

## 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

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).

#### Muški bolesnici

Preporučuje se da liječenje lijekom Dipleksil započinje i nadzire specijalist s iskustvom u liječenju bipolarnog poremećaja (vidjeti dijelove 4.4. i 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.
- Osobna ili obiteljska anamneza teškog hepatitisa, uključujući hepatitis izazvan lijekovima
- Jetrena porfirija
- Bolesnici za koje je poznato da imaju mitohondrijske poremećaje uzrokovane mutacijama nuklearnog gena koji kodira mitohondrijski enzim polimerazu  $\gamma$  (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).
- Bolesnici s poremećajem u ciklusu ureje (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.

Teški pankreatitis koji može imati smrtni ishod, zabilježen je vrlo rijetko. Posebno su ugrožena mlađa djeca, a rizik se smanjuje s dobi. Čimbenici rizika mogu uključivati teške napadaje, neurološke promjene ili antikonvulzivnu terapiju. Rizik od smrtnog ishoda povećava se kod zatajenja jetre i pankreatitisa. U bolesnika koji imaju akutnu bol u trbuhu potrebno je odmah obaviti liječnički pregled. U slučaju pankreatitisa, terapiju valproatom treba prekinuti.

#### Teške kožne nuspojave i angioedem

Teške kožne nuspojave (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCAR) kao što su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), multiformni eritem i angioedem, prijavljene su kod liječenja valproatom. Bolesnike treba obavijestiti o znakovima i simptomima ozbiljnih kožnih manifestacija i pažljivo

ih pratiti. U slučaju da se primijete znakovi SCAR-a ili angioedema, potrebna je brza procjena, a liječenje se mora prekinuti ako se potvrdi dijagnoza SCAR-a ili angioedema.

### **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.

#### Lijekovi koji sadže estrogen

Istodobna primjena s lijekovima koji sadrže estrogen, uključujući hormonske kontraceptive koji sadrže estrogen, potencijalno može dovesti do smanjene učinkovitosti valproata (vidjeti dio 4.5). Liječnik koji propisuje lijek mora pratiti klinički odgovor na liječenje valproatom (kontrola epileptičkih napadaja) prilikom započinjanja ili prekida liječenja s lijekovima koji sadrže estrogen.

Suprotno tome, valproat ne smanjuje učinkovitost hormonskih kontraceptiva.

#### 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.

#### Primjena kod muških bolesnika

Retrospektivno opservacijsko ispitivanje ukazuje na povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece muškaraca liječenih valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća u usporedbi s djecom muškaraca liječenih lamotriginom ili levetiracetamom (vidjeti dio 4.6).

Kao mjeru predostrožnosti, liječnici koji propisuju lijek trebaju obavijestiti muške bolesnike o ovom potencijalnom riziku (vidjeti dio 4.6) i razgovarati o potrebi razmatranja učinkovite kontracepcije, uključujući i za njihovu partnericu, tijekom primjene valproata i još najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja. Muški bolesnici ne bi trebali donirati spermu tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja.

Muške bolesnike koji se liječe valproatom treba redovito pregledavati njihov liječnik kako bi procijenio ostaje li valproat i dalje najprikladnija terapija za bolesnika. Za muške bolesnike koji planiraju začeti dijete, potrebno je razmotriti druge odgovarajuće terapijske mogućnosti i raspraviti ih s bolesnicima. Potrebno je procijeniti individualne okolnosti svakog slučaja. Preporučuje se po potrebi zatražiti savjet liječnika specijalista s iskustvom u liječenju bipolarnog poremećaja.

Dostupni su edukacijski materijali za zdravstvene radnike i muške bolesnike. Bolesnicima muškog spola koji koriste valproat potrebno je osigurati vodič za bolesnike.



### Suicidalne ideje i ponašanje

Prijavljeni su slučajevi suicidalnih ideja i ponašanja u bolesnika liječenih antiepilepticima za nekoliko indikacija. Meta-analiza rezultata randomiziranih, placebo 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  $\gamma$  (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 senzorimotornu neuropatiju, miopatiju, cerebelarnu ataksiju, oftalmoplegiju ili kompliciranu migrenu s okcipitalnom austom. Testiranje mutacije POLG-a treba provesti u skladu s aktualnom kliničkom praksom za dijagnostičku evaluaciju takvih poremećaja (vidjeti dio 4.3).

