

Sažetak opisa svojstava lijeka

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Dipleksil 250 mg želučanootporne tablete

Dipleksil 500 mg želučanootporne tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Djelatna tvar: heminatrijev valproat

Svaka želučanootporna tableta od 250 mg sadrži 269,1 mg heminatrijevog valproata što odgovara 250 mg valproatne kiseline.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Boja Sunset yellow (E110) – 0,2 mg

Natrij: 18,5 mg po tableti

Svaka želučanootporna tableta od 500 mg sadrži 538,2 mg heminatrijevog valproata, što odgovara 500 mg valproatne kiseline.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom:

Karmoizin (E122) – 0,104 mg

Ponceau 4R (E124) - 0,091 mg

Natrij: 37,0 mg po tableti

Za cjelovit popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna tableta.

Dipleksil 250 mg želučanootporne tablete:

Duguljasta tableta boje breskve bez natpisa (približne dimenzije: dužina 14,5 mm, širina 8 mm i debljina 5,5 mm).

Dipleksil 500 mg želučanootporne tablete:

Ružičasta duguljasta tableta bez natpisa (približne dimenzije: dužina 19 mm, širina 10 mm i debljina 6,3 mm).

4. KLINIČKI PODACI

4.1.1 Terapijske indikacije

Liječenje maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju, kada je liječenje litijem kontraindicirano ili ga bolesnici ne podnose. Nakon manične epizode, nastavak liječenja može se razmotriti u onih bolesnika koji su imali adekvatan terapijski odgovor na heminatrijev valproat u liječenju akutne manije.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje:

Kod bolesnika koji su prethodno primali valproatnu kiselinu terapiju treba započeti s istom dnevnom dozom i režimom. Nakon stabilizacije bolesnika s novim lijekom, može se uspostaviti dnevna shema od 2 do 3 doze.

Učestalost nuspojava (uglavnom povišene razine jetrenih enzima) može biti povezana s dozom. Korist od učinkovitije kontrole napadaja s višim dozama lijeka treba procijeniti u smislu potencijalno veće incidencije nuspojava.

Progresivno povećanje doze lijeka može utjecati na koncentracije fenitoina u krvi (vidjeti dio 4.4).

Za bolesnike koji imaju problema s gastrointestinalnom iritacijom, preporučuje se primjena lijeka tijekom obroka te postupno povećavanje doze od niske početne doze.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju

Odrasli:

Dnevnu dozu treba odrediti i kontrolirati liječnik s iskustvom, za svakog bolesnika ponaosob.

Početna preporučena dnevna doza je 750 mg. U kliničkim ispitivanjima, početna doza od 20 mg heminatrijevog valproata/kg tjelesne težine također je pokazala prihvatljiv sigurnosni profil. Dozu treba povećavati što je brže moguće kako bi se postigla najniža terapijska doza koja daje željeni klinički učinak. Dnevnu dozu treba prilagoditi kliničkom odgovoru kako bi se odredila najniža učinkovita doza za pojedinog bolesnika.

Prosječna dnevna doza obično se kreće u rasponu od 1000 mg do 2000 mg heminatrijevog valproata. Bolesnike koji primaju dnevne doze veće od 45 mg/kg tjelesne težine treba pažljivo nadzirati.

Nastavak liječenja maničnih epizoda bipolarne bolesti treba individualno prilagoditi, uz primjenu najmanje učinkovite doze.

Pedijatrijska populacija

Nije dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Dipleksil u liječenju maničnih epizoda kod bipolarnog poremećaja u djece mlađe od 18 godina.

Djevojčice i žene u reproduktivnoj dobi

Liječenje valproatom mora započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u liječenju bipolarnog poremećaja. Valproat se ne smije koristiti u djevojčica i žena reproduktivne dobi osim ako druge terapije nisu djelotvorne ili ako ih bolesnica ne podnosi.

Valproat se mora propisivati i izdavati sukladno **Programu prevencije trudnoće** (dijelovi 4.3 i 4.4).

Poželjno je da se valproat propisuje kao monoterapija i u najnižoj učinkovitoj dozi, po mogućnosti u formulaciji s produljenim oslobađanjem. Dnevnu dozu treba podijeliti u najmanje dvije pojedinačne doze (vidjeti dio 4.6).

Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom može biti potrebno smanjiti dozu, ili povećati dozu u bolesnika na hemodijalizi. Valproat se može dijalizirati (vidjeti dio 4.9). Doziranje treba prilagoditi u skladu s kliničkim praćenjem bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Način primjene:

Tablete za primjenu kroz usta.

Tablete treba progutati cijele s vodom. Tablete se ne smiju drobiti ni žvakati.

