproic trebuie ajustată corespunzător.

Atât *meflochina* cât și *clorochina* pot reduce pragul de apariție al convulsiilor. În plus, meflochina poate scăde concentrația plasmatică a valproatului. Doza de acid valproic trebuie ajustată corespunzător.

În cazul administrării concomitente a acidului valproic cu medicamente care se leagă în proporție mare de proteinele plasmaticе (*acid acetilsalicilic*), concentrația plasmatică a acidului valproic liber poate fi crescută.

În cazul administrării concomitente cu *cimetidina* sau *eritromicina*, concentrația plasmatică a valproatului poate crește (ca rezultat al metabolizării hepatice reduce).

La administrarea concomitentă de valproat cu agenți carbapenemi s-a raportat o scădere a concentrațiilor plasmaticе, care determină în 2 zile o scădere cu 60-100% a nivelului plasmatic al valproatului. Datorită instalării rapide și a scăderii accentuate care nu poate fi controlată, trebuie evitată administrarea concomitentă de carbapenemi la pacienții stabiliți pe acid valproic (vezi pct. 4.4).

Colestiramina poate să scadă absorbția acidului valproic.

Alte interacțiuni

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

Valproatul nu are un efect inductor enzimatic semnificativ, încât eficacitatea *contraceptivelor orale* nu pare să fie influențată.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Convulx nu trebuie utilizat la copii de sex feminin, adolescente, femei aflate la vârsta fertilă și gravide, cu excepția cazului în care alte tratamente nu sunt eficiente sau nu sunt tolerate. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului. La femeile care intenționează să rămână gravide, trebuie depuse toate eforturile pentru ca, înainte concepției, să le fie schimbată terapia cu un tratament alternativ adecvat, dacă este posibil.

Riscul pentru sarcină legat de expunerea la valproat

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.

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).

Copii de sex feminin, adolescente și femei aflate la vârsta fertilă (vezi mai sus și pct. 4.4)

Femeile aflate în perioada fertilă trebuie informate asupra riscurilor și beneficiilor continuării tratamentului antiepileptic în timpul sarcinii.

Dacă o femeie intenționează să rămână gravidă

- În timpul sarcinii convulsiile tonico-clonice materne și *status epilepticus* cu hipoxie pot determina un risc deosebit de deces pentru mamă și făt.
- La femeile care utilizează valproat pentru tratamentul epilepsiei și/sau al tulburării bipolare și care intenționează să rămână gravide sau care sunt gravide, trebuie reevaluată terapia cu valproat.
- 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.
- Dacă o femeie care utilizează valproat pentru profilaxia migrenei intenționează să rămână gravidă sau rămâne gravidă, trebuie oprită terapia cu valproat.

Terapia cu valproat nu trebuie întreruptă fără o reevaluare a beneficiilor și riscurilor tratamentului cu valproat pentru pacientă, de către un medic cu experiență în tratamentul epilepsiei sau al tulburării

bipolare. Dacă, pe baza unei evaluări atente a riscurilor și beneficiilor, tratamentul cu valproat este continuat în timpul sarcinii, se recomandă:

- Să se utilizeze doza minimă eficientă și să se divizeze doza zilnică de valproat în mai multe doze mici, care să fie administrate pe parcursul zilei. Poate fi de preferat utilizarea unei forme farmaceutice cu eliberare prelungită, în locul altor forme farmaceutice, pentru a evita atingerea unor valori mari ale concentrației plasmatice maxime.
- Administrarea suplimentară de acid folic înainte de sarcină, care poate scădea riscul de defecte de tub neural, comun tuturor sarcinilor. Deși nu există dovezi directe ale acestor efecte la femeile cărora li s-au administrat medicamente antiepileptice, acestea trebuie sfătuite să înceapă administrarea suplimentelor de acid folic (5 mg) din momentul întreruperii mijloacelor de contracepție. Cu toate acestea, dovezile disponibile nu sugerează faptul că acesta previne apariția defectelor sau malformațiilor congenitale, provocate de expunerea la valproat.
- Se instituie o monitorizare prenatală specializată, pentru a detecta posibila apariție a defectelor de tub neural sau a altor malformații. Sarcinile trebuie monitorizate cu atenție prin metode ecografice și alte proceduri de diagnostic adecvate (vezi secțiunea 4.4).