Kao i kod drugih lijekova za liječenje epilepsije, umjesto poboljšanja, kod nekih bolesnika prilikom primjene valproata može doći do reverzibilnog pogoršanja učestalosti i težine konvulzija (uključujući status epilepticus) ili nastanka novih vrsta konvulzija. U slučaju pogoršanja konvulzija, bolesnike treba savjetovati da se odmah obrate svom liječniku (vidjeti dio 4.8).

Primjena lijeka koji sadrži valproat može iznimno dovesti do poremećaja imunološkog sustava. Stoga njegovu primjenu u bolesnika sa sistemskim eritemskim lupusom treba procijeniti na temelju omjera koristi i rizika.

U slučajevima sumnje na poremećaj ciklusa enzima ureje, potrebno je provesti ispitivanja metaboličkih funkcija prije liječenja zbog rizika od hiperamonijemije s valproatom (vidjeti dio 4.3).

Bolesnike treba upozoriti da na početku liječenja može doći do povećanja tjelesne težine; potrebno je poduzeti odgovarajuće mjere kako bi se ovaj rizik sveo na minimum (vidjeti dio 4.8).



Potrebno je upozoriti bolesnike s nedostatkom enzima karnitin palmitoiltransferaze (CPT) tip II koji uzimaju lijekove koji sadrže valproat na povećan rizik od nastanka rabdomiolize.

Ne preporučuje se konzumiranje alkohola tijekom liječenja valproatom.

U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom može biti potrebno smanjiti dozu. Budući da praćenje razina u plazmi može dovesti u zabludu, prilagođavanje doze treba temeljiti na kliničkom praćenju (vidjeti dio 5.2).

Budući da se radi o dugotrajnoj terapiji, ako se razmišlja o prekidu primjene lijeka, to treba učiniti postupno.

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 250 mg želučanootporne tablete: ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

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**

#### *Učinak heminatrijeva valproata na druge lijekove*

- Neuroleptici, antidepresivi i benzodiazepini

Katatonija se javila u bolesnika sa shizoafektivnim poremećajem koji je istodobno primao valproatnu kiselinu, sertralin (antidepresiv) i risperidon (neuroleptik).

Metabolizam i vezanje drugih djelatnih tvari, kao što je kodein, na proteine plazme također su promjenjeni. U kombinaciji s barbituratima, benzodiazepinima (npr. diazepamom, lorazepamom, klonazepamom), neurolepticima ili antidepresivima, natrijev valproat može pojačati depresivni učinak ovih lijekova na središnji živčani sustav.

U zdravih ispitivanih osoba valproat je istisnuo diazepam iz albuminske veze u plazmi i inhibirao njegov metabolizam. U kombiniranom liječenju koncentracija nevezanog diazepama može biti povećana, a klirens iz plazme i volumen distribucije frakcije slobodnog diazepama smanjeni (za 25 %; 20 %). Međutim, vrijeme poluraspada ostaje nepromijenjeno.

Kombinirano liječenje lijekovima koji sadrže valproatnu kiselinu i klonazepamom dovelo je do apsans napadaja kod pacijenata s anamnezom apsans napadaja.

- Fenobarbital i Primidon

Porast koncentracije fenobarbitona uzrokovan prijenom valproata, koji se može manifestirati kao jaka sedacija, od posebne je kliničke važnosti. Ako se to dogodi, doza fenobarbitona ili primidona mora se smanjiti (primidon se djelomično metabolizira u fenobarbiton).

- Fenitoin

Istodobna primjena valproatne kiseline i fenitoina povezana je sa sniženim razinama fenitoina u plazmi i povećanom učestalošću epileptičkih napadaja, kao i s povišenim razinama slobodnog fenitoina u plazmi i toksičnošću fenitoina. Valproatna kiselina istiskuje fenitoin iz albumina plazme i inhibira njegov metabolizam u jetri. Stoga je potrebno pratiti koncentracije fenitoina u plazmi kada se natrijev valproat istodobno primjenjuje ili povlači iz terapijskog režima, a dozu fenitoina treba prilagoditi u skladu s kliničkom situacijom.

- Karbamazepin

Valproatna kiselina može povećati razine karbamazepin-10,11-epoksida do razine koje su toksične unatoč tome što razina karbamazepina ostaje unutar terapijskog raspona. Preporuča se kliničko praćenje, osobito pri započinjanju istodobne terapije; dozu treba prilagoditi ako je potrebno.