4.3 Kontraindikacije

Dipleksil je kontraindiciran u slijedećim situacijama:

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolest jetre (akutna ili kronična) ili značajne disfunkcije jetre.
- Bolesnici za koje je poznato da imaju mitohondrijske poremećaje uzrokovane mutacijama nuklearnog gena koji kodira mitohondrijski enzim polimerazu γ (POLG), poput Alpers-Huttenlocherova sindroma te u djece mlađe od dvije godine za koje se sumnja da boluju od poremećaja povezanog s POLG-om (vidjeti dio 4.4).
- u trudnoći (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6).
- u žena reproduktivne dobi, osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.4. i 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Krvne pretrage

S obzirom na prethodno opisane slučajeve trombocitopenije, inhibicije sekundarne faze agregacije trombocita i abnormalnih parametara koagulacije, prije početka liječenja i u periodičkim intervalima preporučuju se laboratorijske pretrage parametara koagulacije i broja trombocita, osobito ako se pacijent mora podvrgnuti kirurškom zahvatu.

U slučaju pojave modrica, krvarenja ili drugih promjena u hemostazi/koagulaciji, potrebno je smanjiti dozu ili prekinuti liječenje.

Hiperamonijemija

Zabilježena je hiperamonijemija s ili bez letargije ili kome, koja se može javiti i u odsutnosti abnormalnih testova jetrene funkcije. Ako dođe do klinički značajnog razvoja, primjenu lijeka treba prekinuti.

Budući da valproat može reagirati s istodobno primijenjenim antiepilepticima, potrebno je redovito provoditi određivanje koncentracije drugih lijekova u plazmi, osobito tijekom ranog tijeka terapije (vidjeti dio 4.5).

Valproat se djelomično eliminira urinom, kao keto metabolit, što može dovesti do lažno pozitivnih rezultata u analizi urina za određivanje ketonskih tijela.

Postoje izvješća o promijenjenim testovima funkcije štitnjače povezanim s primjenom valproata, iako je njihov klinički značaj nepoznat.

Teško oštećenje funkcije jetre

U bolesnika koji su primali valproatnu kiselinu javilo se zatajenje jetre sa smrtnim ishodom.

U većini slučajeva takva zatajenja jetre pojavljuju se tijekom prvih 6 mjeseci liječenja. Ozbiljnoj ili fatalnoj hepatotoksičnosti mogu prethoditi nespecifični simptomi kao što su astenija, malaksalost, letargija, edem lica, anoreksija i povraćanje. Bolesnike treba pažljivo pratiti kako bi se otkrili ovi simptomi. Stoga se preporučuje pretrage za procjenu jetrene funkcije prije terapije i u čestim intervalima tijekom terapije, a osobito tijekom prvih šest mjeseci. Dodatno, preporučuje se pažljiva procjena povijesti bolesti kao i klinički pregled.

Poseban rizik mogu imati bolesnici koji uzimaju nekoliko antikonvulziva, djeca, bolesnici s urođenim metaboličkim poremećajima, bolesnici s teškim napadajima praćenim mentalnom retardacijom te bolesnici s organskim bolestima mozga.

Iskustvo je pokazalo da su pacijenti s najvećim rizikom od fatalne hepatotoksičnosti mala djeca mlađa od 2 godine, osobito ona s prethodno navedenim stanjima. Ovim se bolesnicima treba propisati heminatrijev valproat kao monoterapija te se savjetuje kliničko praćenje. Odnos koristi i rizika treba pažljivo razmotriti. Učestalost hepatotoksičnosti značajno je smanjena i progresivno opada s godinama bolesnika.

U slučaju sumnje na ili dokazane disfunkcije jetre, primjenu lijeka odmah treba prekinuti. U nekim slučajevima, disfunkcija jetre je napredovala unatoč prekidu terapije.

Program prevencije trudnoće

Valproat ima visok teratogeni potencijal i djeca koja su in utero bila izložena valproatu imaju visok rizik od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja (vidjeti dio 4.6).

Dipleksil je kontraindiciran u sljedećim situacijama:

- u trudnoći (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).
- u žena reproduktivne dobi, osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.6).

Uvjeti programa prevencije trudnoće:

Liječnik koji propisuje lijek mora:

- procijeniti pojedinačne okolnosti svakog slučaja i uključiti bolesnicu u raspravu kako bi se osiguralo njezino sudjelovanje, raspraviti o terapijskim mogućnostima i osigurati da razumije rizike i mjere potrebne za minimizacije rizika.
- procijeniti potencijal za nastanak trudnoće u svih bolesnica.
- osigurati da je bolesnica razumjela i prepoznala važnost rizika od urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja, uključujući i opseg tih rizika u djece izložene valproatu *in utero*.

- osigurati da bolesnica razumije potrebu provođenja testova na trudnoću prije početka liječenja i tijekom liječenja, po potrebi.
- osigurati da bolesnica dobije savjet vezan uz korištenje kontracepcije te da je sposobna pridržavati se zahtjeva za primjenu učinkovite kontracepcije (za dodatne detalje, molimo pogledajte dio o kontracepciji u nastavku ovog uokvirenog upozorenja), bez prekida tijekom cijelog trajanja liječenja valproatom.
- osigurati da bolesnica razumije potrebu za redovitom (barem jednom godišnje) procjenom liječenja od strane specijalista s iskustvom u liječenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja.
- osigurati da bolesnica razumije da je potrebno obratiti se svom liječniku što prije ako planira trudnoću kako bi se osiguralo pravodobno razmatranje i prelazak na liječenje drugom odgovarajućom terapijom prije začeća te prije nego što se prekine kontracepcija
- osigurati da bolesnica razumije da je u slučaju trudnoće potrebno odmah se obratiti svom liječniku.
- osigurati da bolesnica dobije vodič za bolesnike
- osigurati da je bolesnica potvrdila razumijevanje opasnosti i potrebnih mjera predostrožnosti povezanih s primjenom valproata (Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom).