Datele disponibile demonstrează că în cazul tratării femeilor gravide cu anticonvulsivante, este indicată monoterapia. Doza trebuie stabilită înainte de sarcină, administrând fracționat doza minimă eficientă, în mai multe prize, deoarece apariția malformațiilor tinde să fie asociată cu valori mai mari ale dozei zilnice totale și ale dozei individuale. Incidența defectelor de tub neural crește odată cu creșterea dozei de administrare, în special la doze mai mari de 1000 mg valproat/zi.

La femeile gravide și la femeile aflate la vârsta fertilă, care nu utilizează metode de contracepție eficiente în timpul tratamentului cu valproat, este contraindicată administrarea de Convulex pentru profilaxia atacurilor de migrenă (vezi mai sus pct. 4.4 și 4.6). Înainte de începerea tratamentului cu valproat, trebuie exclusă prezența unei sarcini.

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 să apară 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 Convulex 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 plasmatice 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 sau de a folosi utilaje

În multe cazuri, prin controlul crizelor obținut prin tratamentul cu acid valproic, pacienții pot fi capabili să ia parte activ la traficul rutier.

Cu toate acestea, pacienții care conduc vehicule sau folosesc utilaje trebuie atenționați asupra riscului apariției amețelilor tranzitorii, în special în cazul tratamentului asociat cu mai multe medicamente antiepileptice sau al tratamentului concomitent cu benzodiazepine.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse sunt definite astfel: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), incluzând cazuri izolate.

Tulburări hematologice și limfatice

Valproatul inhibă faza a doua a agregării plachetare, determinând prelungirea timpului de sângerare și, frecvent, trombocitopenie. Aceste modificări sunt în general asociate cu administrarea de doze mai mari decât cele recomandate și sunt reversibile. Trombocitopenia datorită deficienței de factor VIII/factor von Willebrand poate, de asemenea, determina prelungirea timpului de sângerare. De asemenea, pot apare cazuri izolate de scădere a concentrațiilor plasmaticice ale fibrinogenului.

Frecvent, poate să apară supresia ușoară și reversibilă a măduvei osoase. Apariția spontană a echimozelor și sângerărilor este o indicație de întrerupere a medicamentului, până la determinarea etiologiei acestora. Pot să apară: agranulocitoză și, foarte rar, limfocitoză.

Rar, au fost raportate: anemia, leucopenia și pancitopenia; formula sanguină revine la normal după oprirea tratamentului.

Rar poate să apară insuficiență medulară cu aplazie pură a seriei eritrocitare.

Tulburări vasculare

Frecvent: hemoragii;

Mai puțin frecvent: vaculite

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvent au fost raportate tulburări de memorie.

Au fost raportate ocazional: ataxia, vertijul și tremorul, reacții care par legate de doza administrată.

Rar au fost raportate tulburări cognitive.

Foarte rar a fost raportată sedarea, în general în timpul tratamentului asociat cu alte anticonvulsivante. În cazul tratamentului în monoterapie, această reacție a apărut rar și la inițierea tratamentului și, în general, este tranzitorie.

Au fost raportate rar: letargie și confuzie care, foarte rar, pot progresa spre stupor, însoțite de halucinații sau convulsii.

Foarte rar, au fost observate encefalopatia și coma. Aceste reacții au fost adesea asociate cu administrarea inițială a unor supradoze sau cu o creștere prea rapidă a dozelor sau cu administrarea concomitentă a altor anticonvulsivante, în special fenobarbital. În general, aceste reacții au fost reversibile la întreruperea tratamentului sau la scăderea dozei.

Foarte rar, au fost raportate simptome extrapiramidale reversibile, incluzând parkinsonism sau demență reversibilă asociată cu atrofie cerebrală reversibilă.

Foarte rar, s-au raportat: ataxie; tremor fin postural, reacții legate de doza administrată.

Poate să apară o creștere a stării de excitabilitate. Aceasta este în general benefică, dar ocazional, au fost raportate: agresivitate, hiperactivitate și tulburări de comportament.

Rar: cefalee

Tulburări psihice

Frecvent, pot să apară: stare de confuzie, agresivitate, agitație, tulburări de atenție.

Rar pot să apară: comportament anormal, hiperactivitate psihomotorie, tulburări de învățare.

Cu frecvență necunoscută: depresie.

Tulburări oculare

Rar: nistagmus.

Tulburări acustice și vestibulare

Rar, au fost raportate: tinitus și surditate (reversibilă sau ireversibilă), deși nu s-a putut stabili o relație de cauzalitate.

