

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

Orfiril long 150 mg capsule cu mini-comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă cu mini-comprimate cu eliberare prelungită conține 150 mg valproat de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă cu mini-comprimate cu eliberare prelungită

Capsule nr. 2 alcătuite din corp transparent și capac de culoare albastru transparent ce conțin mini-comprimate cu eliberare prelungită, de culoare albă sau aproape albă, rotunde.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Orfiril long este indicat în:

- tratamentul tuturor formelor de epilepsie (convulsii parțiale simple și complexe, secundar generalizate, convulsii epileptice generalizate cum sunt crizele tonico-clonice (grand mal), crize akinetice (petit mal), crizele mioclonice și alte forme mixte de epilepsie)
- tratamentul episoadelor maniacale din boala 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 de sodiu în mania acută.

La sugari, valproatul de sodiu este un medicament de primă alegere doar în cazuri excepționale; el trebuie folosit numai cu precauție și după evaluarea atentă a raportului risc potențial/beneficiu terapeutic și, dacă este posibil, în monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

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 sau tulburării bipolare. Valproatul nu trebuie utilizat la copiii 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).

Doze

Doza zilnică trebuie stabilită în funcție de vârstă, greutate și sensibilitate individuală, existând o mare variabilitate interindividuală în ceea ce privește sensibilitatea la valproatul de sodiu.

Nu există o corelație între doza zilnică, concentrația plasmatică și efectul terapeutic, astfel încât stabilirea dozei optime se realizează în principal pe baza răspunsului clinic. Determinarea concentrației plasmatică a valproatului de sodiu va fi efectuată suplimentar monitorizării clinice atunci când nu se obține efectul terapeutic dorit sau când se suspectează apariția efectelor adverse.

Eficacitatea terapeutică este obținută de obicei la concentrații între 40-100 mg/l (300-700 μmol/l).

Concentrația plasmatică optimă variază atât interindividual cât și intraindividual.

La pacienții care nu utilizează alte medicamente antiepileptice, pentru a se ajunge la 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 Orfiril long 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 este necesară, asocierea unui alt medicament antiepileptic trebuie să se facă treptat.

La pacienții cu insuficiență renală: este necesară ajustarea dozelor în funcție de răspunsul clinic, neexistând o corelație cu concentrația plasmatică.

La pacienții cu insuficiență hepatică: este necesară reducerea dozelor.

Epilepsie:

Valproatul de sodiu este de preferat a fi folosit în monoterapie pentru tratamentul epilepsiei.

Tratamentul trebuie supravegheat de către un medic specialist, cu experiență în tratamentul epilepsiei.

Dozele trebuie stabilite individual și monitorizate de către medic, astfel încât să se realizeze prevenirea crizelor convulsive cu cea mai mică doză eficientă, în special în timpul sarcinii.

Se recomandă o creștere gradată a dozei de valproat de sodiu până la obținerea dozei eficiente, cu ajustarea individuală a schemei de tratament în funcție de starea clinică a pacientului.

În monoterapie, doza inițială uzuală de valproat de sodiu este de 5 – 10 mg/kg și zi, crescând cu aproximativ 5 mg/kg/zi la intervale de 4 – 7 zile.

Dozele medii zilnice, de întreținere în tratamentul de lungă durată, stabilite în funcție de vârstă, sunt:

Copii	30 mg valproat de sodiu/kg
Adolescenți	25 mg valproat de sodiu/kg
Adulți și vârstnici	20 mg valproat de sodiu/kg

Doza zilnică se poate administra în 1 – 2 prize.

În unele cazuri, eficacitatea maximă se observă numai după 4 – 6 săptămâni. De aceea, dozele zilnice nu trebuie crescute peste valorile medii prea rapid.

Se recomandă următoarele doze:

	Vârstă	Greutate corporală aproximativă	Doză medie în mg/zi
Sugari	3 – 6 luni	5,5 – 7,5 kg	150 mg
Sugari	6 – 12 luni	7,5 – 10 kg	150 – 300 mg
Copii	1 – 3 ani	10 – 15 kg	300 – 450 mg
Copii	3 – 6 ani	15 – 20 kg	450 – 600 mg

Copii	6 – 14 ani	20 – 40 kg	600 – 1200 mg
Adolescenți		40 – 60 kg	600 – 1500 mg
Adulți		Peste 60 kg	1200 – 2100 mg

Orfiril long este disponibil în diverse concentrații, ceea ce permite creșterea treptată a dozei, precum și stabilirea cu exactitate a dozei de întreținere.

Concentrația plasmatică în starea de echilibru (măsurată înainte de administrarea primei doze din zi) nu trebuie să depășească 100 µg/ml.

Dacă valproatul de sodiu se administrează în asociere cu un antiepileptic sau ca înlocuitor al unui alt antiepileptic, doza acestuia, în special a fenobarbitalului, trebuie micșorată imediat. Întreruperea medicației precedente (dacă este cazul) se va face gradat.

Deoarece efectul inductor enzimatic al altor antiepileptice este reversibil, concentrația plasmatică a acidului valproic trebuie controlată 4 – 6 săptămâni după întreruperea acestui tratament și, dacă este necesar, se va reduce doza zilnică.

Adulți:

Doza inițială recomandată este de 600 mg pe zi crescând cu 200 mg la interval de 3 zile, ajungând la o doză de întreținere uzuală de 1000-2000 mg/zi (20-30 mg/kg/zi). În cazul unui răspuns terapeutic ineficient doza poate fi crescută până la 2500 mg/zi.

Copii:

La copii până la 6 ani trebuie folosit produsul cu cea mai mică concentrație a substanței active (a se vedea tabelul anterior).

Un medic specialist (neurolog, neurolog pediatru) trebuie să stabilească pentru fiecare pacient în parte ajustarea treptată a dozei Orfiril long, durata de tratament și întreruperea tratamentului. Durata tratamentului depinde de indicația și de reacția de răspuns individuală a pacientului. Administrarea medicamentului nu trebuie să fie oprită de către pacient din proprie inițiativă.

În general, în ceea ce privește tratamentul convulsiilor, până ce pacientul nu a mai prezentat convulsii timp de cel puțin doi până la trei ani, nu trebuie să se încerce o scădere a dozei sau o întrerupere a tratamentului. Întreruperea tratamentului trebuie efectuată prin scăderea treptată a dozei, pe o perioadă de unul până la doi ani. La copii, în perioada de întrerupere a tratamentului se poate păstra aceeași doză zilnică (deoarece doza de valproat de sodiu/kg scade odată cu creșterea în greutate a copilului), în loc să se ajusteze doza în funcție de vârstă, atât timp cât aspectul EEG nu se deteriorează.

Experiența privind utilizarea pe termen lung a Orfiril long la copii cu vârste sub 6 ani este limitată.

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 de sodiu/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 de sodiu. Pacienții la care se administrează doze zilnice mai mari de 45 mg/kg trebuie monitorizați cu atenție.

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

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Orfiril long pentru tratamentul episoadelor maniacale din boala bipolară nu

au fost evaluate la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

Mod de administrare

Orfiril long se administrează oral.

Orfiril long 150 mg, capsule cu mini-comprimate cu eliberare prelungită se înghit întregi cu o cantitate suficientă de lichid (de exemplu cu 1 pahar de apă).

Capsulele pot fi desfăcute, iar conținutul lor poate fi amestecat cu alimente moi (de exemplu iaurt), care nu se mestecă, sau lichide, de preferință carbogazoase. Acest mod de administrare este recomandat în special pentru pacienții cu dificultăți de deglutiție (de exemplu sugari și copii mici).

În toate aceste situații medicamentul nu trebuie mestecat, altfel efectul de eliberare prelungită poate fi afectat.