Ovi se uvjeti također odnose na žene koje trenutno nisu seksualno aktivne, osim ako liječnik smatra da postoje iznimni razlozi koji upućuju na to da nema rizika od trudnoće.

Djevojčice

- Liječnik koji propisuje lijek mora osigurati da roditelji/staratelji djevojčica razumiju potrebu da se obrate liječniku specijalistu nakon što djevojčica koja se liječi valproatom dobije prvu menstruaciju.
- Liječnik koji propisuje lijek mora osigurati da roditelji/staratelji djevojčica nakon prve menstruaciju dobiju sveobuhvatne informacije o rizicima urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja, uključujući i opseg tih rizika, u djece izložene valproatu *in utero*.
- U bolesnica nakon prve menstruacije, specijalist koji propisuje lijek mora jednom godišnje ponovno ocijeniti potrebu liječenja valproatom i razmotriti druge mogućnosti liječenja. Ako je liječenje valproatom jedino odgovarajuće, potrebno je razgovarati o potrebi korištenja učinkovite kontracepcije i o svim drugim uvjetima programa prevencije trudnoće. Liječnik specijalist mora poduzeti sve što je moguće kako bi djevojčice prebacio na drugo odgovarajuće liječenje prije odrasle dobi.

Test na trudnoću

Prije započinjanja liječenja valproatom mora se isključiti trudnoća. U žena reproduktivne dobi ne smije se započeti liječenje valproatom bez negativnog nalaza testa na trudnoću (test na trudnoću na uzorku plazme), koji je potvrdio liječnik, a kako bi se izbjegla neželjena primjena u trudnoći.

Kontracepcija

Žene reproduktivne dobi kojima je propisan valproat moraju koristiti učinkovitu kontracepciju bez prekida tijekom cijelog vremena liječenja valproatom. Bolesnicama se moraju osigurati sveobuhvatne informacije o prevenciji trudnoće te ih treba uputiti da zatraže savjet o kontracepciji ako ne koriste učinkovitu kontracepciju. Treba koristiti barem jednu učinkovitu

metodu kontracepcije (po mogućnosti oblik kontracepcije neovisan o korisniku kao što je intrauterini uložak ili implantat) ili dva komplementarna oblika kontracepcije uključujući barijernu metodu. Prilikom odabira metode kontracepcije potrebno je procijeniti pojedinačne okolnosti svakog slučaja te uključiti bolesnicu u raspravu kako bi se osiguralo njezino sudjelovanje i pridržavanje odabranih mjera. Čak i ako bolesnica ima amenoreju mora slijediti sve savjete o učinkovitoj kontracepciji.

Godišnje procjene liječenja od strane specijalista

Liječnik specijalist mora barem jednom godišnje procijeniti je li liječenje valproatom najbolji izbor za bolesnicu. Specijalist treba raspraviti sadržaj Godišnjeg obrasca potvrde o upoznatosti s rizikom na početku liječenja i kod svake godišnje procjene te osigurati da bolesnica razumije njegov sadržaj.

Planiranje trudnoće

Za indikaciju bipolarni poremećaj ako žena planira trudnoću mora se savjetovati sa specijalistom za liječenje bipolarnog poremećaja, a liječenje valproatom mora se prekinuti te ako je potrebno zamijeniti s drugim odgovarajućim liječenjem prije začeća i prije prekida kontracepcije.

U slučaju trudnoće

Ako žena koja koristi valproat zatrudni mora se odmah uputiti liječniku specijalistu zbog ponovne procjene liječenja valproatom te razmatranja drugih odgovarajućih mogućnosti liječenja. Bolesnice koje su izložene valproatu u trudnoći i njihovi partneri moraju se uputiti specijalisti s iskustvom u teratogenim poremećajima za procjenu i savjetovanje vezano uz izloženost u trudnoći (vidjeti dio 4.6).

Ljekarnik mora osigurati:

- da se kartica za bolesnice osigura uz svako izdavanje lijeka te da bolesnica razumije njezin sadržaj
- da savjetuju bolesnice da ne prekidaju liječenje valproatom te da se odmah obrate liječniku specijalistu u slučaju sumnje na trudnoću ili planiranja trudnoće

Edukacijski materijali

Kako bi se pomoglo zdravstvenim radnicima i bolesnicama u izbjegavanju izloženosti valproatu tijekom trudnoće, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurao je edukacijske materijale kako bi dodatno naglasio upozorenja i pružio smjernice vezano uz primjenu valproata u žena reproduktivne dobi te pojedinosti programa prevencije trudnoće. Vodič za bolesnice i kartica za bolesnice trebaju biti osigurani svim ženama reproduktivne dobi koje se liječe valproatom.

Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti s rizikom treba koristiti na početku liječenja i tijekom svake godišnje procjene liječenja valproatom od strane liječnika specijalista.

