

SODIUM VALPROATE ORAL SOLUTION BP VALPROATE-GH® SYRUP

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Valproate-GH Syrup

COMPOSITION :

Each ml contains:
Sodium Valproate BP 57.64 mg
Excipients q.s.
In flavoured syrup base

PHARMACEUTICAL FORM

Syrup.

THERAPEUTIC INDICATIONS:

In adults: either as single-agent therapy, or in combination with another antiepileptic treatment:

- Treatment of generalized epilepsy: clonic, tonic, tonic-clonic, absence, myoclonic and atonic seizures, and Lennox-Gastaut syndrome.
- Treatment of partial epilepsy: partial seizures with or without secondary generalization. In children: either as single-agent therapy, or in combination with another antiepileptic treatment: Treatment of generalized epilepsy: clonic, tonic, tonic-clonic, absence, myoclonic and atonic seizures, and Lennox-Gastaut syndrome.
- Treatment of partial epilepsy: partial seizures with or without secondary generalization In children.
- Prevention of recurrence of seizures after one or more febrile convulsions that meet the criteria for complicated febrile convulsions, when intermittent benzodiazepine prophylaxis has failed.

POSODOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:

Female children, female adolescents, women of childbearing potential and pregnant women Valproate-GH should be initiated and supervised by a specialist experienced in the management of epilepsy. Treatment should only be initiated if other treatments are ineffective or not tolerated and the benefit and risk should be carefully reconsidered at regular treatment reviews. Preferably Valproate-GH should be prescribed as monotherapy and at the lowest effective dose. The daily dose should be divided into at least two single doses.

Dosage Mean daily dose:

- Infants and children: 30 mg/kg
- Adolescents and adults: 20 to 30 mg/kg. The medicinal product should be prescribed only in milligrams. The bottle of syrup is supplied with an oral syringe, which is inserted into the adaptor cap. Method of administration Oral use. The syrup should only be administered using the oral syringe (white plunger) supplied in the box. The daily dose should preferably be administered during meals:
- As 2 divided doses in patients under 1 year of age.
- As 3 divided doses in patients over 1 year of age. Initiation of treatment:

- If the patient is already being treated and is taking other antiepileptics, treatment with sodium valproate should be initiated gradually, to reach the optimal dose in approximately two weeks, then the concomitant treatments reduced if necessary, on the basis of treatment efficacy.
- If the patient is not taking any other antiepileptics, the dose should preferably be increased step-wise every 2 or 3 days, in order to reach the optimal dose in approximately one week.
- If necessary, combination treatment with other antiepileptics should be instituted gradually.

CONTRAINDICATIONS:

- Hypersensitivity to valproate
- Acute hepatitis.
- Chronic hepatitis.
- Personal or family history of severe hepatitis, particularly drug-related.
- Hepatic porphyria.
- Patients with known urea cycle disorders.
- Valproate is contraindicated in patients known to have mitochondrial disorders caused by mutations in the nuclear gene encoding the mitochondrial enzyme polymerase γ (POLG), e.g. Alpers-Huttenlocher Syndrome, and in children under two years of age who are suspected of having a POLG-related disorder.
- Combination with St. John's Wort.

INTERACTION WITH OTHER MEDICINAL PRODUCTS AND OTHER FORMS OF INTERACTION:

Contraindicated combinations

- St. John's Wort Risk of reduced plasma concentrations and decreased efficacy of the anticonvulsant. Inadvisable combinations
- Lamotrigine Higher risk of serious skin reactions (toxic epidermal necrolysis). Furthermore, an increase in lamotrigine plasma concentrations may occur (decreased hepatic metabolism by sodium valproate). If coadministration proves necessary, close clinical monitoring is required.
- Penems Risk of seizures due to a rapid decrease in valproic acid plasma concentrations, which may become undetectable. Combinations requiring precautions for use
- Acetazolamide Increased hyperammonemia with increased risk of encephalopathy. Regular monitoring of clinical and laboratory parameters.
- Aztreonam Risk of seizures due to a decrease in valproic acid plasma concentrations. Clinical monitoring, plasma assays and possible dose adjustment of the anticonvulsant during treatment with the anti-infective agent and after its discontinuation.
- Carbamazepine Increased plasma concentrations of the active metabolite of carbamazepine with signs of overdose. In addition, reduced valproic acid plasma concentrations due to its increased hepatic metabolism by carbamazepine. Clinical monitoring, plasma assays and dose adjustment of both anticonvulsants.
- Felbamate Increased serum valproic acid concentrations with a risk of overdose. Clinical monitoring and monitoring of laboratory parameters and possible valproate dose adjustment during treatment with felbamate and after its discontinuation.