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Mai puțin frecvent: acumulare de lichid pleural în exces;

Tulburări gastrointestinale

Foarte rar, a fost raportată pancreatita, uneori cu evoluție letală (vezi pct. 4.4). Poate apare creșterea apetitului.

La începutul tratamentului, pot să apară leziuni gastrointestinale minore.

Pot să apară: greață, dureri abdominale, vărsături, diaree, anorexie și constipație.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Foarte rar, s-a raportat sindrom Fanconi reversibil (tulburare a funcției tubului renal proximal ce determină apariția glicozuriei, aminoaciduriei, fosfaturiei și uricozuriei), asociat cu tratamentul cu acid valproic, dar până în prezent nu se cunoaște etiologia acestuia.

Foarte rar, s-a raportat enurezis la copii.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvent, au fost raportate afecțiuni ale unghiei și patului unghial. La unii pacienți, a fost observată alopecie tranzitorie. Acest efect pare să nu fie legat de doza administrată. Regenerarea părului se produce după 6 luni, dar părul poate deveni mai ondulat decât anterior.

Mai puțin frecvent: erupții cutanate tranzitorii

Rar, a fost raportată porfiria.

Foarte rar s-au raportat: hirsutism și acnee.

Rar, au fost raportate reacții cutanate, cum este exantemul, sindromul DRESS (erupții cutanate tranzitorii determinate de medicamente asociate cu eozinofilie și simptome sistemice).

Foarte rar, incluzând cazuri izolate, s-au raportat: necroliza epidermică toxică, sindromul Stevens-Johnson și eritemul polimorf.

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

La pacienții ce urmează un tratament de lungă durată cu acidul valproic s-a raportat o scădere a densității osoase, osteopenie, osteoporoză și fractură. Mecanismul prin care acidul valproic afectează metabolismul osos nu a fost identificat.

Tulburări endocrine

Mai puțin frecvent: sindromul secreției inadecvate de ADH.

Rar: hipotiroidism.

Tulburări metabolice și de nutriție

Foarte frecvent, tratamentul cu acid valproic determină creștere în greutate, care poate fi marcantă și progresivă (vezi pct. 4.4).

Rar, a fost raportată obezitatea.

Poate să apară hiperamoniemie fără modificarea testelor funcționale hepatice. Frecvent, poate să apară hiperamoniemie izolată și moderată, în general, tranzitorie și nu necesită întreruperea tratamentului. Cu toate acestea, ea se poate însoți de simptome clinice, cum sunt: vărsături, ataxie și alterarea stării de conștiență. La apariția acestor simptome, se întrerupe administrarea acidului valproic.

A fost raportată de asemenea hiperamoniemia asociată cu simptome neurologice (vezi pct. 4.4).

Foarte rar, s-a raportat hiponatremia.

Rar, a fost raportată porfria.

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Rar, s-au raportat edeme.

Tulburări ale sistemului imunitar

Rar, a fost raportată apariția vasculitei.

Au fost raportate reacții alergice (de la erupții cutanate până la reacții de hipersensibilizare).

Rar, s-a raportat lupus eritematos sistemic.

Tulburări hepatobiliare

Frecvent, pot să apară creșteri tranzitorii ale transaminazelor, la inițierea tratamentului.

Rar, a fost raportată afectarea hepatică severă după administrarea acidului valproic, ocazional cu evoluție letală. (vezi pct. 4.4).

Rar, s-a raportat disfuncție hepatică.

Rar, a fost raportată porfria.

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Rar pot să apară: infertilitate la bărbați și ovar polichistic la femei.

Foarte rar, incluzând cazuri izolate, s-au raportat: dismenoreea sau amenoreea.

Foarte rar, a apărut ginecomastia.

Afecțiuni congenitale, familiale și genetice

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

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 website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de supradozaj accidental sau deliberat. La concentrații plasmatice de 5-6 ori mai mari decât nivelul maxim terapeutic, este puțin probabil să apară alte simptome în afară de greață, vărsături și amețeli.

La supradoze care determină concentrații plasmatice de 10-20 ori mai mari decât nivelul maxim terapeutic (vezi de asemenea pct. 5.2), poate să apară deprimarea severă a SNC și deprimarea respiratorie. Cu toate acestea, simptomele pot varia considerabil. La concentrațiile plasmatice mari de valproat au fost raportate convulsii. Au fost raportate: edem cerebral și hipertensiune intracraniană.

După administrarea de doze foarte mari au apărut mai multe decese.

Recomandările în caz de supradozaj includ provocarea vărsăturii, lavaj gastric, ventilația asistată și alte măsuri de susținere a funcțiilor vitale.