Suicidalne ideje i ponašanje

Prijavljeni su slučajevi suicidalnih ideja i ponašanja u bolesnika liječenih antiepilepticima za nekoliko indikacija. Meta-analiza rezultata randomiziranih, placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja upotrebe antiepileptika također je pokazala malo povećanje rizika od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam tog učinka nije poznat te dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za valproat.

S obzirom na navedeno, bolesnike treba nadzirati zbog znakova suicidalnih ideja i ponašanja te treba razmotriti odgovarajuće liječenje. Bolesnicima (i starateljima) treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć u slučaju pojave znakova suicidalnih ideja i ponašanja.

Karbapenemi

Istodobna upotreba valproatne kiseline/natrijevog valproata i karbapenema se ne preporuča (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici s poznatom mitohondrijskom bolesti ili sumnjom na mitohondrijsku bolest

Valproat može potaknuti ili pogoršati kliničke znakove podležće mitohondrijske bolesti uzrokovane mutacijama mitohondrijske DNK kao i nuklearnog gena koji kodira za POLG. Posebice, prijavljene su više stope akutnog zatajenja jetre induciranog valproatom i smrti povezane s jetrom u bolesnika s nasljednim neurometaboličkim sindromima uzrokovanim mutacijama u genu za mitohondrijski enzim polimerazu γ (POLG), poput Alpers-Huttenlocherova sindroma.

Na poremećaje povezane s POLG-om treba posumnjati u bolesnika s obiteljskom anamnezom ili sugestivnim simptomima poremećaja povezanog s POLG-om, koji obuhvaćaju, ali nisu ograničeni na neobjašnjenu encefalopatiju, refraktornu epilepsiju (fokalnu, miokloničnu), kliničku sliku epileptičkog statusa, zaostajanje u razvoju, psihomotoričku regresiju, aksonalnu sensorimotornu neuropatiju, miopatiju, cerebelarnu ataksiju, oftalmoplegiju ili kompliciranu migrenu s okcipitalnom aurom. Testiranje mutacije POLG-a treba provesti u skladu s aktualnom kliničkom praksom za dijagnostičku evaluaciju takvih poremećaja (vidjeti dio 4.3).

Dipleksil 250 mg želučanootporne tablete sadrže boju Sunset yellow (E110), a Dipleksil 500 mg želučanootporne tablete sadrže boje Carmoisine (E122) i Ponceau 4R (E124) koje mogu izazvati alergijske reakcije.

Natrij

Dipleksil 500 mg želučanootporne tablete: ovaj lijek sadrži 37,0 mg natrija po tableti, što odgovara 1,85 % maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Valproat može pojačati depresivno djelovanje alkohola na CNS.

Istodobna primjena valproata s drugim lijekovima koji se u velikoj mjeri vežu za proteine plazme (npr. acetilsalicilna kiselina, karbamazepin, dikumarol i fenitoin) može dovesti do promjene koncentracije lijeka u serumu. Postoje dokazi da valproat može uzrokovati povećanje koncentracije fenobarbitala u serumu oštećenjem nerenalnog klirensa. Ovaj fenomen može rezultirati ozbiljnom depresijom središnjeg živčanog sustava. Također je zabilježeno da kombinacija valproata i fenobarbitala uzrokuje depresiju središnjeg živčanog sustava, ali bez značajnog povećanja koncentracije barbiturata ili valproata u serumu.

Sve bolesnike koji istodobno primaju terapiju barbituratima treba pomno pratiti zbog neurološke toksičnosti, smanjujući dozu barbiturata prema potrebi. Primidon se metabolizira u barbiturat i stoga također može biti uključen u sličnu ili identičnu interakciju.

Zabilježene su promjene koncentracije fenitoina u serumu pri istodobnoj primjeni. Međutim, također su zabilježena povećanje i snižavanje koncentracije fenitoina s daljnjim povećanjem. Dodatno, primijećeno je smanjenje ukupnog serumskog fenitoina s povećanjem koncentracije slobodnog fenitoina u odnosu na koncentraciju vezanog na proteine. Dozu fenitoina treba prilagoditi ovisno o kliničkoj situaciji.

Istodobna primjena valproata i klonazepama može izazvati apsans napadaje.

Postoje neuvjerljivi dokazi o učinku valproata na koncentraciju etosuksimida u serumu. Bolesnike koji primaju valproat i etosuksimid, istodobno s drugim antikonvulzivima, treba pažljivo nadzirati zbog promjena u serumskim koncentracijama oba lijeka.

Preporučuje se oprez kada se valproat primjenjuje istodobno s lijekovima koji utječu na koagulaciju (npr. acetilsalicilna kiselina i varfarin). (Vidjeti dio 4.8).

U nekim je slučajevima utvrđena povezanost između primjene određenih antiepileptika (heminatrijev valproat također ima antiepileptičko djelovanje) i neučinkovitosti oralnih kontraceptiva. Jedno od objašnjenja ove interakcije temelji se na činjenici da je većina antiepileptika induktor enzima te stoga smanjuju koncentraciju steroidnih hormona u plazmi, što posljedično rezultira neučinkovitom inhibicijom ovulacije. Valproat nije induktor enzima i stoga ne uzrokuje smanjenje koncentracije steroidnih hormona. Usporedne kliničke studije pokazale su da je valproat jedini antiepileptik koji ne utječe na učinkovitost oralnih kontraceptiva.