PREGNANCY AND LACTATION:

Pregnancy Valproate-GH should not be used in female children, in female adolescents, in women of childbearing potential and in pregnant women unless other treatments are ineffective or not tolerated.

EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES:

The attention of patients, particularly those who drive or use machines, must be drawn to the risk of drowsiness, especially in patients receiving multiple-agent anticonvulsant therapy or concomitant administration with other medicinal products that may increase drowsiness.

UNDESIRABLE EFFECTS:

- Classification of expected incidence rates: Very common ($\geq 10\%$); Common ($\geq 1\% - < 10\%$); Uncommon ($\geq 0.1\% - < 1\%$); Rare ($\geq 0.01\% - < 0.1\%$); Very rare ($< 0.01\%$); Not known (cannot be estimated from the available data). Congenital, familial and genetic disorders
- Congenital malformations and neuro-developmental disorders. Blood and lymphatic system disorders
 - Common: anemia; thrombocytopenia. Cases of dose-dependent thrombocytopenia have been reported, generally discovered systematically and without any clinical repercussions. In patients with asymptomatic thrombocytopenia, if possible, given the platelet level and control of the disease, simply reducing the dose of this medicinal product usually leads to resolution of thrombocytopenia.
 - Uncommon: leukopenia, pancytopenia
 - Rare: bone marrow aplasia or pure red cell aplasia, agranulocytosis, macrocytic anemia, macrocytosis. Investigations
 - Common: weight gain*,
 - Rare: decrease in at least one coagulation factor; abnormal coagulation test results (such as increased prothrombin time, increased activated partial thromboplastin time, increased thrombin time, increased INR), vitamin B8 (biotin) deficiency/biotinidase deficiency. *as weight gain is a risk factor for polycystic ovary syndrome, patient weight must be carefully monitored. Nervous system disorders
 - Very common: tremor. Common: extrapyramidal disorders, stupor*, sedation, seizures*, memory disorders, headache, nystagmus, nausea or dizziness.
 - Uncommon: coma*, encephalopathy*, lethargy*, reversible Parkinsonian syndrome, ataxia, paresthesia, exacerbation of seizures.
 - Rare: cognitive disturbances of insidious and progressive onset (which may progress as far as complete dementia) and which are reversible a few weeks to a few months following treatment withdrawal. *Cases of stupor or lethargy, sometimes leading to transient coma (encephalopathy) have been observed with valproate, regressing on treatment discontinuation or dose reduction. These states most often occur during multiple-agent therapy (particularly with phenobarbital or topiramate) or following a sudden increase in valproate doses. Ear and labyrinth disorders
 - Common: hearing loss. Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

OVERDOSE:

The clinical signs of massive acute poisoning usually include a calm coma, which may be more or less deep, with muscle hypotonia, hyporexia, miosis, reduced respiratory autonomy and metabolic acidosis, hypotension and collapse/cardiovascular shock. A few cases of intracranial hypertension related to cerebral edema have been described. Patient management in a hospital setting includes: gastric lavage if indicated, maintenance of effective diuresis, cardiorespiratory monitoring. In very serious cases, extra-renal purification may be performed if necessary. The prognosis for such poisoning is generally favorable. However, a few deaths have been reported. In the event of overdose, the sodium content in formulations containing valproate can lead to hypernatremia.

PHARMACODYNAMIC PROPERTIES:

Pharmacotherapeutic group: ANTIPILEPTICS, ATC code: N03AG01.

Valproate is pharmacologically active primarily on the central nervous system. The drug has an anticonvulsant effect on a very wide range of seizures in animals and epilepsy in humans. Experimental and clinical studies on valproate suggest two types of anticonvulsant effect. The first is a direct pharmacological effect related to valproate concentrations in the plasma and the brain. The second appears to be indirect and is probably related to the metabolites of valproate, which remain in the brain, or to changes in neurotransmitters or direct membrane effects. The most widely accepted hypothesis is that of gamma-aminobutyric acid (GABA) levels, which increase following valproate administration. Valproate reduces the duration of intermediate stages of sleep, with a concomitant increase in slow sleep.