Părți nedigerate rămase din mini-comprimatele cu eliberare prelungită pot apărea în fecale. Aceasta nu influențează eficacitatea Orfiril long.

Durata administrării diferă de la un pacient la altul și va fi stabilită de către medic. În general, tratamentul antiepileptic este de lungă durată.

4.3 Contraindicații

Orfiril long este contraindicat în următoarele situații:

- hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1
- antecedente personale sau heredocolaterale de boală hepatică, în special de etiologie medicamentoasă
- boală hepatică activă și/sau insuficiență pancreatică severă prezentă
- un frate sau o soră care a decedat datorită disfuncției hepatice în cursul tratamentului cu valproat de sodiu
- porfirie
- tulburări ale ciclului ureei (vezi pct. 4.4)

Tratamentul epilepsiei

- în sarcină, doar dacă nu există o alternativă adecvată de tratament (vezi pct. 4.4 și 4.6)
- la 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)

Valproatul este contraindicat la pacienții 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).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Orfiril long poate fi administrat numai după evaluarea strictă a raportului beneficiu/risc, cu măsuri de precauție adecvate, la următorii pacienți:

- sugari și copii la care este necesar tratament asociat cu alte antiepileptice
- pacienți cu afectări ale măduvei osoase hematopoietice
- copii și adolescenți cu handicapuri multiple și cu forme severe de epilepsie
- pacienți cu tulburări de coagulare sau trombocitopenie
- pacienți cu insuficiențe enzimice ereditare
- pacienți cu insuficiență renală și hipoproteinemie

Deși nu există date care să indice existența unui sindrom de întrerupere, cu recurența simptomatologiei bolii de bază, întreruperea tratamentului cu valproat trebuie să se facă numai sub supravegherea unui

medic specialist, cu reducerea treptată a dozelor. Întreruperea bruscă a tratamentului cu Orfiril long poate implica risc de creștere a frecvenței crizelor epileptice sau chiar status epilepticus. De asemenea nu este recomandată schimbarea mai multor medicamente generice ce conțin valproat, datorită posibilelor variații ale concentrațiilor plasmaticice de valproat, ce pot avea semnificație clinică.

Atenționări specifice

Disfuncția hepatică

Rareori s-au observat afectări severe ale ficatului cu evoluție letală. Afectările hepatice survin în special la sugari și copii mici (sub 3 ani), cu crize convulsive severe, în special în prezența unei afectări cerebrale, retard mental și/sau boală metabolică ereditară, în general aflați în tratament cu mai multe anticonvulsivante. La pacienții din acest grup, valproatul de sodiu trebuie administrat cu precauție, în monoterapie, numai după o atentă evaluare a raportului beneficiu terapeutic/risc potențial al afectării hepatice sau pancreatice.

La copii sub 3 ani se recomandă evitarea tratamentului concomitent cu salicilați, datorită riscului de toxicitate hepatică.

De asemenea salicilații trebuie evitați la copii sub 16 ani datorită riscului de apariție al sindromului Reye.

Experiența a arătat că după această vârstă (în special la copii peste 10 ani) scade semnificativ frecvența afectărilor hepatice. În majoritatea cazurilor, afectarea hepatică s-a observat în primele 6 luni de la începerea tratamentului, în special între săptămânile 2 - 12, cel mai adesea când valproatul de sodiu este asociat cu alte antiepileptice.

Afectarea severă, potențial letală, a ficatului poate fi precedată de simptomatologie nespecifică, de exemplu: creșterea frecvenței crizelor de epilepsie, stare generală alterată, epigastralgie, pierderea apetitului alimentar, vărsături, edeme localizate sau generalizate de diferite tipuri, somnolență și letargie. De aceea, pacientul trebuie supravegheat atent, apariția acestor simptome necesitând întreruperea imediată a tratamentului cu valproat. Pacienții sau aparținătorii familiei pacientului vor fi sfătuiți să consulte imediat medicul la apariția acestor simptome clinice. Examenle clinice și biologice de investigare a funcției hepatice vor fi efectuate de urgență.

Tratamentul cu valproat de sodiu trebuie întrerupt imediat în cazul în care se suspectează disfuncții hepatice severe sau afectare pancreatică. Triplarea valorilor aspartat-aminotransferazei serice (AST) și a alanin-aminotransferazei (ALT), timpul de protrombină prelungit peste valorile normale, creșterea valorilor fosfatazei alcaline și bilirubinei, precum și modificarea valorilor proteinemiei, toate pot fi considerate criterii pentru întreruperea tratamentului.

La sugari, valproatul de sodiu va fi folosit ca substanță activă de primă linie numai în cazuri excepționale; el va trebui utilizat numai cu deosebită precauție și în urma evaluării atente a raportului riscuri/beneficii, și, pe cât posibil, în monoterapie.

Pancreatită

Pancreatita, care poate fi severă, în unele cazuri cu evoluție letală, a fost raportată foarte rar. Pacienții care prezintă greață, vărsături sau dureri abdominale trebuie să consulte medicul, în vederea unei evaluări clinice și paraclinice complete, inclusiv determinarea nivelului plasmatic al amilazei. La copiii mici (0-3 ani) există un risc mai crescut de apariție a pancreatitei, care scade odată cu vârsta. Pacienții cu crize epileptice severe sau tulburări neurologice, tratați cu mai multe antiepileptice au risc crescut. Experiența arată că asocierea insuficienței hepatice cu pancreatita crește riscul letal. În cazul apariției pancreatitei tratamentul cu Orfiril long trebuie întrerupt.

Pacienții cu dureri abdominale acute trebuie să fie evaluați cu promptitudine. În caz de pancreatită, tratamentul cu valproat de sodiu trebuie întrerupt.

În cazul copiilor, se aplică următoarea schemă de examene clinice și de laborator (vezi mai jos):

Înainte de instituirea tratamentului, apoi o dată pe lună timp de 6 luni, după care de două ori în fiecare interval de 3 luni. În plus, se recomandă ca părinții/însoțitorii să aibă posibilitatea contactării telefonice a medicului curant în perioadele dintre controalele de laborator, pentru a asigura depistarea

precoce a semnelor de toxicitate sau altor simptome clinice.

Teste de laborator care trebuie efectuate înainte de a începe tratamentul:

Hemoleucograma incluzând numărul de trombocite, coagulograma (timpul de tromboplastină parțial activată, timpul de protrombină, fibrinogenul), amilaza serică, AST, ALT, fosfataza alcalină, bilirubina totală, proteinemia, glicemia.

Dintre testele paraclinice care indică sinteza de proteine, rata de sinteză a protrombinei este cea mai relevantă. Confirmarea unui nivel scăzut de protrombină, în special asociat cu alte modificări paraclinice (scăderea semnificativă a fibrinogenului și a factorilor de coagulare, creșterea bilirubinei și a transaminazelor) necesită întreruperea tratamentului cu Orfiril long.

Ca o măsură de precauție dacă se administrează concomitent și tratament cu salicilați, acesta trebuie întrerupt, deoarece folosesc aceeași cale de metabolizare.

Ca la majoritatea medicamentelor antiepileptice, creșterea enzimelor hepatice este obișnuită, în special la începutul tratamentului și este tranzitorie.

Teste de laborator care trebuie efectuate în cursul tratamentului:

În lipsa oricărei anomalii clinice, determinarea hemoleucogramei incluzând numărul de trombocite și a aminotransferazei hepatice este suficientă. Totuși, fiecare al doilea examen trebuie să includă o testare a parametrilor de coagulare (vezi mai sus).

După 12 luni de tratament fără a fi constatate anomalii, sunt în general suficiente 2 sau 3 examinări pe an (clinice și, respectiv, de laborator).