- Etosuksimid

Natrijev valproat povećava koncentraciju etosuksimida u plazmi s posljedičnim rizikom od razvoja nuspojava. Tijekom kombiniranog liječenja preporučuje se praćenje koncentracije etosuksimida u plazmi.

- Lamotrigin

Valproatna kiselina inhibira metabolizam lamotrigina. Stoga je potrebno smanjiti dozu lamotrigina pri istodobnoj primjeni. Čini se da je rizik od kožnih reakcija povećan kada se valproatna kiselina i lamotrigin primjenjuju istodobno.

- Zidovudin

Valproatna kiselina može povećati koncentraciju zidovudina u plazmi, s povećanim rizikom od toksičnih reakcija.

- Felbamat

Valproatna kiselina može povećati koncentraciju felbamata u plazmi za približno 50%.

- Olanzapin

Valproatna kiselina može smanjiti koncentraciju olanzapina u plazmi.

- Rufinamid

Valproatna kiselina može povećati razinu rufinamida u plazmi. Ovo povećanje ovisi o koncentraciji valproatne kiseline. Poseban oprez potreban je kod djece jer je u ovoj dobnoj skupini ovaj učinak izraženiji.

- Propofol

Valproatna kiselina može povećati razinu propofola u krvi. Treba razmotriti smanjenje doze propofola ako se primjenjuje istodobno s valproatom.

- Nimodipin

Pri istodobnoj primjeni razina nimodipina može se značajno povećati zbog metaboličke inhibicije.

### *Učinak drugih lijekova na natrijev valproat*

#### **- Antiepileptici**

Ako se natrijev valproat kombinira s drugim antiepilepticima, treba imati na umu da su mogući recipročni učinci na koncentraciju u plazmi: antiepileptici koji induciraju enzime, kao što su fenobarbiton, primidon, fenitoin i karbamazepin, povećavaju izlučivanje valproatne kiseline i time smanjuju njezin učinak.

Razine metabolita valproatne kiseline mogu se povećati u slučaju istodobne primjene s fenitoinom ili fenobarbitalom. Stoga bolesnike liječene s ova dva lijeka treba pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma hiperamonijemije.

Kada se istodobno primjenjuje s natrijevim valproatom, felbamat povećava razinu slobodne valproatne kiseline za oko 18%.

#### **- Meflokin**

Meflokin povećava eliminaciju valproatne kiseline, što može dovesti do veće učestalosti epileptičkih napadaja. Istodobna primjena stoga može dovesti do epileptičkih napadaja.

#### **- Lijekovi koji se jako vežu za proteine plazme**

Acetilsalicilatna kiselina smanjuje vezanje valproatne kiseline na proteine plazme. Natrijev valproat i acetilsalicilna kiselina ne smiju se primjenjivati istodobno u liječenju vrućice ili boli, osobito u beba i dojenčadi.

#### **- Antikoagulansi**

Istodobna primjena natrijevog valproata s antikoagulansima (varfarin) ili acetilsalicilatnom kiselinom može povećati sklonost krvarenju. Stoga se preporučuje redovito praćenje zgrušavanja krvi.

#### **- Cimetidin ili eritromicin**

Koncentracija valproatne kiseline u serumu može se povećati istodobnom primjenom cimetidina ili eritromicina.

#### **- Fluoksetin**

Koncentracija valproatne kiseline u serumu može se povećati istodobnom primjenom fluoksetina. Međutim, zabilježeni su i slučajevi u kojima su koncentracije valproatne kiseline u serumu smanjene istodobnom primjenom fluoksetina.

#### **- Karbapenemi**

Zabilježena su sniženja razine valproatne kiseline u krvi kada se istodobno primjenjivala s karbapenemima, što je rezultiralo smanjenjem razine valproatne kiseline od 60-100 % u otprilike dva dana. Zbog brzog početka i opsega smanjenja, istodobna primjena karbapenema u bolesnika stabiliziranih na valproatnoj kiselini ne smatra se mogućom i stoga je treba izbjegavati (vidjeti dio 4.4).

#### **- Rifampicin**

Rifampicin može smanjiti razinu natrijevog valproata u krvi, što dovodi do smanjenog terapijskog učinka. Stoga može biti potrebna prilagodba doze valproatne kiseline kada se primjenjuje istodobno s rifampicinom.