Prijavljena su sniženja razine valproata u krvi kod istodobne primjene s karbapenemima, što je rezultiralo smanjenjem razine valproata od 60-100% unutar dva dana. Zbog brzog početka i opsega smanjenja, istodobna primjena karbapenema u bolesnika stabiliziranih na valproatnoj kiselini ne smatra se podnošljivom i stoga je treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Liječenje bipolarnog poremećaja

- Valproat je kontraindiciran tijekom trudnoće
- Valproat je kontraindiciran u žena reproduktivne dobi osim ako su ispunjeni uvjeti programa prevencije trudnoće (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4)

Rizik izloženosti u trudnoći povezan s valproatom

I monoterapija valproatom i politerapija valproatom povezane su s abnormalnim ishodom trudnoće. Dostupni podaci pokazuju da je antiepileptička politerapija koja uključuje valproat povezana s većim rizikom od kongenitalnih malformacija nego monoterapija valproatom.

Kongenitalne malformacije

Podaci izvedeni iz meta-analize (uključujući registre i kohortne studije) pokazali su da 10,73% djece epileptičnih žena koje su tijekom trudnoće bile izložene monoterapiji valproatom pati od kongenitalnih malformacija (95% CI: 8,16 -13,29). To je veći rizik od velikih malformacija

nego za opću populaciju, za koju je rizik oko 2-3%. Rizik ovisi o dozi, ali se ne može utvrditi granična doza ispod koje ne postoji rizik.

Dostupni podaci pokazuju povećanu učestalost manjih i većih malformacija. Najčešći tipovi malformacija uključuju defekte neuralne cijevi, facijalni dismorfizam, rascjep usne i nepca, kraniostenozu, srčane, bubrežne i urogenitalne defekte, defekte udova (uključujući bilateralnu aplaziju radijusa) i višestruke anomalije koje zahvaćaju različite tjelesne sustave.

Teratogenost i učinci na razvoj

Podaci su pokazali da izloženost valproatu u maternici može imati štetne učinke na psihički i fizički razvoj izložene djece. Čini se da rizik ovisi o dozi, ali se na temelju dostupnih podataka ne može utvrditi granična doza ispod koje ne postoji rizik. Točno gestacijsko razdoblje rizika za te učinke nije sigurno i mogućnost rizika tijekom cijele trudnoće se ne može isključiti.

Studije na djeci predškolske dobi koja su u maternici bila izložena valproatu pokazuju da do 30-40% ima kašnjenja u ranom razvoju kao što su kasniji početak govora i hodanja, niže intelektualne sposobnosti, slabe jezične vještine (govor i razumijevanje) i probleme s pamćenjem.

Kvocijent inteligencije (IQ) izmjeren u djece školske dobi (6 godina) s anamnezom izloženosti valproatu u maternici bio je u prosjeku 7-10 bodova niži od one djece koja su bila izložena drugim antiepilepticima. Iako se uloga zbunjujućih čimbenika ne može isključiti, postoje dokazi u djece izložene valproatu da rizik od intelektualnog oštećenja može biti neovisan o kvocijentu inteligencije majke.

Ograničeni su podaci o dugoročnim ishodima.

Dostupni podaci pokazuju da su djeca izložena valproatu u maternici pod povećanim rizikom od razvoja poremećaja iz autističnog spektra (približno tri puta) i dječjeg autizma (približno peterostruko) u usporedbi s općom ispitivanom populacijom.

Ograničeni podaci sugeriraju da djeca izložena valproatu u maternici mogu imati veću vjerojatnost od razvoja simptoma poremećaja pažnje/hiperaktivnosti (ADHD).

In utero izloženost valproatu može rezultirati malformacijama oka (uključujući kolobome, mikroftalmus) koje su prijavljene u kombinaciji s drugim kongenitalnim malformacijama. Ove malformacije oka mogu utjecati na vid.

Ženska djeca i žene reproduktivne dobi (vidjeti gore i dio 4.4)

Ako žena planira trudnoću

Za indikaciju bipolarnog poremećaja, ako žena planira trudnoću, specijalist s iskustvom u liječenju bipolarnog poremećaja mora ponovno procijeniti liječenje valproatom, prekinuti ga ili po potrebi prijeći na drugo odgovarajuće liječenje prije začeća i prije prekida kontracepcije.

Trudnice

Valproat je kontraindiciran za liječenje bipolarnog poremećaja u trudnoći.

Ako žena koja koristi valproat zatrudni, mora se odmah uputiti liječniku specijalisti da razmotri alternativne mogućnosti liječenja. Toničko-klonički napadaji i epileptički status praćen hipoksijom u majke tijekom trudnoće mogu predstavljati poseban rizik od smrti za majku i nerođeno dijete.