La adolescenți și adulți, riscul de complicații severe sau chiar fatale este foarte redus. Prin urmare, odată ce examinarea clinică și testele de laborator corespunzătoare au fost efectuate *înainte de instituirea tratamentului* (la fel ca în cazul copiilor, vezi mai sus), se recomandă efectuarea hemoleucogramei complete incluzând numărul de trombocite, precum și testarea funcțiilor hepatice și pancreatică la intervale regulate, în special în cursul primelor șase luni.

Cu toate acestea, medicul curant nu trebuie să se bazeze în mod exclusiv pe determinarea parametrilor de biochimie sanguină, întrucât aceștia nu sunt în mod necesar anormali în toate cazurile. Anamneza și examenul clinic sunt de importanță crucială pentru evaluare. De asemenea, trebuie avut mereu în vedere faptul că valorile enzimelor hepatice pot fi crescute în mod tranzitor la unii indivizi, fără a exista aparența unei disfuncții hepatice, în special la începutul tratamentului.

Precauții:

Hiperamoniemie: Tratamentul cu valproat de sodiu poate conduce la creșteri ale concentrațiilor plasmatice de amoniac (hiperamoniemie). Prin urmare, nivelele plasmatice ale amoniacului și acidului valproic trebuie monitorizate în cazul în care apar apatia, somnolența, voma, hipotensiunea, precum și o creștere a frecvenței atacurilor. Doza de administrare trebuie redusă la nevoie.

În cazul în care se suspectează prezența unei tulburări enzimatice a ciclului ureei, înainte de tratament trebuie efectuate investigații ale metabolismului, din cauza riscului de hiperamoniemie asociat cu valproatul de sodiu (vezi pct. 4.3 și 4.8).

Agravarea convulsiilor: La fel ca în cazul altor medicamente antiepileptice, unii pacienți pot prezenta agravarea convulsiilor sub tratament cu valproat.

Lupus eritematos sistemic: Utilizarea valproatului de sodiu conduce numai în rare cazuri la reacții din partea sistemului imunitar. Cu toate acestea, la pacienții care prezintă semne de lupus eritematos, administrarea trebuie să se facă numai după o evaluare atentă a riscurilor și beneficiilor.

Tulburări hematologice: În mod ocazional, în special în cazul dozelor mari, pot apărea prelungirea timpului de sângerare și/sau trombocitopenia. Prin urmare, pacienții care prezintă sângerări neașteptate ale membranelor mucoase sau o tendință crescută către formarea de hematoame trebuie să fie supuși unor examinări suplimentare.

Un grad special de precauție este necesar în cazul în care timpul de tromboplastină este prelungit în mod semnificativ, cu prezența altor modificări ai parametrilor de laborator precum o reducere a fibrinogenului și factorilor de coagulare (în principal factorul VIII), sau o creștere a bilirubinei sau enzimelor hepatice. Înainte de intervențiile chirurgicale sau stomatologice se recomandă măsurarea numărului de trombocite, a timpului de tromboplastină, a timpului de sângerare și a fibrinogenului.

Pacienții cu afecțiuni preexistente ale măduvei osoase trebuie monitorizați îndeaproape.

Insuficiență renală: La pacienții cu insuficiență renală trebuie luată în considerare creșterea nivelului de acid valproic liber în plasmă, iar doza de administrare trebuie redusă în mod corespunzător. Întrucât nu există o corelație exactă între concentrația plasmatică de valproat și efectul terapeutic, ajustarea dozei se va face în funcție de monitorizarea clinică.

Creșterea în greutate: Orfiril long determină frecvent creșterea în greutate, care poate fi marcată și progresivă. Pacienții trebuie atenționați asupra riscului de creștere în greutate la începutul tratamentului și trebuie adoptate strategii adecvate pentru minimalizarea acestuia. (vezi pct. 4.8).

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).

Orfiril long 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 sau 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 convulsiilor sau controlul dispoziției) atunci când inițiază sau întrerup tratamentul cu medicamente care conțin estrogeni. Pe de altă parte, valproatul nu reduce eficacitatea contraceptivelor hormonale.

Reevaluările anuale ale tratamentului realizate de către medicul specialist

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

Planificarea sarcinilor

În ceea ce privește indicația de tratament pentru epilepsie, dacă o femeie intenționează să rămână gravidă, tratamentul cu valproat trebuie reevaluat de către un medic specialist cu experiență în tratamentul epilepsiei, care să ia în considerare alte alternative de tratament. Trebuie depuse toate eforturile pentru ca, înainte de concepție și înainte de întreruperea contracepției, să fie schimbat tratamentul cu o alternativă adecvată (vezi pct. 4.6). Dacă nu este posibilă schimbarea tratamentului, pacienta trebuie consiliată în ceea ce privește riscurile tratamentului cu valproat pentru făt, pentru a o ajuta să ia o decizie informată legată de planificarea familială.

În ceea ce privește indicațiile de tratament pentru tulburarea bipolară dacă o femeie intenționează să rămână gravidă trebuie să se adreseze unui medic specialist cu experiență în tratamentul tulburării bipolare, iar tratamentul cu valproat trebuie întrerupt și, dacă este necesar, schimbat cu un alt tratament înainte de concepție și înainte de întreruperea contracepției.

În caz de sarcină

Dacă o femeie care utilizează valproat rămâne gravidă, trebuie să se adreseze imediat unui medic specialist pentru reevaluarea tratamentului cu valproat și luarea în considerare a unor alternative de tratament. Pacientele a căror sarcină a fost expusă la valproat și partenerii lor trebuie trimiși la un medic specialist în genetică medicală pentru evaluare și consiliere în ceea ce privește sarcina expusă (vezi pct. 4.6).

Farmacistul trebuie să se asigure că

- cardul pentru pacientă este furnizat de fiecare dată când este eliberată rețeta de valproat și că pacientele înțeleg conținutul acestui card.
- pacientele sunt sfătuite să nu oprească tratamentul cu valproat și să se adreseze imediat unui medic specialist în caz de sarcină planificată sau suspectată.

Materiale educaționale

Pentru a veni în ajutorul profesioniștilor din domeniul sănătății și pacientelor astfel încât să fie evitată expunerea la valproat în timpul sarcinii, deținătorul autorizației de punere pe piață furnizează materiale educaționale pentru a accentua avertismentele și pentru a oferi îndrumare cu privire la utilizarea tratamentului cu valproat de către femeile cu potențial fertil și detaliile programului de prevenire a sarcinii. Tuturor femeilor cu potențial fertil care utilizează valproat trebuie să li se ofere ghidul pentru pacientă și cardul pentru pacientă.

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

Pacienții cu diabet zaharat: Orfiril long se elimină în principal renal, parțial sub formă de cetone, astfel încât pot apare reacții fals pozitive la examenul de urină al pacienților diabetici.

În cadrul unor studii *in vitro*, s-a demonstrat că valproatul de sodiu stimulează replicarea virusului imunodeficienței umane. Semnificația clinică a acestui efect nu a fost stabilită.

Ideația suicidară și comportamentul suicidar au fost raportate la pacienți tratați cu medicamente antiepileptice pentru diferite indicații. O meta-analiză a studiilor randomizate, controlate placebo, efectuate 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. Ca urmare, pacienții trebuie monitorizați privind 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, în caz de apariție a semnelor de ideație suicidară sau comportament suicidar.

Nu se recomandă utilizarea concomitentă a acidului valproic/valproatului de sodiu cu medicamente carbapenemice (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).

Pacienții cu deficit preexistent de carnitin-palmitoil-transferază tip II trebuie atenționați că prezintă un risc mai mare de rabdomioliză dacă sunt tratați cu acid valproic.