PHARMACOKINETIC PROPERTIES:

The various pharmacokinetic studies conducted on valproate have shown that:

- The bioavailability in the blood following oral administration is close to 100%.
- The volume of distribution is mainly limited to the blood and to the rapid-exchange extracellular fluids. Valproate circulates in the CSF and in the brain.
- The half-life is 15 to 17 hours.
- Therapeutic efficacy usually requires a minimum serum concentration of 40 to 50 mg/l, with a wide range from 40 to 100 mg/l. If higher plasma levels prove necessary, the expected benefits must be weighed against the risk of occurrence of adverse effects, particularly dose-dependent effects. However, levels remaining above 150 mg/l require a dose reduction.
- The steady-state plasma concentration is reached in 3 to 4 days.
- Valproate is highly protein-bound. Protein binding is dose-dependent and saturable.
- Valproate is excreted mainly in the urine, following metabolism by glucuronide conjugation and beta-oxidation.
- Valproate can be dialyzed, but hemodialysis only affects the free fraction of total valproate (approximately 10%). Valproate does not induce enzymes involved in the metabolic system of cytochrome P 450 in contrast with most other antiepileptics, it does not accelerate its own degradation or that of other substances, such as estrogen-progestogens and oral anticoagulants.

STORAGE:

Store below 30°C.

Keep out of reach of children.

Do not refrigerate or freeze.

LAST REVISION DATE: 01/2022

GENERIC HEALTHCARE PVT. LTD.
29A, Shivaji Nagar, Pune-411005.
INDIA
export@gphl.co
® Trade mark

16/0454

SODIUM VALPROATE ORAL SOLUTION BP VALPROATE-GH® SYRUP

NOM DU MÉDICAMENT

Valproate-GH Syrop

COMPOSITION :

Chaque ml contient:
Valproate de sodium BP 57.64 mg
Excipients q.s.
À base de sirop aromatisé

FORME PHARMACEUTIQUE

Sirop.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :

Chez l'adulte: en monothérapie ou en association avec un autre traitement antiepileptique:

- Traitement de l'épilepsie généralisée: crises tonico - cloniques, crises d'absences, crises myocloniques et atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut.
- Traitement de l'épilepsie partielle: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. Chez les enfants: en monothérapie ou en association avec un autre traitement antiepileptique
- Traitement de l'épilepsie généralisée: crises tonico - cloniques, crises d'absences, crises myocloniques et atoniques, et syndrome de Lennox-Gastaut.
- Traitement de l'épilepsie partielle: crises partielles avec ou sans généralisation secondaire. Chez les enfants:
- Prévention de la récurrence des crises convulsives après une ou plusieurs convulsions fébriles répondant aux critères des convulsions fébriles compliquées, en cas d'échec de la prophylaxie intermittente aux benzodiazépines.

POSODOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :

Enfants de sexe féminin, adolescentes, femmes en âge de procréer et femmes enceintes :le traitement avec Valproate-GH doit être initié et supervisé par un spécialiste expérimenté dans le traitement de l'épilepsie. Le traitement ne doit être initié que si d'autres traitements sont inefficaces ou non tolérés et les avantages et les risques doivent être soigneusement reconsidérés lors d'examens réguliers au cours du traitement. De préférence Valproate-GH doit être prescrit en monothérapie et à la dose efficace la plus faible. La dose quotidienne doit être divisée en au moins deux doses uniques.

Posologie journalière moyenne:

- Nourrissons et enfants: 30 mg/kg
- Adolescents et adultes: 20 à 30 mg/kg. Le médicament doit être prescrit uniquement en milligrammes. Une seringue qui est insérée dans le capuchon de l'adaptateur pour administration orale est fournie avec le flacon de sirop. Mode d'administration : Voie orale. Le sirop ne doit être administré qu'à l'aide de la seringue pour administration orale (piston blanc) fournie dans la boîte. La dose quotidienne doit être administrée de préférence pendant les repas:

- Sous forme de 2 doses fractionnées chez les patients de moins de 1 an,
- Sous forme de 3 doses fractionnées chez les patients âgés de plus de 1 an. Début du traitement
- Si le patient est déjà traité et prend d'autres antiepileptiques, le traitement par le valproate de sodium doit être initié progressivement, pour atteindre la dose optimale dans un délai d'environ deux semaines, puis les traitements concomitants réduits si nécessaire, sur la base de l'efficacité du traitement.
- Si le patient ne prend aucun autre antiepileptique, la dose doit être augmentée de manière progressive tous les 2 ou 3 jours, afin d'atteindre la dose optimale dans un délai d'environ une semaine.
- Si nécessaire, un traitement en association avec d'autres antiepileptiques doit être instauré progressivement.