Ako, unatoč poznatim rizicima valproata u trudnoći i nakon pažljivog razmatranja alternativnog liječenja, u iznimnim okolnostima trudnica mora nastaviti liječenje epilepsije valproatom, preporuča se:

- Primijeniti najnižu učinkovitu dozu i podijelite dnevnu dozu valproata u nekoliko manjih doza koje treba uzimati tijekom dana. Formulacija s produljenim oslobađanjem mogla bi biti pogodnija od ostalih formulacija, kako bi se izbjegle visoke vršne koncentracije u plazmi (vidjeti dio 4.2).

Sve bolesnice koje su izložene valproatu u trudnoći i njihovi partneri moraju se uputiti specijalistu s iskustvom u teratogenim poremećajima radi procjene i savjetovanja. Potrebno je uvesti specijalizirano prenatalno praćenje kako bi se otkrila moguća oštećenja neuralne cijevi ili druge malformacije. Uporaba nadomjestaka folne kiseline prije trudnoće mogla bi smanjiti rizik od oštećenja neuralne cijevi koja se mogu pojaviti u svim trudnoćama. Međutim, dostupni podaci ne upućuju na to da ona sprječava urođene mane ili malformacije uzrokovane izlaganjem valproatu.

Rizici kod novorođenčadi

- Vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi hemoragičnog sindroma u novorođenčadi čije su majke tijekom trudnoće uzimale valproat. Ovaj hemoragijski sindrom povezan je s trombocitopenijom, hipofibrinogenemijom i/ili smanjenjem drugih faktora koagulacije. Također je prijavljena afibrinogenemija koja može biti fatalna. Međutim, ovaj se sindrom mora razlikovati od smanjenja faktora vitamina K izazvanog fenobarbitalom i enzimskim induktorima. Stoga se u novorođenčadi treba odrediti broj trombocita, razinu fibrinogena u plazmi te provesti koagulacijske testove i odrediti faktore zgrušavanja.
- Zabilježeni su slučajevi hipoglikemije u novorođenčadi čije su majke uzimale valproat tijekom trećeg tromjesečja trudnoće.
- Zabilježeni su slučajevi hipotireoze u novorođenčadi čije su majke tijekom trudnoće uzimale valproat.
- Sindrom ustezanja (kao što je, posebice, agitacija, razdražljivost, hiperekscitabilnost, nervoza, hiperkinezija, poremećaji toničnosti, tremor, konvulzije i poremećaji hranjenja) može se pojaviti u novorođenčadi čije su majke uzimale valproat tijekom posljednjeg tromjesečja trudnoće.

Dojenje

Valproat se izlučuje u majčino mlijeko u koncentraciji u rasponu od 1% do 10% razine u majčinom serumu. U novorođenčadi/dojenčadi liječenih žena zabilježeni su hematološki poremećaji (vidjeti dio 4.8).

Mora se donijeti odluka hoće li se prekinuti dojenje ili će se prekinuti/suzdržati terapija Dipleksilom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist terapije za ženu.

Plodnost

U žena koje su uzimale valproat zabilježeni su amenoreja, policistični jajnici i povišene razine testosterona (vidjeti dio 4.8). Primjena valproata također može utjecati na plodnost u muškaraca (vidjeti dio 4.8). Prikazi slučajeva pokazuju da su poremećaji plodnosti reverzibilni nakon prekida liječenja.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Budući da heminatrijev valproat može djelovati depresivno na središnji živčani sustav, osobito ako se uzima s alkoholom ili drugim depresorima središnjeg živčanog sustava, pacijentima se savjetuje da ne sudjeluju u opasnim aktivnostima, kao što su upravljanje strojevima ili vožnja, dok nisu sigurni da lijek u njih ne izaziva pospanost.

4.8 Nuspojave

Budući da se heminatrijev valproat često primjenjuje istodobno s drugim antiepilepticima, u većini slučajeva nije moguće utvrditi mogu li se sljedeće nuspojave pripisati samom heminatrijevom valproatu ili kombinaciji lijekova.

Poremećaji krvi i limfnog sustava:

Zabilježeni su slučajevi trombocitopenije i inhibicije sekundarne faze agregacije trombocita, što se može odraziti na promijenjeno vrijeme krvarenja, petehije, modrice, stvaranje hematoma i otvoreno krvarenje (vidjeti dio 4.4).

Rijetko su prijavljene limfocitoza, hipofibrinogenemija, leukopenija, eozinofilija, anemija i supresija koštane srži.

Endokrini poremećaji:

Zabilježene su neredovite menstruacije i sekundarna amenoreja, povećanje grudi, galaktoreja. Prijavljeni su abnormalni testovi funkcije štitnjače (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji metabolizma i prehrane:

Hiperamonijemija (vidjeti dio 4.4). Pretilost (rijetko). Hiperglicinemija se pojavila i bila je povezana sa smrtnim ishodom u bolesnika s već postojećom ne-ketotičkom hiperglicinemijom.

Psijhijatrijski poremećaji:

Zabilježeni su slučajevi emocionalnog poremećaja, depresije, psihoze, agresije, hiperaktivnosti i demencije.

Poremećaji živčanog sustava:

U nekim slučajevima došlo je do sedativnih učinaka u bolesnika koji su primali monoterapiju, no takvi se učinci najčešće javljaju u bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju. Sedacija obično nestaje nakon smanjenja doze drugih antiepileptika.