Hemodializa și hemoperfuzia au fost eficiente. De asemenea, a fost utilizată naloxona administrată intravenos, uneori în asocieră cu cărbune activat, administrat oral.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Acidul valproic este un anticonvulsivant.

Cel mai probabil mod de acțiune este potențarea acțiunii inhibitorii a acidului gamma-amino-butaric (GABA), prin acțiune asupra sintezei sau metabolizării ulterioare a GABA.

Activarea glutamic-acid decarboxilazei și inhibarea GABA-transaminazei determină creșterea marcată a concentrației GABA în sinaptozomi și în fanta sinaptică. Ca inhibitor al neurotransmisiei, GABA blochează transmiterea pre- și postsinaptică, împiedicând răspândirea activității convulsive.

Acțiunea psihotropă a valproatului determină o mai bună coordonare vizuală motorie și o ameliorare a capacității de concentrare.

Eficacitatea bună și acțiunea rapidă a acidului valproic în tratamentul episoadelor acute de manie la pacienții cu psihoză maniaco-depresivă (bipolară) s-a demonstrat în numeroase studii clinice controlate cu placebo.

Eficacitatea valproatului în profilaxia migrenei a fost stabilită în mai multe studii clinice dublu-orb controlate cu placebo. Utilizarea pe termen lung în această indicație a fost evaluată pe o perioadă de până la 3 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Capsulele gastrorezistente eliberează substanța activă numai în intestinul subțire, de unde este absorbită. Biodisponibilitatea absolută este de aproximativ 100 %. Concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse după 2-3 ore de la administrare. Ingestia concomitentă de alimente nu are nici o influență asupra absorbției de valproat. În funcție de intervalul de dozare, concentrațiile plasmatice la starea de echilibru sunt atinse după 2-4 zile. Intervalul terapeutic al concentrației plasmatice este în medie de 40-100 mg/l (278-694 μmol/l) la pacienții cu epilepsie și între 50-125 mg/l (300 - 750 μmol/l) la unii pacienți cu tulburare bipolară sau migrenă.

A fost observată o mare variabilitate intra- și interindividuală a concentrațiilor plasmatice.

Distribuție

Valproatul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de aproximativ 80-95 %. La concentrații plasmatice peste 100 mg/l, crește fracția liberă plasmatică. Valproatul este distribuit în special în circulația sanguină. Concentrația valproatului în lichidul cefalorahidian este similară cu cea a formei libere în plasmă.

Valproatul traversează placenta și este excretat în laptele matern (1-10 % din concentrația totală plasmatică).

Metabolizare

Valproatul este metabolizat în ficat, în special prin glucuroconjugare. Valproatul este inductor al enzimelor sistemului microzomial al citocromului P₄₅₀.

Eliminare

Valproatul este excretat în special pe cale renală, sub formă de glucuroconjugăți. Timpul de înjumătățire prin eliminare este 10-15 ore și este semnificativ mai scurt la copii, respectiv 6-10 ore.

Grupuri speciale de pacienți

Pacienți vârstnici

Proprietățile farmacocinetice ale valproatului pot fi alterate la pacienții vârstnici datorită unui volum de distribuție crescut și legării de proteine în proporție redusă, care determină creșterea fracției libere plasmatice.

Pacienți cu insuficiență renală

Legarea de proteine în proporție redusă determină creșterea concentrației fracției libere plasmatice. Proprietățile farmacocinetice ale valproatului pot fi modificate la pacienții cu insuficiență renală.

Pacienți cu disfuncție hepatică

La pacienții cu ciroză hepatică și la pacienții în convalescență după hepatite acute, timpul de înjumătățire prin eliminare a fost prelungit semnificativ comparativ cu cel obținut la voluntarii sănătoși, indicând modificarea clearance-ului la pacienții cu disfuncție hepatică.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile privind toxicitatea cronică cu valproat au demonstrat, la șobolani și câini, reducerea spermatogenezei și atrofie testiculară. Testele de mutagenitate nu au demonstrat potențial mutagen. Studiile efectuate la șobolani masculi asupra potențialului carcinogen au arătat o incidență crescută a fibrosarcomului subcutanat. Semnificația acestor observații la oameni nu este cunoscută. La animale, s-a demonstrat că valproatul are potențial teratogen.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

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

Învelișul gastrorezistent

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

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

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Nu sunt necesare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

5920/2013/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației: Octombrie 2013

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie, 2017