

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

Valepil 200 mg/5 ml sirop

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

5 ml sirop conține valproat de sodiu 200 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: sorbitol soluție 70% - 69,7108 g; propilenglicol 9,7600 g; p-Hidroxibenzoat de metil (E 218) 0,0976 g; p-Hidroxibenzoat de n-propil (E 216) 0,0244 g pentru 100 ml sirop.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Sirop

Soluție limpede, incoloră până la slab gălbui, cu miros și gust aromat, caracteristic de zmeură.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul epilepsiei parțiale sau generalizate, în special în următoarele tipuri:

- absențe;
- convulsii mioclonice;
- convulsii tonico-clonice;
- atonie;
- convulsii mixte.

Tratamentul epilepsiei parțiale:

- convulsii simple sau complexe;
- convulsii secundar generalizate;
- sindroame specifice (West, Lennox-Gastaut).

Copii:

- prevenirea convulsiilor febrile (generate de febră), în cazul unor antecedente sau în prezența unor factori de risc declanșatori ai acceselor convulsive.

Tratamentul episoadelor maniacale din tulburarea afectivă bipolară, atunci când tratamentul cu litium 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 episodul maniacal acut.

4.2 Doze și mod de administrare

În absența unei alte indicații:

-se începe tratamentul cu o doză zilnică de 15 mg/kg corp, care se mărește cu câte 5-10 mg/kg corp și săptămână până se ajunge la o doză zilnică de 30 mg/kg corp; doza maximă zilnică este de 60 mg/kg corp.

Siropul se administrează numai cu lingurița dozatoare disponibilă în cutie.

Repartizarea dozelor zilnice se face:

-în două prize la pacienții cu vârsta sub un an;

-în trei prize la pacienții cu vârsta peste un an.

(1 linguriță = 5 ml = 200 mg valproat de sodiu).

Începerea tratamentului cu Valepil sirop

În cazul pacienților care urmează deja un tratament cu alte antiepileptice, schema farmacografică este proiectată astfel încât, prin creșterea progresivă a dozelor, doza optimă de acid valproic este atinsă în două săptămâni; dozele antiepilepticelor asociate se vor reduce treptat, în funcție de controlul terapeutic obținut.

În cazul pacienților care nu urmează un tratament cu antiepileptice, creșterea dozelor de acid valproic se realizează progresiv, la intervale de 2-3 zile, cu atingerea dozei optime în interval de o săptămână.

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. Doza trebuie crescută cât mai repede posibil, pentru a se atinge doza minimă eficace care determină efectul clinic dorit.

Pentru a stabili doza minimă eficace pentru fiecare pacient în mod individual, doza zilnică trebuie ajustată în 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 și zi trebuie monitorizați cu atenție.

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

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea valproatului de sodiu, pentru tratamentul episoadelor maniacale din tulburarea afectivă bipolară nu au fost evaluate la pacienții cu vârsta sub 18 ani.

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

Administrarea Valepil, sirop 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 Valepil, sirop 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.

4.3 Contraindicații

Contraindicații absolute:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hepatită acută sau cronică

Antecedente familiale sau personale de hepatită severă, în special iatrogenă

Porfirie hepatică

Asocierea cu mefloquin.

Contraindicații relative:

Asocierea cu lamotrigin.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Introducerea unui medicament antiepileptic poate determina rar o recrudescență a crizelor sau apariția unui nou tip de criză epileptică, independent de fluctuațiile spontane observate în cazul anumitor patologii de tip epileptic. Factorii favorizanți sunt reprezentați de schimbarea concomitentă a tratamentului antiepileptic, interacțiile de natură farmacocinetică, fenomenele toxice (hepatopatie sau encefalopatie) sau de supradozare.

Factori de risc în incidența, foarte redusă, a hepatopatiilor sunt reprezentați de epilepsia severă, epilepsia având asociate leziuni cerebrale, retardarea psihică sau maladiile metabolice sau degenerative de origine genetică prezente în special în cazul sugarilor sau a copiilor cu vârstă sub 3 ani. Peste această vârstă, incidența este semnificativ redusă, scăzând gradual cu înaintarea în vârstă.

Afectarea la nivel hepatic este mai frecventă în primele 6 luni de tratament, în special în săptămânile 2-12 și în cazul politerapiei antiepileptice.