Conținut de sodiu

Orfiril long 150 mg conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 g) per capsulă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Având în vedere faptul că valproatul se metabolizează prin oxidare microzomială folosind izoenzimele citocromului P 450, asocierea Orfiril long cu medicamente inductoare sau inhibitoare a citocromului P 450, modifică concentrația plasmatică a valproatului, fiind necesară ajustarea corespunzătoare a dozei. Spre deosebire de majoritatea anticonvulsivantelor acidul valproic uzual nu are efect inductor enzimatic, având mai degrabă un efect inhibitor asupra metabolizării anumitor medicamente.

Efectul Orfiril long asupra altor medicamente

Neuroleptice, inhibitori de monoaminoxidază (IMAO), antidepressive și benzodiazepine

Orfiril long poate potența efectul sedativ și hipnotic al unor medicamente psihotrope, cum sunt: neuroleptice, IMAO, antidepressive și benzodiazepine, prin urmare se recomandă monitorizarea clinică a pacientului și ajustarea corespunzătoare a dozelor acestor medicamente atunci când este necesar. Rezultatele unui studiu clinic a evidențiat faptul că asocierea olanzapinei la tratamentul cu valproat sau terapiei cu litiu poate crește semnificativ riscul de apariție a reacțiilor adverse asociate olanzapinei: neutropenie, tremor, xerostomie, creșterea apetitului și a greutății corporale, tulburări de vorbire și somnolență.

Fenobarbital: Valproatul de sodiu inhibă metabolizarea fenobarbitalului (care este un metabolit al primidonei), determinând creșterea lentă a concentrațiilor plasmatică dacă doza nu se reduce. Se manifestă sub forma unei sedări severe, în special la copii, având o importanță clinică deosebită. Dacă acest lucru se întâmplă, doza de fenobarbital sau de primidonă trebuie redusă (primidona este parțial metabolizată la fenobarbital).

Din acest motiv, se recomandă monitorizarea clinică a pacientului în primele 15 zile ale tratamentului asociat și determinări repetate ale concentrației plasmatică a fenobarbitalului.

Primidonă: Valproatul de sodiu poate determina creșterea concentrațiilor plasmatică ale primidonei, cu exacerbarea efectelor sale adverse, în special sedare; aceste efecte dispar în cazul tratamentului de lungă durată. Se recomandă monitorizarea clinică în special la începutul tratamentului asociat.

Fenitoină: Valproatul de sodiu deplasează fenitoina de pe situs-urile de legare de pe albumina plasmatică. Astfel, scade concentrația plasmatică totală a fenitoinii, dar concentrația de fenitoină

liberă nu se modifică decât dacă, în același timp, valproatul de sodiu inhibă metabolizarea fenitoină. Când se determină fenitoina, se măsoară concentrația plasmatică totală. Prin urmare, această interacțiune este importantă atunci când se determină concentrația plasmatică de fenitoină. Este util accesul la determinările concentrației plasmatice de fenitoină liberă. În general, nu este necesar ca dozele de fenitoină să se modifice atunci când este introdus valproatul de sodiu.

Carbamazepină: Atunci când se întrerupe administrarea carbamazepinei după asocierea cu valproatul de sodiu, concentrația plasmatică a valproatului de sodiu poate crește, odată cu întreruperea inducerii metabolizării sale. Pe de altă parte, acidul valproic inhibă enzima epoxid hidrolaza, care metabolizează 10-11 epoxid-carbamazepina, un metabolit activ al carbamazepinei. Aceasta duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de epoxid carbamazepină, potențând efectele adverse ale carbamazepinei.

Lamotrigină: Valproatul de sodiu poate reduce metabolismul lamotriginei, probabil prin inhibarea conjugării cu acid glucuronic, crescând cu 30% timpul de înjumătățire plasmatică al lamotriginei, prin urmare, dozele de lamotrigină trebuie scăzute la pacienții tratați cu valproat de sodiu. Asocierea de lamotrigină și Orfiril long poate crește riscul de apariție al rash-ului.

Zidovudină: Acidul valproic inhibă *in vitro* glucuroconjugarea zidovudinei. Într-un caz, concentrația plasmatică a zidovudinei a crescut de 3 ori după introducerea acidului valproic. Astfel Orfiril long poate crește concentrația plasmatică a zidovudinei, ducând la creșterea toxicității sale.

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.

Anticoagulante orale: Efectul warfarinei și a altor anticoagulante cumarinice poate fi crescut, datorită deplasării lor de pe proteinele plasmatice, determinate de acidul valproic. Timpul de protrombină trebuie atent monitorizat.

Temozolomid: Co-administrarea Orfiril long cu temozolomid poate determina o ușoară scădere a clearance-ului temozolomidului, efect care însă nu este clinic semnificativ.

Etosuximidă: Valproatul de sodiu crește concentrația plasmatică a etosuximidei, cu creșterea consecutivă a riscului de reacții adverse. În timpul tratamentului asociat se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de etosuximidă cu menținerea sub control a acestora.

Lorazepam: La pacienții tratați cu valproat de sodiu, metabolizarea lorazepamului prin glucuroconjugare este cu 40% mai mică în comparație cu grupul martor. La acești pacienți se justifică doze mai mici de lorazepam.

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.

Efectul altor medicamente asupra Orfiril long

Antiepileptice: Dacă valproatul de sodiu se asociază cu alte antiepileptice, trebuie avută în vedere posibilitatea influențării reciproce a concentrațiilor plasmatice: antiepilepticele inductoare enzimatic cum sunt fenobarbitalul, fenitoina și carbamazepina pot crește excreția acidului valproic, reducându-i astfel efectul.

Utilizarea concomitentă a medicamentelor inductoare enzimatic poate crește riscul de hepatotoxicitate și de hiperamoniemie.

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.

Cimetidină: Cimetidina crește concentrația plasmatică de valproat de sodiu prin inhibarea metabolizării acestuia. Aceasta s-a demonstrat pentru doze unice. Asocierea trebuie evitată dacă nu poate fi monitorizată concentrația plasmatică a valproatului de sodiu.

Eritromicină: Un raport de caz sugerează că eritromicina poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de valproat de sodiu, posibil prin inhibarea metabolizării acestuia.

Fluoxetină: Fluoxetina poate inhiba metabolizarea valproatului de sodiu și poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice ale acestuia.

Carbapeneme (cum sunt ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem): Au fost raportate scăderi ale nivelurilor sanguine ale acidului valproic în cazul administrării concomitente cu medicamentele carbapenemice, conducând la o scădere de 60-100 % a nivelurilor sanguine ale acidului valproic în aproximativ două zile. Din cauza instalării rapide a scăderii și a dimensiunii acesteia, administrarea concomitentă a medicamentelor carbapenemice la pacienții stabiliți cu acid valproic nu este considerată o abordare terapeutică ce poate fi gestionată și, prin urmare, trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

Rifampicină: Rifampicina poate scădea concentrațiile plasmatice ale valproatului, conducând la dispariția efectului terapeutic. Prin urmare, poate fi necesară ajustarea dozei de valproat în cazul administrării concomitente cu rifampicina.

Mefloquină și cloroquina: Mefloquină și cloroquina cresc metabolizarea acidului valproic, pot reduce pragul de apariție al convulsiilor, având de asemenea, și potențiale efecte spasmogene. Prin urmare, administrarea concomitentă poate determina crize epileptice și convulsii, fiind necesară ajustarea corespunzătoare a dozei de Orfiril long și o atentă monitorizare clinică a pacientului. Prin urmare, este posibil să nu fie adecvată administrarea meflochinei la pacienții cu epilepsie.

Nimodipină: La pacienții tratați cu acid valproic, concentrația plasmatică de acid valproic este cu 50% mai mare comparativ cu grupul martor, netratat simultan cu nimodipină, probabil datorită inhibării metabolizării acidului valproic.

Felbamat: În cazul tratamentului asociat, concentrația plasmatică a valproatului de sodiu liber crește în mod dependent de doză și linear, cu aproximativ 18%.