Najčešći učinci na SŽS su: ataksija, glavobolja, smetenost, nistagmus, "vidne mrlje", asteriksis, dizartrija, vrtoglavica i nekoordinacija. Zabilježeni su rijetki slučajevi kome u bolesnika koji su primali natrijev valproat kao monoterapiju ili u kombinaciji s fenobarbitalom.

Mučnina, sedacija, ekstrapiramidalni poremećaji.

Gastrointestinalni poremećaji:

Najčešće prijavljene nuspojave na početku terapije su: mučnina, povraćanje i probavne smetnje. Ti su učinci obično prolazni i rijetko zahtijevaju prekid terapije. Prijavljeni su proljev, grčevi u trbuhu i zatvor. Zabilježene su i anoreksija s trenutačnim gubitkom težine i povećani apetit s povećanjem težine. Primjena heminatrijevog valproata s odgođenim oslobađanjem općenito rezultira smanjenjem gastrointestinalnih nuspojava.

Prijavljen je i akutni pankreatitis (uključujući i rijetke smrtne slučajeve).

Hepatobilijarni poremećaji:

Mala povećanja razine transaminaza (AST i ALT) i LDH su česta i čini se ovisna o dozi.

Povremeno, laboratorijske pretrage mogu ukazivati na porast bilirubina u serumu i abnormalne promjene u drugim funkcijama jetre. U tom slučaju, laboratorijski nalazi mogu odražavati potencijalno ozbiljno oštećenje jetre (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Mogu se primijetiti prolazna alopecija, osip, fotosenzitivnost, generalizirani pruritus i multififormni eritem, a često i poremećaji noktiju i ležišta nokta. Prijavljen je slučaj smrtonosne epidermalne nekrolize u šestomjesečnog djeteta koje je uzimalo valproat istodobno s drugim lijekovima.

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva:

Može se primijetiti opća slabost. Također su prijavljene i: smanjena mineralna gustoća kostiju, osteopenija, osteoporoza i prijelomi u bolesnika na dugotrajnoj terapiji heminatrijevom valproatom. Mehanizam kojim heminatrijev valproat utječe na metabolizam kostiju nije identificiran.

Ostalo: Edem ekstremiteta.

Kongenitalne malformacije i razvojni poremećaji (vidjeti dio 4.4 i dio 4.6).

Pedijatrijska populacija

Sigurnosni profil valproata u pedijatrijskoj populaciji usporediv je s profilom kod odraslih, no neke nuspojave su ozbiljnije ili uglavnom zabilježene u pedijatrijskoj populaciji. Poseban rizik od teškog oštećenja jetre postoji u dojenčadi i male djece, osobito mlađe od 3 godine. Mala djeca također su u posebnoj opasnosti od pankreatitisa. Ti se rizici smanjuju s dobi (vidjeti dio 4.4). Psihijatrijski poremećaji kao što su agresija, agitacija, poremećaj pažnje, abnormalno ponašanje, psihomotorna hiperaktivnost i poremećaj učenja uglavnom se uočavaju u pedijatrijskoj populaciji. Na temelju ograničenog broja slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet, Fanconijev sindrom, enureza i hiperplazija gingive prijavljeni su češće u pedijatrijskih bolesnika nego u odraslih bolesnika.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Kliničko stanje predoziranja valproatom može dovesti do duboke kome. Korist od ispiranja želuca ili izazivanja povraćanja ovisit će o vremenu koje je proteklo od ingestije. Treba primijeniti opće potporne mjere s posebnom pozornošću na održavanje odgovarajuće diureze. Uočeno je da nalokson ima sposobnost poništiti depresivne učinke valproata na CNS.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Središnji živčani sustav. Antiepileptici i antikonzulzivi
ATK kod: N03 AG01

Mehanizam djelovanja

Heminatrijev valproat disocira u valproatni ion u gastrointestinalnom traktu.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Ekvivalentne oralne doze heminatrijevog valproata i valproatne kiseline sustavno isporučuju ekvivalentne količine iona valproata. Međutim, brzina apsorpcije iona valproata može varirati ovisno o uvjetima uporabe (npr. natašte ili nakon obroka).

Kada su bolesnici u fazi gladovanja, vršne koncentracije valproat iona u plazmi se opažaju nakon 3 do 4 sata nakon primjene lijeka. Kliničke studije pokazuju da uzimanje s hranom može utjecati na brzinu apsorpcije valproata.

Iako brzina apsorpcije iz gastrointestinalnog trakta i fluktuacije koncentracije valproata u plazmi variraju ovisno o režimu doziranja i formulaciji, to ne utječe na učinkovitost valproata pri kroničnoj primjeni.

Poluvrijeme u plazmi obično je u rasponu od 6 do 16 sati. Poluvijek eliminacije u donjem dijelu gornjeg raspona obično se nalazi u bolesnika koji uzimaju druge antiepileptike koji mogu inducirati enzime.

Valproat se prvenstveno metabolizira u jetri. Glavni metabolički putovi su: glukuronidacija, mitohondrijska β -oksidacija i mikrosomalna oksidacija.