-Semne nespecifice: astenie, anorexie, somnolență însoțită de vomisme frecvente și dureri abdominale;

-Recrudescența crizelor epileptice

Se recomandă controlul periodic al funcțiilor hepatice pe parcursul celor 6 luni de risc crescut, al nivelului sintezei proteice – scăderea nivelului protrombinei, a fibrinogenului și a factorilor coagulării, creșterea bilirubinei și a transaminazelor serice determinând întreruperea tratamentului cu acid valproic.

Interacțiunile farmacocinetice vizează în special co-administrarea substanțelor medicamentoase care urmează aceeași cale de metabolizare (exemplu: salicilații).

Precauții speciale:

Primele 6 luni de tratament vor fi însoțite de teste periodice ale funcției hepatice, în special în cazul pacienților cu risc crescut. Creșterea moderată și tranzitorie a transaminazelor serice este frecvent asociată debutului oricărui tratament antiepileptic. Din același motiv este recomandată utilizarea acidului valproic doar ca monoterapie în cazul pacienților cu vârstă sub 3 ani. Debutul tratamentului se face după un examen hematologic, care să vizeze printre altele timpul de coagulare, timpul de protrombină și numărul de trombocite. Riscul accidentelor hemoragice sau de manifestare a hepatotoxicității este crescut la asocierea derivaților salicilați. Insuficiența renală modifică profilul farmacocinetic, creșterea consecutivă a nivelului plasmatic al acidului valproic impunând reducerea dozelor. Apariția durerilor abdominale necesită teste ale funcției pancreatice, administrarea acidului valproic fiind asociată cu o incidență redusă a pancreatitei acute. Deficitul enzimatic la nivelul ciclului ureei contraindică utilizarea acidului valproic. Au fost raportate cazuri de hiperamonemie asociată cu o stare de stupeoare sau comă. Este recomandată efectuarea unui test al amonemiei à-jeun și post-prandial înaintea tratamentului, în cazul semnalării unor simptome similare celor descise în cazul acestui deficit enzimatic.

Manifestările de ordin imunologic asociate tratamentului cu acidului valproic sunt extrem de reduse, impunând administrarea sa în cazul pacienților cu lupus eritematos diseminat numai după evaluarea judicioasă a raportului beneficiu / risc.

Ideația suicidală și comportamentul suicidal 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 suicidal. Mecanismul acestui efect nu este cunoscut și datele disponibile nu exclud posibilitatea existenței unui risc crescut la valproat de sodiu. Ca urmare, pacienții trebuie monitorizați pentru semnele de ideație suicidală și comportament suicidal și trebuie luat în considerare tratamentul adecvat. Pacienții (și cei care îi îngrijesc) trebuie avertizați să solicite sfatul medicului dacă apar semne de ideație suicidală și comportament suicidal.

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

Valepil, sirop nu trebuie utilizat la copiii de sex feminin, adolescente, femei aflate la vârsta fertilă și la gravide, cu excepția cazului în care tratamentele alternative nu sunt eficiente 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 Valepil, sirop, intenționează să rămână gravidă sau rămâne gravidă.

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

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 eficiente.
- 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).

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.

Valepil 200 mg/5 ml sirop conține:

- sorbitol soluție 70% pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.
- propilenglicol poate provoca simptome asemănătoare celor provocate de consumul de alcool.
- p-Hidroxibenzoat de metil; p-Hidroxibenzoat de n-propil pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Asocieri contraindicate:

-Mefloquin: precipitarea unei crize epileptice prin creșterea metabolismului acidului valproic și efectul pro-convulsivant al mefloquinului.

Asocieri necesitând precauții speciale:

-Crizele convulsive generalizate sunt favorizate de antidepressivele imipraminice, asocierea necesitând supravegherea clinică pe durata tratamentului.

-Carbamazepina intensifică metabolismul acidului valproic, care la rândul său crește concentrația metabolitului activ epoxilat până la nivele corespunzătoare unui supradozaj; tratamentul trebuie monitorizat pe criterii farmacocinetice, prin adaptarea schemei terapeutice profilului plasmatic al celor două substanțe medicamentoase și ale metabolizilor lor.

Comportamentul de tip inhibitor enzimatic al acidului valproic se manifestă și față de fenobarbital sau primidonă, cu creșterea concentrației plasmatice a celor două antiepileptice. Este necesară examinarea profilului plasmatic pe parcursul primelor 15 zile ale politerapiei.