Acid acetilsalicilic: În 3 cazuri la copii s-a constatat că acidul acetilsalicilic (12 - 20 mg/kg la fiecare 4 ore) poate crește concentrația de valproat de sodiu liber în plasmă, activ farmacologic. Utilizarea concomitentă a valproatului de sodiu și a acidului acetilsalicilic poate crește tendința la sângerare. Acidul acetilsalicilic reduce, de asemenea, legarea pe proteine plasmatice a acidului valproic. Prin urmare, se recomandă monitorizarea în mod regulat a parametrilor de coagulare a sângelui. Valproatul de sodiu și acidul acetilsalicilic nu trebuie administrate în mod concomitent în caz de febră și dureri, în special în cazul sugarilor și copiilor mici, datorită riscului de apariție a sindromului Reye.

Acid pivalic: Trebuie evitat tratamentul concomitent cu medicamente care conțin acid pivalic, cum sunt pivampicilina și pivmecilinamul.

Litiu: În cazul terapiei combinate cu litiul, concentrațiile plasmatice ale ambelor substanțe active trebuie monitorizate în mod regulat, datorită potențării efectului neurotoxic al celor două substanțe.

Inhibitori de protează: Inhibitorii de protează, cum sunt lopinavir, ritonavir, scad concentrația plasmatică a acidului valproic atunci când se administrează concomitent.

Colestiramină: Colestiramina poate reduce absorbția Orfiril long.

Medicamente care conțin estrogeni, inclusiv contraceptive hormonale care conțin estrogeni

Estrogenii sunt inductori ai izoformelor de UDP-glucuronozil transferazei (UGT) implicate în glucuronidarea valproatului și pot crește clearance-ul valproatului, ceea ce ar duce la scăderea concentrației plasmatice de valproat și la posibila scădere a eficacității valproatului (vezi pct. 4.4). Trebuie să fie luată în considerare monitorizarea concentrației plasmatice a valproatului. Pe de altă parte, valproatul nu are efect inductor enzimatic; ca urmare, valproatul nu reduce eficacitatea medicamentelor estroprogestative la femeile cărora li se administrează contraceptive hormonale.

Alte interacțiuni:

Topiramat și acetazolamidă: Administrarea concomitentă de valproat și topiramat sau acetazolamidă a fost asociată cu encefalopatia și/sau hiperamoniemia. Pacienții tratați cu aceste două medicamente trebuie monitorizați atent din punctul de vedere al semnelor și simptomelor de encefalopatie hiperamoniemică.

Quetiapină: Administrarea concomitentă de valproat și quetiapină poate crește riscul de neutropenie/leucopenie.

Alcool etilic: Orfiril long poate potența efectul sedativ al alcoolului etilic. Este posibil ca medicamentele cu potențial hepatotoxic, precum și alcoolul etilic, să crească hepatotoxicitatea acidului valproic.

Anticoncepționale hormonale orale: La femeile care utilizează contraceptive hormonale orale, acidul valproic nu a dovedit tendința de scădere a concentrației plasmatice a acestora, deoarece antiepilepticul nu are efect inductor enzimatic.

Deoarece acidul valproic este metabolizat parțial în corpi cetonic, la diabeticii cu suspiciune de cetoacidoză trebuie avută în vedere posibilitatea apariției de reacții fals pozitive ale testelor de excreție a corpurilor cetonic.

Orfiril long se administrează cu precauție în asociere cu antiepileptice noi a căror farmacodinamie nu este bine stabilită.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

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).

Riscul pentru sarcină legat de expunerea la valproat

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

S-a evidențiat că valproatul trece bariera placentară atât la speciile de animale, cât și la om (vezi pct. 5.2).

Studii la animale: Au fost demonstrate efecte teratogene la șoarece, șobolan și iepure (vezi pct. 5.3).

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.

Expunerea la valproat *in utero* poate avea ca rezultat, de asemenea, hipoacuzie sau surditate din cauza malformațiilor la nivelul urechii și/sau nasului (efect secundar) și/sau a toxicității directe asupra funcției auditive. Cazurile descriu surditate sau hipoacuzie atât unilaterale, cât și bilaterale. Rezultatele nu au fost raportate pentru toate cazurile. În majoritatea cazurilor cu rezultate raportate, nu a existat remisiune.

Teratogenitate și 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 provenite dintr-un studiu populațional indică faptul că la copiii expuși *in utero* la valproat există un risc mai mare de dezvoltare 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 care nu a fost expusă.

Datele disponibile provenite din alt studiu populațional indică faptul că la copiii expuși *in utero* la valproat există un risc mai mare de dezvoltare a tulburării hiperkinetice cu deficit de atenție (THDA) (risc aproximativ de 1,5 ori mai mare), comparativ cu populația din studiu care nu a fost expusă.

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

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 ramână 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 plasmatiche 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 plasmatiche 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 hranire) 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 Orfiril long 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

La inițierea tratamentului cu valproat de sodiu, precum și în cazul dozelor crescute sau al asocierii cu alte medicamente cu acțiune centrală, poate apare somnolență, iar timpul de reacție poate fi prelungit, ceea ce afectează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, independent de afecțiunea tratată. Aceste fenomene se produc mai ales în cazul asocierii tratamentului cu consumul de alcool etilic.

De aceea, conducerea de vehicule, folosirea utilajelor sau alte activități periculoase trebuie evitate pe toată durata sau cel puțin în primele câteva zile de tratament. Decizia asupra acestei probleme va fi luată de către medic și trebuie să se bazeze pe răspunsul pacientului la tratament și pe doza utilizată.

4.8 Reacții adverse

Majoritatea reacțiilor adverse au fost raportate din experiența clinică privind administrarea valproatului în tratamentul epilepsiei și nicio altă reacție adversă nu a fost în mod specific asociată cu administrarea valproatului în tratamentul episoadelor maniacale.

La administrarea valproatului în monoterapie riscul apariției reacțiilor adverse este mai scăzut decât la administrarea concomitentă cu alte antiepileptice (terapie combinată).

Majoritatea reacțiilor adverse apar în funcție de doză, în special la inițierea tratamentului și sunt tranzitorii, dispărând spontan după câteva zile de tratament sau după reducerea dozei.

Efectele adverse cel mai adesea raportate în cazul valproatului de sodiu sunt tulburările gastro-intestinale, apărute la aproximativ 20% dintre pacienți. Au fost observate cazuri de afectare hepatică severă (sau chiar fatală), în special la copii tratați cu doze mari sau în asocierie cu alte antiepileptice.

În funcție de frecvența de apariție reacțiile adverse au fost clasificate astfel:

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)

Au fost raportate următoarele reacții adverse:

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

Rare: sindrom mielodisplazic

Tulburări hematologice și limfatice

Frecvente: trombocitopenie moderată

Rare: anemie, anemie macrocitară, macrocitoză, leucopenie sau pancitopenie

Foarte rare: trombocitopenie severă, scăderea concentrațiilor plasmatiche ale fibrinogenului și/sau factorului de coagulare VIII, tulburări ale agregării plachetare, creșterea reversibilă a timpului de sângerare, au fost asociate cu administrarea de doze crescute (valproatul are un efect inhibitor asupra fazei a doua a agregării plachetare)

echimoze spontane sau hemoragii

Prezența acestor reacții adverse impune întreruperea imediată a tratamentului, necesitând efectuarea de investigații suplimentare.

tulburări ale măduvei osoase, neutropenie, aplazie eritrocitară pură

Cu frecvență

necunoscută: agranulocitoză

Tulburări ale sistemului imunitar

Rare: reacții alergice de la erupții cutanate la reacții de hipersensibilitate (urticarie, eczemă și angioedem), lupus eritematos

Cu frecvență necunoscută: reacții cutanate la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (sindromul DRESS)