CONTRE - INDICATIONS :

- Hypersensibilité au valproate
- Hépatite aiguë.
- Hépatite chronique.
- Antécédents personnels ou familiaux d'hépatite sévère, en particulier liés à la drogue.
- Porphyrie hépatique.
- Patients présentant des troubles connus du cycle de l'urée.
- Le valproate est contre-indiqué chez les patients présentant des troubles mitochondriaux dus à des mutations du gène nucléaire codant de l'enzyme polymérase mitochondriale (POLG), par exemple, le syndrome de Alpers-Huttenlocher, et chez les enfants de moins de deux ans suspectés d'avoir un trouble lié au syndrome POLG.
- Combinaison avec le millepertuis.

INTERACTION AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTION :

Combinaisons contre-indiquées

- Millepertuis Risque de réduction des concentrations plasmatiques et de perte d'efficacité de l'anticonvulsivant. Combinaisons non recommandables
- Lamotrigine : Risque accru de réactions cutanées graves (nécrolyse épidermique toxique). De plus, une augmentation des concentrations plasmatiques de lamotrigine peut survenir (diminution du métabolisme hépatique dû au valproate de sodium). Si l'administration concomitante s'avère nécessaire, une surveillance clinique étroite est requise.
- Penems : Risque de convulsions dû à une diminution rapide des concentrations plasmatiques d'acide valproïque, qui peuvent devenir indétectables. Combinaisons nécessitant des précautions d'emploi
- Acétazolamide : Augmentation de l' hyperammonémie avec un risque accru d'encéphalopathie. Surveillance régulière des paramètres cliniques et de laboratoire.
- Aztréonam : Risque de convulsions dû à une diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et ajustement possible de la posologie de l'anticonvulsivant pendant le traitement par l'agent anti-infectieux et après son arrêt.
- Carbamazépine : Augmentation des concentrations plasmatiques du métabolite actif de la carbamazépine avec des signes de surdosage. En outre, réduction des concentrations plasmatiques d'acide valproïque en raison de l'accroissement de son métabolisme hépatique par la carbamazépine. Surveillance clinique, dosages plasmatiques et ajustement de la posologie des deux anticonvulsivants.
- Felbamate : Augmentation des concentrations sériques d'acide valproïque avec risque de surdosage. Surveillance clinique et surveillance des paramètres de laboratoire et ajustement possible de la posologie du valproate au cours du traitement par le felbamate et après son arrêt.

GROSSESSE ET ALLAITEMENT:

Grossesse : Valproate-GH ne doit pas être utilisé chez les enfants de sexe féminin, les adolescentes, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes, à moins que d'autres traitements ne soient inefficaces ou non tolérés.

EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE ET À UTILISER DES MACHINES:

L'attention des patients, en particulier ceux qui conduisent ou utilisent des machines, doit être attirée sur le risque de somnolence, en particulier chez les patients recevant un traitement anticonvulsivant avec plusieurs agents ou une administration concomitante avec d'autres médicaments pouvant augmenter la somnolence.

EFFETS INDÉSIRABLES:

- Classification des taux d'incidence attendus: très fréquents ($\geq 10\%$); fréquents ($\geq 1\% - < 10\%$); Peu fréquents ($\geq 0.1\% - < 1\%$); Rares ($\geq 0.01\% - < 0.1\%$); Très rares ($< 0.01\%$); Non connus (ne peuvent être estimés à partir des données disponibles). Troubles congénitaux, familiaux et génétiques
- Malformations congénitales et troubles neuro-développementaux. Troubles du sang et du système lymphatique
 - Fréquents: anémie ; thrombocytopénie. Des cas de thrombocytopénie dépendants de la dose ont été rapportés, généralement découverts systématiquement et sans répercussion clinique. Chez les patients présentant une thrombocytopénie asymptomatique, si possible, compte tenu du nombre de plaquettes et de la lutte contre la maladie, une simple réduction de la dose de ce médicament entraîne généralement une résolution de la thrombocytopénie.
 - Peu fréquents: leucopénie, pancytopenie
 - Rares: aplasie médullaire ou aplasie érythrocytaire pure, agranulocytose, anémie macrocytaire, macrocytose. Enquêtes
 - Fréquents: gain de poids*,
 - Rares: diminution d'au moins un facteur de coagulation, résultats des tests de coagulation anormaux (tels que l'augmentation du temps de prothrombine, augmentation du temps moyen de céphaline activée, augmentation du temps de thrombine, l'augmentation de l'INR). Rarecien vitamine B8 (biotine)/biotinidase.* La prise de poids étant un facteur de risque du syndrome des ovaires polykystiques, le poids de la patiente doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Troubles du système nerveux
 - Très fréquents: tremblements.
 - Fréquents: troubles extrapyramidaux, torpeur*, sédation, convulsions*, troubles de la mémoire, maux de tête, nystagmus, nausée ou vertiges.
 - Peu fréquents: coma*, encéphalopathie*, léthargie*, syndrome de Parkinson réversible, ataxie, paresthésie, exacerbation des crises.
 - Rares: troubles cognitifs d'apparition insidieuse et progressive (pouvant aller jusqu'à la démence complète) et qui sont réversibles quelques semaines à quelques mois après l'arrêt du traitement.* Des cas de torpeur ou de léthargie, conduisant parfois à un coma transitoire (encéphalopathie) ont été observés avec le valproate, régressant à l'arrêt du traitement ou à la réduction de la dose. Ces états surviennent le plus souvent pendant le traitement par plusieurs agents (en particulier avec le phénobarbital ou le topiramate) ou après une augmentation soudaine des doses de valproate. Troubles de l'oreille et du labyrinthe
 - Fréquents: perte auditive. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