-Fenitoina cunoaște variații ale concentrației plasmatice, fiind totodată inductor al metabolismului acidului valproic.

-Creșterea concentrației plasmatice determină creșterea incidenței reacțiilor adverse în cazul zidovudinei și accentuarea efectului hipotensor al nifedipinei administrată pe cale orală sau parenterală.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

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

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

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)

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 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.

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 plasmatiche maxime.
- Administrarea suplimentară de acid folic înainte de sarcină poate scădea riscul de defecte de tub neural, comun tuturor sarcinilor. 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.

Riscul pentru nou-născut

- Au fost raportate foarte rar cazuri de sindrom hemoragic la nou-născuții ale căror mame au utilizat valproat în timpul sarcinii. Acest sindrom hemoragic este corelat cu trombocitopenie, hipofibrinogenemie și/sau cu scădere a valorilor altor factori ai coagulării. De asemenea, a fost raportată afibrinogenemie, care poate fi letală. Cu toate acestea, acest sindrom trebuie diferențiat de scăderea factorilor coagulării dependenți de vitamina K, indusă de fenobarbital și inductorii enzimatici. Prin urmare, la nou-născuți trebuie investigate numărul trombocitelor, fibrinogenemia, coagulograma și factorii coagulării.
- Au fost raportate cazuri de hipoglicemie la nou-născuții ale căror mame au utilizat valproat în timpul trimestrului al treilea de sarcină.
- Au fost raportate cazuri de hipotiroidie la nou-născuții ale căror mame au utilizat valproat în timpul sarcinii.
- Poate apărea sindrom de sevraj (cu manifestări cum sunt, în special, agitație, iritabilitate, hiperexcitabilitate, nervozitate, hiperkinezie, tulburări ale tonusului, tremor, convulsii și tulburări de hrănire) la nou-născuții ale căror mame au utilizat valproat în timpul ultimului trimestru de sarcină.

Alăptarea

La om, valproatul se excretă în lapte, în care atinge o concentrație cuprinsă între 1% și 10% din concentrația plasmatică maternă. Au fost evidențiate tulburări hematologice la nou-născuții/sugarii alăptați de femei tratate (vezi pct. 4.8).

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe temporar/opri tratamentul cu Valepil, sirop 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 și de a folosi utilaje

Administrarea produsului determină alterări ale capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, inducând somnolență, în special în cazul unei politerapii sau al asocierilor medicamentoase care favorizează deprimarea sistemului nervos central.

4.8 Reacții adverse

În general, Valepil soluție orală, este bine tolerat, efectele adverse care apar fiind corelate cu concentrații mai mari de 100 mg/l și cu politerapie anticonvulsivantă.

- malformații congenitale și tulburări de dezvoltare (vezi pct. 4.4 și 4.6).
- greață, sedare, tulburări extrapiramidale.
- tulburări digestive, în special la inițierea tratamentului: greață, gastralgie, care dispar după câteva zile sau la administrarea în timpul mesei, fără a impune întreruperea tratamentului;
- hiperamonemie, rară și moderată, mai ales în politerapie, asociată cu simptome neurologice (până la comă);
- pancreatită care impune întreruperea tratamentului; posibilă evoluție letală;
- hepatopatii;
- stări confuzionale sau convulsive, stare de stupeoare sau letargie până la stare comatoasă pasageră (encefalopatie), asociate cu debutul tratamentului cu acid valproic, creșterea dozelor sau politerapie; simptomele scad în intensitate până la dispariție prin diminuarea dozelor sau întreruperea tratamentului;
- căderea părului, tulburări de comportament și somnolență, corelate cu doza administrată;
- trombopenie doză-dependentă, asimptomatică, care regresează la diminuarea dozelor;
- scăderea fibrinogenului și creșterea timpului de sângerare, la doze mari; acidul valproic se pare că acționează în faza a doua a procesului de agregare plachetară; foarte rar au fost raportate cazuri de anemie, leucopenie sau pancitopenie;
- reacții cutanate tip rash exantematic, sindrom Lyell, Stevens-Johnson și eritem polimorf;
- foarte rar, alterări ale funcției renale;
- creșteri în greutate, dismenoree, iregularități ale ciclului menstrual.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Supradozarea acută este caracterizată de comă, mai mult sau mai puțin profundă, cu hipotonie musculară, hiporeflexie, mioză și diminuarea ritmului respirator. Au fost semnalate cazuri de hipertensiune intracraniană, corelată cu edemul cerebral.