Tulburări endocrine

Mai puțin

frecvente: hiperandrogenism (hirsutism, virilism, acnee, alopecie de tip masculin și/sau valori crescute ale hormonilor androgeni)

Rare: hipotiroidie

Cu frecvență

necunoscută: sindrom de secreție inadecvată de hormon antidiuretic (SIADH)

Tulburări metabolice și de nutriție

Frecvente: hiperamoniemie moderată, izolată, fără modificarea altor teste hepatice. Această reacție adversă este tranzitorie și nu necesită întreruperea tratamentului. Totuși prezența simptomelor clinice de encefalopatie (vărsături, ataxie, alterarea stării de conștiență) impune întreruperea tratamentului cu Orfiril long. creșterea în greutate, care este un factor de risc pentru apariția sindromului de ovar polichistic, scăderea în greutate creșteri sau scăderi ale apetitului

Rare: obezitate

hiperinsulinemie

Foarte rare: hiponatremie

Tulburări psihice

Frecvente: agresivitate*, agitație*, afectare a atenției*

Mai puțin

frecvente: iritabilitate

Rare: confuzie, ce poate progresa la stupor, halucinații, comportament anormal*, hiperactivitate psihomotorie*, tulburări de învățare

Tulburări ale sistemului nervos

Frecvente: somnolență, afectarea memoriei, nistagmus, amețeală

Mai puțin

frecvente: ataxie, tremor fin postural

Rare: letargie, convulsii, hiperactivitate, tulburări cognitive, diplopie

Foarte rare: parestezii, encefalopatie, coma, tulburări extrapiramidale, de exemplu sindrom parkinsonian (reversibil)

demență reversibilă asociată cu atrofie cerebrală reversibilă

Aceste reacții au fost adesea asociate cu administrarea unor doze inițiale crescute, sau cu o creștere prea rapidă a dozelor sau cu administrarea concomitentă cu alte anticonvulsivante, în special fenobarbital; sunt reversibile, dispărând la întreruperea tratamentului sau la reducerea dozelor.

Cu frecvență

necunoscută: agravarea convulsiilor
sedare

Tulburări acustice și vestibulare

Rare: pierderea auzului, reversibilă sau nu, a fost rareori raportată în legătură cu tratamentul cu valproat de sodiu. Cu toate acestea, nu a fost stabilită o relație cauză-efect.
tinitus

Tulburări vasculare

Mai puțin

frecvente: vasculite

Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale

Cu frecvență

necunoscută: efuziune pleurală eozinofilică

Tulburări gastro-intestinale

Frecvente: greață, vărsături, gastralgii, diaree
Aceste reacții apar în special la începutul tratamentului și dispar după câteva zile, fără a întrerupe tratamentul. Ele pot fi ameliorate prin administrarea Orfiril long în timpul sau după masă.
tulburări gingivale (în principal, hiperplazie gingivală), stomatită

Mai puțin

frecvente: constipație, hipersalivație

Rare: dureri abdominale

Foarte rare: pancreatită, uneori cu evoluție fatală

Tulburări hepatobiliare

Frecvente: modificări ale valorilor testelor hepatice, de exemplu creșterea concentrațiilor plasmatică ale transaminazelor și fosfatazelor; apar în special la începutul tratamentului și sunt tranzitorii.

Mai puțin

frecvente: afectare hepatică severă (unele cazuri de necroză hepatică letală) la copii cu vârsta sub 3 ani, tratați polimedicamenteos

Rare: afectare hepatică severă la copii cu vârsta peste 3 ani

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Frecvente: tulburări ale unghiilor și ale patului unghial

Rare: reacții cutanate, cum sunt rash-ul eritematos

Foarte rare: sindrom Stevens-Johnson, necroliza toxică epidermică (sindrom Lyell), eritem multiform
alopecie tranzitorie, de obicei dependentă de doză. Revenirea la creșterea normală a părului se produce după 6 luni, deși părul poate deveni mai ondulat decât anterior.
decolorarea părului
hirsutismul (de exemplu, ca rezultat al bolii polichistice ovariene) și acnee

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv

Rare: rabdomioliză (vezi pct. 4.4)

Cu frecvență

necunoscută: Au fost raportate cazuri de scădere a densității minerale osoase, osteopenie, osteoporoză și fracturi la pacienți la care s-a administrat tratament pe termen lung cu Orfiril long. Mecanismul prin care Orfiril long afectează metabolismul osos nu a fost identificat.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Frecvente: incontinență urinară

Foarte rare: sindrom Fanconi (tulburare a funcției tubului renal proximal ce determină apariția glicozuriei, fosfaturiei și uricozuriei)
enurezis la copii

Cu frecvență

necunoscută: insuficiență renală, nefrită interstițială, deteriorarea funcției renale

Tulburări ale aparatului genital și sânului

Rare: amenoree, dismenoree, sângerări menstruale neregulate, infertilitate masculină

Foarte rare: boală polichistică ovariană, ginecomastie

Cu frecvență

necunoscută: spermatogeneză anormală (cu reducerea numărului și/sau motilității spermatozoizilor)

Afecțiuni congenitale, familiale și genetice

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

Tulburări generale și la nivelul locului de administrare

Foarte rare: oboseală
cefalee, hipotermie, edem

Investigații diagnostice

Rare: scăderea concentrației plasmatice a proteinei I de tip insulenic care leagă factorul de creștere, 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

Foarte rare: rezultate anormale ale testelor funcției tiroidiene. Relevanța lor clinică este neclară.

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

Copii și adolescenți

Profilul de siguranță al valproatului la copii și adolescenți este comparabil cu cel de la adulți, însă unele reacții adverse sunt mai severe sau sunt observate în principal la copii și adolescenți. Există un risc deosebit de leziuni hepatice severe la sugari și copii mici, în special la cei cu vârsta sub 3 ani. Copiii mici sunt expuși, de asemenea, unui risc deosebit de pancreatită. Aceste riscuri scad odată cu creșterea în vârstă (vezi pct. 4.4). Tulburările psihice cum sunt agresivitatea, agitația, tulburările de atenție, comportamentul anormal, hiperactivitatea psihomotorie și tulburările de învățare sunt 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 din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

La evaluarea unei intoxicații, trebuie luată în considerare posibilitatea unei eventuale intoxicații multiple, de exemplu dacă au fost administrate mai multe medicamente cu intenția de suicid.

Au fost raportate atât cazuri de supradozaj accidental, cât și în scop suicid cu valproat de sodiu, unele cu evoluție letală.

La concentrații plasmatice de 5-6 ori mai mari decât nivelul maxim terapeutic, acidul valproic are o toxicitate relativ scăzută, singurele simptome fiind greață, vărsături și amețeli.

Simptome de supradozaj

La concentrații de 10-20 de ori mai mari decât nivelul maxim terapeutic simptomele supradozajului includ: deprimarea SNC, comă, cu hipotonie musculară, hiporeflexie, mioză, tulburări respiratorii, acidoză metabolică hipotensiune arterială, tulburări cardiovasculare, hipocalcemie și hipernatriemie. La adulți și copii, concentrațiile plasmatice mari de valproat de sodiu provoacă reacții neurologice anormale și modificări de comportament. La concentrații plasmatice foarte crescute simptomatologia

este variabilă, fiind raportate cazuri de hipertensiune intracraniană asociată edemului cerebral și prezența convulsiilor.
La concentrații plasmatiche terapeutice (50/100 μg/ml) valproatul de sodiu are o toxicitate relativ mică. Intoxicațiile acute cu acid valproic, cu realizarea unor concentrații plasmatiche peste 100 μg/ml, au apărut foarte rar atât la adulți cât și la copii.

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

Managementul supradozajului

Nu există un antidot specific.