Glavni metaboliti koji nastaju su konjugat glukuronida, 2-propil-3-keto-pentanska kiselina i 2-propil-hidroksipentanska kiselina. Uočeni su i drugi nezasićeni metaboliti. Glavni put eliminacije ovih metabolita je putem urina.

Bolesnici na monoterapiji općenito imaju dulje vrijeme poluživota i više koncentracije valproata pri određenoj dozi od bolesnika koji primaju politerapiju. To je prvenstveno zbog indukcije enzima uzrokovane drugim antiepilepticima, što rezultira pojačanim klirensom valproata glukuronidacijom i mikrosomalnom oksidacijom.

Zbog ovih promjena u klirensu valproata potrebno je intenzivirati praćenje koncentracije antiepileptika kad god se istodobno uvede ili prekine primjena antiepileptika.

Vjeruje se da je terapijski raspon od 50 do 100 $\mu\text{g/ml}$ ukupnog valproata, iako se neki pacijenti mogu kontrolirati s koncentracijama u plazmi nižim ili višim od tog raspona. Valproat se u terapijskom rasponu u velikim količinama (90%) veže za proteine plazme. Međutim, vezanje proteina ovisi o koncentraciji i smanjuje se pri visokim koncentracijama valproata. Vezanje je različito među bolesnicima, ali na njega mogu utjecati masne kiseline ili drugi lijekovi koji se u velikim količinama vežu, kao što je salicilat. Neki kliničari savjetuju praćenje koncentracije slobodnog valproata, što može točnije odražavati prodiranje valproata u SŽS. Još uvijek nije postignut konsenzus o terapijskom rasponu slobodnih koncentracija. Međutim, praćenje ukupnog i slobodnog valproata može biti informativno kada postoje promjene u kliničkom statusu, istodobnoj primjeni lijekova ili doziranju valproata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Studije karcinogenosti otkrile su statistički značajno povećanje incidencije potkožnih fibrosarkoma u mužjaka štakora i značajan trend (ovisan o dozi) pojavljivanja plućnih adenoma

i karcinoma u mužjaka miševa liječenih valproinskom kiselinom. Klinička važnost ovih nalaza nije poznata.

Nema dokaza o genotoksičnom potencijalu u in vitro i in vivo studijama.

Studije reproduktivne i razvojne toksičnosti otkrile su teratogene učinke kod miševa, štakora i pasa. Studije kronične toksičnosti na štakorima te mladim i odraslim psima pokazale su smanjenje spermatogeneze i atrofiju testisa

U studijama toksičnosti ponovljenih doza, degeneracija/atrofija testisa ili abnormalnost spermatogeneze i smanjenje težine testisa prijavljeni su kod odraslih štakora i pasa nakon oralne primjene doza od 1250 mg/kg/dan odnosno 150 mg/kg/dan.

U mladim štakora, smanjenje težine testisa primijećeno je samo pri dozama većim od maksimalne podnošljive doze (od 240 mg/kg/dan intraperitonealnim ili intravenskim putem) i bez povezanih histopatoloških promjena. U toleriranim dozama (do 90 mg/kg/dan) nisu primijećeni učinci na muške reproduktivne organe. Na temelju ovih podataka, mlade životinje nisu smatrane osjetljivijima na testikularne nalaze od odraslih. Relevantnost nalaza testisa za pedijatrijsku populaciju nije poznata.

U ispitivanju plodnosti na štakorima, valproat u dozama do 350 mg/kg/dan nije promijenio reproduktivnost mužjaka. Međutim, identificiran je nepoželjan učinak na mušku plodnost kod ljudi (vidjeti dijelove 4.6 i 4.8).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

250 mg želučanootporne tablete:

Jezgra tablete:

silicijev dioksid

škrob, prethodno geliran

povidon

Ovojnica tablete:

titanijev dioksid (E171)

talk

povidon

hipromeloza ftalat

diacetilirani monogliceridi

Yellow Aluminium Lake (Sunset yellow (E110) i aluminijski oksid)

vanilin

500 mg želučanootporne tablete:

Jezgra:

silicijev dioksid

škrob, prethodno geliran

povidon

Ovojnica tablete:

titanijev dioksid (E171)

talk

povidon

hipromeloza ftalat
diacetilirani monogliceridi
Carmoisine lake (Carmoisine (E122) i aluminij)
Ponceau 4R lake (Ponceau 4R (E124) i aluminij)
vanilin

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

24 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi ispod 25°C. Čuvati u originalnom pakiranju (blisteru) radi zaštite od vlage. Blistere čuvati u vanjskom pakiranju (kutiji), radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

20, 30, 60 i 90 želučanootpornih tableta u blisterima (Aluminij/PVDC+PVC/PE /PVDC), u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJENJE LIJEKA U PROMET

Tecnifar - Indústria Técnica Farmacêutica, S.A.
Rua José da Costa Pedreira, Nº 11 B, Torre Sul
1750-130 Lisabon, Portugal

8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Dipleksil 250 mg želučanootporne tablete: HR-H-724539099

Dipleksil 500 mg želučanootporne tablete: HR-H-711820559

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

07. veljače 2024.