Tratamentul include spălături gastrice, administrarea de cărbune activ, inducerea diurezei și menținerea funcțiilor cardio-respiratorii. În cazurile grave se poate utiliza epurarea extrarenală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antiepileptice, derivați de acizi grași, acidum valproicum + săruri
Cod ATC: N03A G01

Valproatul acționează în special la nivelul sistemului nervos central, manifestându-și proprietățile anticonvulsivante asupra unei game variate de crize convulsive (antiepileptic cu spectru larg). Studiile experimentale și clinice au sugerat două tipuri de acțiuni. Prima dintre ele este direct-corelată cu nivelul plasmatic și seric al valproatului, cea de-a doua, indirectă, cu persistența metaboliților la nivel cerebral și influența lor asupra neurotransmițătorilor și efectele membranare directe ale acestora (potențarea transmisiei GABA-ergice). Crește durata somnului REM.

5.2 Proprietăți farmacinetice

- Volumul de distribuție este reprezentat de sânge și spațiul extracelular;
- Difuzează prin bariera hematoencefalică;
- Concentrații plasmatice mai mari de 200 mg/l impun reducerea dozei;

- Legarea de proteine a acidului valproic este semnificativă, doză-dependentă și prezintă fenomenul de saturație;

- Excreția se realizează în principal pe cale renală, după metabolizare prin beta-oxidare și glucuronoconjugare.

- Molecula acidului valproic este dializabilă, însă hemodializa realizează eliminarea a doar 10% din concentrația plasmatică, corespunzător fracțiunii libere;

- Nefiind inductor al sistemului metabolic CyP450, este unul din puținele antiepileptice care nu își accelerează propriul metabolism sau cel al estroprogestativelor, antivitaminelor K.

5.3 Date preclinice de siguranță

Date din literatură

Date toxicologice:

Nivelul de toxicitate acută:

- Organe țintă: sistemul nervos central, ficat, organe hematopetice

- Condiții medicale agravate de expunere: hepatopatii, encefalopatii, tulburări ale hemostaziei, afecțiuni cardiovasculare sau ale sistemului nervos central

- Date adiționale: studiile efectuate pe loturi de animale, în special șoareci albi, au evidențiat modificări morfopatologice de tip: edem pulmonar și hiperemie meningo-cerebrală, pulmonară, a miocardului, ficatului, rinichilor, splinei și a submucoasei stratului digestiv

- Doze letale:

Datele de literatura indică valori ale DL50 între 13,870 – 22,219 mg/kg corp, încadrând produsul în grupa toxicelor puternice (DL50 între 1 – 50 mg/kg corp)

- Carcinogeneză, mutageneză, afectarea fertilității:

Nu există date disponibile referitoare la studii pe termen lung de evaluare a potențialului carcinogen, mutagen sau de afectare a fertilității.

- Sarcina

Studiile efectuate pe loturi de animale au evidențiat efecte teratogene la șoarece, șobolan și iepure. Riscul aparițiilor malformațiilor după administrarea în primul trimestru al sarcinii la subiecții umani nu este superior celui caracteristic celorlalte antiepileptice, fiind detectabile în perioada antenatală (de exemplu: spina bifida). Au fost raportate cazuri de anomalii ale membrelor sau dismorfii faciale, fără a incidența clar stabilită.

-Alăptarea

Valproatul de sodiu trece în laptele matern realizând 1 – 10 % din nivelul plasmatic al mamei, fără a determina în cazul noului născut efecte evidente.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Sorbitol soluție 70%

Glicerina

Propilenglicol

p-Hidroxibenzoat de metil (E 218)

p-Hidroxibenzoat de n-propil (E 216)

Aromă de zmeură

Apă purificată

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă brună, a 100 ml sirop însoțit de o linguriță dozatoare dublă (2,5/5 ml).

Administrarea se realizează cu ajutorul linguriței dozatoare duble (2,5/5 ml).

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ARENA GROUP S.A.

Str. Ștefan Mihăileanu nr. 31,

Sector 2, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9063/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie 2016

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