Tratamentul este simptomatic, în funcție de starea clinică a pacientului și se realizează în spital sub atenta supraveghere a medicului, într-o secție de terapie intensivă. Pentru menținerea funcțiilor vitale este necesară o monitorizare atentă a funcției cardiace și respiratorii, a concentrației plasmatice a valproatului de sodiu, precum și corectarea dezechilibrelor electrolitice.

Evacuarea conținutului gastric pentru înlăturarea substanței neabsorbite se realizează cât mai repede posibil (inducerea vărsăturii în primele 30 de minute, lavaj gastric ce poate fi util în primele 10-12 ore după ingestie), precum și reducerea absorbției (prin administrarea de cărbune activat sau laxativ). Hemodializa și hemoperfuzia sunt eficiente. De asemenea în cazuri izolate, naloxona administrată intravenos poate fi utilizată cu succes pentru contracararea alterării stării de conștiință.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Acidul valproic este un anticonvulsivant, deosebit de eficient în toate formele de epilepsie. Blochează eficient atât convulsiile induse de pentetrazol, cât și pe cele generate prin electroșoc. Nu are nicio asemănare structurală cu alte anticonvulsivante.

Mecanismul de acțiune este complex:

- compusul blochează canalele rapide de sodiu, în faza inactivată, prelungind perioada refractară a celulei nervoase, ceea ce îl face eficient în controlul convulsiilor tonico-clonice și a convulsiilor parțiale (blochează descărcările de potențiale de acțiune de la nivelul focarului epileptogen și ulterior răspândirea fenomenului de excitație).
- blochează canalul de calciu de tip T (talamic), curent de excitare reciprocă talamus/neotalamus responsabil de generarea crizelor akinetice.
- potențează acțiunea inhibitorie a acidului gamma-amino-butiric (GABA); compusul nu stimulează direct receptorii GABA, dar inhibă enzimele implicate în degradarea acidului γ-amino butiric (GABA-transaminaza și succinic semialdehid dehidrogenaza) și stimulează glutamic acid decarboxilaza (enzimă responsabilă de sinteza GABA).

În final, este favorizată transmiterea inhibitorie de tip-GABA-ergic, cu blocarea răspândirii excitației corticale și prin acest mecanism, acidul valproic este eficient în tratamentul crizelor parțiale și generalizate mioclonice.

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

Studierea mecanismelor rezistenței la medicamente a demonstrat rolul proteinei transportoare multi-drog (glicoproteina P) în apariția rezistenței medicamentoase. Proteinele transportoare multi-drog, prezente la nivelul membranei hemato-encefalice au rol în efluxul medicamentului din creier, ducând la scăderea concentrației medicamentelor antiepileptice la locul de acțiune. În cazul exprimării excesive a unor astfel de proteine transportoare se poate ajunge la instalarea unei rezistențe la medicament și prin urmare agravarea stării clinice, cu apariția unei stări de rău epileptic și a unei epilepsii rezistente la tratament. Studiile *in vitro* și preclinice au demonstrat faptul că valproatul sodic nu este îndepărtat de la SNC de către transportorii multi-drog, astfel încât dezvoltarea unei rezistențe la tratament, mediata de glicoproteina P este improbabilă în cazul valproatului.

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

Prima este un efect farmacologic direct, corelat cu concentrațiile valproatului în plasmă și creier.

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

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

Unele studii *in vitro* au raportat faptul că valproatul de sodiu ar putea stimula replicarea HIV, dar studiile efectuate pe celule mononucleare sangvine periferice recoltate de la pacienți cu infecție HIV au arătat că valproatul de sodiu nu are efect mitogen asupra inducerii replicării HIV. Efectul valproatului sodic asupra replicării HIV *ex-vivo* este variabil, slab cantitativ, nu are legătură cu doza și nu a fost studiat la om.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrare pe cale orală, acidul valproic și sarea sa de sodiu se absorb rapid și aproape complet din tractul gastro-intestinal. Biodisponibilitatea valproatului este de aproximativ 100 %. Ingestia de alimente nu are nicio influență asupra absorbției de valproat.

Acidul valproic este puțin solubil în apă (1: 800), în timp ce sarea de sodiu este solubilă în totalitate (1 : 0,4).

După administrarea de Orfiril long, concentrația plasmatică maximă se realizează în $8,2 \pm 2,5$ ore. Relația dintre doză și concentrația plasmatică totală nu este liniară, concentrația plasmatică nu crește proporțional cu doza, creșterea dozei duce la o creștere mai puțin evidentă a concentrației plasmatice, datorită capacității saturabile de legare de proteinele plasmatice. Cinetica fracției libere este liniară. Intervalul terapeutic al concentrației plasmatice este în medie de 50 – 100 $\mu\text{g/ml}$ și depinde de momentul recoltării și medicația asociată. Peste 100 $\mu\text{g/ml}$ pot să apară reacții adverse și semne de intoxicație.

Concentrația plasmatică în starea de echilibru este atinsă în 3-4 zile.

Distribuție

Transfer placentar (vezi pct. 4.6)

Valproatul traversează bariera placentară la speciile de animale și la om:

- La speciile de animale, valproatul traversează placenta într-o măsură similară celei observate la om.
- La om, mai multe publicații au evaluat concentrația de valproat în cordonul ombilical al nou-născuților la momentul nașterii.

Concentrația serică de valproat în cordonul ombilical, reprezentând-o pe cea de la făt, a fost similară cu sau ușor mai mare decât cea observată la mame.

Acidul valproic traversează bariera hematoencefalică și se excretă în laptele matern. Concentrația acidului valproic în lichidul cefalorahidian reprezintă 10% din concentrația sa plasmatică, fiind similară cu cea a formei libere în plasmă. La starea de echilibru, concentrația din laptele matern este similară cu cea din LCR (aproximativ 10% din concentrația plasmatică).

Volumul aparent de distribuție este dependent de vârstă și este, în general, de 0,13 – 0,23 l/kg la adulți și de 0,13 – 0,19 l/kg la adolescenți.

Acidul valproic se leagă intens de proteine plasmatice (90 – 95%), în special de albumină. Legarea este dependentă de doză și este saturabilă. La doze mari scade legarea de proteinele plasmatice.

Legarea de proteinele plasmatice este mică la pacienții vârstnici, la cei cu afecțiuni hepatice cronice, la cei cu disfuncție renală sau în cazul asocierii cu alte medicamente (aspirină). Frația liberă plasmatică variază între 6-15%. De asemenea valproatul poate deplasa de pe proteine anumite medicamente care se leagă de proteinele plasmatice (fenitoina, carbamazepina, warfarina, tolbutamida).

Nu există o corelație strânsă între efectul terapeutic al medicamentului Orfiril long și cantitatea totală sau a fracțiunii plasmatice libere a acidului valproic.

Metabolizare

Se metabolizează aproape în totalitate la nivel hepatic, prin oxidare mitocondrială (aproximativ 40-50% din doza administrată), 15-20% din doza administrată fiind eliminată prin alte căi de oxidare. 30-50% din doza administrată la adulți aflați în tratament cu valproat în monoterapie se regăsește în urină

sub formă de glucuronoconjugată. Mai puțin de 3% din doza administrată se regăsește în urină sub formă nemodificată.

Timpul de înjumătățire este de aproximativ 15 ore.

Administrarea concomitentă cu medicamente inductoare enzimatic (carbamazepina, fenitoina, fenobarbital) scade concentrația valproatului, crescând eliminarea sa.

Datorită modificărilor apărute este necesară monitorizarea concentrației plasmatice a valproatului în cazul asocierii sau întreruperii tratamentului cu alte antiepileptice.

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

Acidul valproic inhibă metabolismul fenobarbitalului, fenitoinii sau carbamazepinei, prin inhibiția sistemelor enzimatic microzomiale.

Eliminare

Aproximativ 30% din doza administrată se excretă în urină sub formă glucuronată. Mai puțin de 5% din doza administrată se elimină nemodificată în urină.