SURDOSAGE :

Les signes cliniques d'une intoxication aiguë massive sont généralement un coma calme, plus ou moins profond, avec hypotonie musculaire, hyporexie, myosis, autonomie respiratoire réduite, acidose métabolique, hypotension et collapsus/choc cardiovasculaire. Quelques cas d'hypertension intracrânienne liée à un œdème cérébral ont été décrits. La prise en charge des patients en milieu hospitalier comprend: un lavage gastrique, le cas échéant, le maintien d'une diurèse efficace, une surveillance cardiorespiratoire. Dans les cas très graves, une purification extra-rénale peut être effectuée si nécessaire. Le pronostic de cet empoisonnement est généralement favorable. Cependant,

quelques décès ont été signalés. En cas de surdosage, la teneur en sodium des préparations contenant du valproate peut entraîner une hypernatrémie.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES:

Classe pharmacothérapeutique : ANTIÉPILEPTIQUES, code ATC: N03AG01. Le valproate est pharmacologiquement actif principalement sur le système nerveux central. L'utilisation de ce médicament a un effet anticonvulsivant sur un très large éventail de crises d'épilepsie chez les animaux et chez les humains. Des études expérimentales et cliniques sur le valproate suggèrent deux types d'effet anticonvulsivant. Le premier est un effet pharmacologique direct lié à des concentrations de valproate dans le plasma et le cerveau. Le second semble être indirect et probablement lié aux métabolites du valproate, qui restent dans le cerveau, ou à des modifications des neurotransmetteurs ou à des effets directs sur la membrane. L'hypothèse la plus largement acceptée est celle des taux d'acide gamma-aminobutyrique (GABA), qui augmentent après l'administration de valproate. Le valproate réduit la durée des phases intermédiaires du sommeil, avec une augmentation concomitante du sommeil lent.

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES:

Les différentes études pharmacocinétiques menées sur le valproate ont montré que:

- La biodisponibilité dans le sang après administration orale est proche de 100%.
- Le volume de distribution est principalement limité au sang et aux fluides extracellulaires à échange rapide. Le valproate circule dans le LCR et dans le cerveau.
- La demi-vie est de 15 à 17 heures.
- L'efficacité thérapeutique nécessite généralement une concentration sérique minimale de 40 à 50 mg/l, avec un large intervalle de 40 à 100 mg/l. Si des concentrations plasmatiques plus élevées s'avèrent nécessaires, les bénéfices escomptés doivent être mis en balance avec le risque d'apparition d'effets indésirables, en particulier d'effets liés à la dose. Toutefois, les niveaux supérieurs à 150 mg/l nécessitent une réduction de la dose.
- La concentration plasmatique à l'état d'équilibre est atteinte au bout de 3 à 4 jours.
- Le valproate est fortement lié aux protéines. La liaison aux protéines est dépendante de la dose et saturable.
- Le valproate est principalement excrété dans les urines, après métabolisation par glucuroconjugaison et bêta-oxydation.
- Le valproate peut être dialysé, mais l'hémodialyse ne concerne que la fraction libre de valproate sanguin (environ 10 %). Le valproate ne provoque pas l'implication d'enzymes dans le système métabolique du cytochrome P 450 en contraste avec laplurap des autres antiepileptiques, il n'accélère pas sa propre dégradation ou celle d'autres substances, telles que les oestrogènes et les progestatifs, et les anti-coagulants oraux.

CONSERVATION:

Conserver à moins de 30°C.

Tenir hors de portée des enfants

Ne pas conserver au réfrigérateur ou au congélateur.

DERNIERE DATE DE RÉVISION: 01/2022

GENERIC HEALTHCARE PVT. LTD.
29A, Shivaji Nagar, Pune-411005.
INDIA
export@gphl.co
® Marque déposée

16/0454