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

Într-un studiu, clearance-ul plasmatic al pacienților cu epilepsie a fost de 12,7 ml/min; la subiecții sănătoși el a fost de 5 – 10 ml/min. Clearance-ul crește după administrarea de antiepileptice cu efect inductor enzimatic.

Atunci când este folosit în monoterapie, medicamentul are un timp de înjumătățire plasmatică de 12 – 16 ore, care nu se modifică în timpul tratamentului de lungă durată.

Farmacocinetica în situații clinice speciale

După vârsta de 10 ani, copiii și adolescenții au un clearance al valproatului similar celui raportat la adulți. La pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 10 ani, clearance-ul sistemic al valproatului variază în funcție de vârstă. La nou-născuți și sugari cu vârsta de până la 2 luni, clearance-ul valproatului este scăzut comparativ cu cel de la adulți și prezintă cele mai scăzute valori imediat după naștere. Într-o analiză a literaturii științifice, timpul de înjumătățire plasmatică al valproatului la sugarii cu vârsta sub două luni a evidențiat o variabilitate considerabilă, variind de la 1 la 67 ore. La copiii cu vârsta între 2 și 10 ani, clearance-ul valproatului este cu 50% mai mare decât la adulți.

Timpul de înjumătățire plasmatică este prelungit la pacienții cu afectare hepatică. În caz de supradozaj s-a observat prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică până la 30 de ore. De asemenea la pacienții cu boli hepatice severe poate fi redusă capacitatea de sinteză a albuminei, crescând astfel fracția nelegată.

La pacienții cu insuficiență renală a fost raportată o ușoară scădere a clearance-ului fracției libere a valproatului, însă hemodializa efectuată periodic la acești pacienți reduce concentrația plasmatice a valproatului, astfel încât nu este necesară ajustarea dozelor. Legarea de proteinele plasmatice poate fi redusă semnificativ la acești pacienți, astfel încât monitorizarea concentrației plasmatice totale a valproatului nu indică o monitorizare exactă a efectului terapeutic.

În timpul sarcinii, valorile clearance-ului hepatic și renal cresc odată cu mărirea volumului de distribuție în trimestrul al treilea, cu o posibilă scădere a concentrației plasmatice, deși se menține aceeași doză.

În timpul sarcinii, trebuie luat în considerare faptul că legarea de proteinele plasmatice se poate modifica și fracțiunea liberă (activă) a acidului valproic poate crește.

La vârstnici eliminarea valproatului este redusă, fiind necesară ajustarea dozelor.

Corelația dintre concentrația plasmatice și răspunsul clinic nu este bine stabilită, cinetica concentrației totale de valproat nefiind liniară. Astfel, deoarece legarea valproatului de proteinele plasmatice este dependentă de concentrație, fracția liberă crește de la 10% la 40 μg/ml la 18,5% la 130 μg/ml.

Creșterea fracției libere apare în special la vârstnici, pacienți cu hiperlipemie și la pacienți cu boli hepatice și renale.

Biodisponibilitate

Un studiu de biodisponibilitate efectuat în 1995, la 18 subiecți de sex masculin, între 22 – 44 de ani (media 32,7 ani), cu Orfiril long 300 mg, a arătat la starea de echilibru următoarele date, comparativ cu medicamentul de referință, în condițiile administrării repetate (300 mg de două ori zilnic):

	Orfiril long	Medicament de referință
Concentrația plasmatică maximă (C _{maxτ9}): μg/ml	38,0 ± 7,9	38,3 ± 6,8
Timpul de realizare a concentrației plasmatice maxime (t _{maxτ9}): ore	6,5 ± 3,3	4,0 ± 2,5
Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC _{τ8,τ9}): μg / ml x oră	842 ± 166	820 ± 151
Fluctuații concentrație maximă - concentrație terminală (PTF _{τ8,τ9}):	0,33 ± 0,09	0,34 ± 0,10

Valori medii ± variații

La starea de echilibru s-a demonstrat bioechivalența cu medicamentul de referință în ceea ce privește mărimea și viteza absorbției.

Ingestia concomitentă de lichide și alimente nu a avut efect asupra mărimii și vitezei absorbției.

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitate acută

Studii de toxicitate acută cu valproat de sodiu la diferite specii de animale au evidențiat valori ale DL₅₀ între 1200 și 1600 mg/kg după administrare orală și între 750 și 950 mg/kg după administrare intravenoasă.

Toxicitate cronică

În studii de toxicitate cronică s-au observat atrofie testiculară, degenerescența vaselor deferente și insuficiența spermatogenezei, precum și modificări pulmonare și ale prostatei la doze peste 250 mg/kg la șobolan și 90 mg/kg la câine.

Potențial mutagen și carcinogen

Valproatul nu a fost mutagen nici în studiile la bacterii, nici într-o analiză *in vitro* a celulelor de limfom de șoarece și nu a indus repararea ADN-ului în culturile celulare primare de hepatocite de șobolan. Cu toate acestea, s-au obținut rezultate contradictorii *in vivo* la doze teratogene, în funcție de calea de administrare. În urma administrării orale – calea de administrare predominantă la om, valproatul nu a indus aberații cromozomiale în măduva spinării la șobolan sau efecte letale dominante la șoarece. La rozătoare, injectarea intraperitoneală de valproat a determinat un număr crescut de întreruperi ale lanțului ADN și daune cromozomiale. În plus, în studiile publicate efectuate la pacienți cu epilepsie expuși la valproat s-a raportat un transfer crescut de cromatide surori, comparativ cu subiecții sănătoși netratați. Cu toate acestea, la compararea datelor de la pacienți cu epilepsie tratați cu valproat cu date de la pacienți cu epilepsie netratați s-au obținut rezultate contradictorii. Nu se cunoaște semnificația clinică a acestor rezultate privind ADN-ul/cromozomii.

Pe baza studiilor convenționale privind carcinogenitatea, datele preclinice nu evidențiază niciun risc specific pentru om.

S-au realizat studii pe termen lung la șoarece și șobolan; la șobolanii masculi, la doze foarte mari, s-a observat creșterea incidenței fibrosarcomului subcutanat.

Efecte toxice asupra funcției de reproducere

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

Au fost raportate anomalii comportamentale la prima generație de descendenți de șoarece și șobolan după expunerea *in utero*. De asemenea, unele modificări comportamentale au fost observate și la a doua generație, în timp ce aceste modificări au fost mai puțin pronunțate la a treia generație la șoarece, după o expunere acută a primei generații la doze teratogene de valproate *in utero*. Mecanismele de bază și semnificația clinică ale acestor rezultate nu sunt cunoscute.

Studiile la animale evidențiază că expunerea la valproat *in utero* are ca rezultat modificări morfologice și funcționale ale sistemului auditiv la șobolan și șoarece.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Stearat de calciu
Dioxid de siliciu coloidal anhidru metilat
Copolimer amoniu metacrilat tip B, dispersie 30%
Etilceluloză
Sebacat de dibutil
Acid oleic
Gelatină
Indigo carmin (E132)
Laurilsulfat de sodiu
Acid sorbic
Hidroxid de sodiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După prima deschidere a flaconului: 12 săptămâni.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din PE, cu capac din PP, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii și adsorbant, cu 50 capsule cu mini-comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu un flacon din PE, cu capac din PP, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii și adsorbant, cu 100 capsule cu mini-comprimate cu eliberare prelungită

Cutie cu un flacon din PE, cu capac din PP, prevăzut cu sistem de închidere securizat pentru copii și adsorbant, cu 200 capsule cu mini-comprimate cu eliberare prelungită

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

DESITIN ARZNEIMITTEL GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

8677/2016/01-02-03

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Iunie 2001

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Februarie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2021

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