- Inhibitori proteaze

Istodobna primjena inhibitora proteaze, kao što su lopinavir i ritonavir, može smanjiti razinu valproata u plazmi.

- Kolestiramin

Istodobna primjena kolestiramina može smanjiti razinu valproata u plazmi.

- Lijekovi koji sadrže estrogen, uključujući hormonske kontraceptive koji sadrže estrogen

Estrogeni su induktori izoformi UDP-glukuronozil transferaze (UGT) uključenih u glukuronidaciju valproata i mogu povećati klirens valproata, što bi moglo dovesti do smanjene koncentracije valproata u serumu i potencijalno smanjene učinkovitosti valproata (vidjeti dio 4.4). Razmotrite praćenje razine valproata u serumu.

Naprotiv, valproat nema učinak indukcije enzima; kao posljedica toga, valproat ne smanjuje učinkovitost estroprogestivnih lijekova u žena koje primaju hormonsku kontracepciju.

- Metamizol

Istodobna primjena valproata s metamizolom, koji je induktor metabolizirajućih enzima uključujući CYP2B6 i CYP3A4, može uzrokovati smanjenje koncentracije valproata u plazmi s mogućim smanjenjem kliničke učinkovitosti. Stoga se savjetuje oprez pri istodobnoj primjeni metamizola i valproata; klinički odgovor i/ili razine lijeka treba pratiti prema potrebi.

Ostale interakcije:

Istodobna primjena natrijeva valproata i topiramata ili acetazolamida povezana je s pojavom encefalopatije i/ili hiperamonemije. Bolesnike koji se liječe s ova dva lijeka treba pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma hiperamonijemijske encefalopatije.

- Kvetiapin

Rizik od neutropenije/leukopenije može biti povećan kada se valproatna kiselina primjenjuje istodobno s kvetiapienom.

-Alkohol

Valproat može pojačati depresivne učinke alkohola na središnji živčani sustav.

Moguće je da potencijalno hepatotoksični lijekovi, uključujući alkohol, mogu pogoršati toksičnost jetre.

- Litij

U kombiniranoj terapiji s litijem potrebno je redovito pratiti koncentracije obiju djelatnih tvari u plazmi.

- Klonazepam

Budući da se natrijev valproat djelomično metabolizira u ketonska tijela, treba imati na umu mogućnost lažno pozitivnih rezultata testova izlučivanja ketonskih tijela u dijabetičara kod kojih se sumnja na ketoacidozu. U žena koje uzimaju hormonske kontraceptive nije utvrđena tendencija smanjenja koncentracije oralnih kontraceptiva u plazmi, budući da natrijev valproat nema učinak na indukciju enzima.

- Klozapin

Istodobno liječenje valproatom i klozapinom može povećati rizik od neutropenije i klozapinom izazvanog miokarditisa. Ako je istodobna primjena valproata s klozapinom neophodna, potrebno je pažljivo praćenje za oba događaja.

#### 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća i žene reproduktivne dobi

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)

#### Teratogenost i učinci na razvoj zbog izloženosti *in utero*

*Rizik izloženosti u trudnoći povezan s valproatom*

U žena, i monoterapija valproatom i politerapija valproatom uključujući ostale antiepileptike često su povezane su s abnormalnim ishodom trudnoće. Dostupni podaci pokazuju da bi antiepileptička politerapija koja uključuje valproat mogla biti povezana s većim rizikom od kongenitalnih malformacija nego monoterapija valproatom. Pokazalo se da valproat prolazi placentalnu barijeru i kod životinjskih vrsta i kod ljudi (vidjeti dio 5.2).

Ispitivanja na životinjama: Teratogeni učinci su dokazani kod miševa, štakora i zečeva (vidjeti dio 5.3).

*Kongenitalne malformacije zbog izloženosti *in utero**

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. *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. *In utero* izloženost valproatu također može rezultirati oštećenjem sluha ili gluhoćom zbog malformacija uha i/ili nosa (neželjeni učinak) i/ili izravnom toksičnošću na funkciju sluha. Slučajevi opisuju jednostranu i obostranu gluhoću ili oštećenje sluha. Ishodi nisu prijavljeni za sve slučajeve. Kod prijavljenih ishoda, u većini slučajeva nije došlo do oporavka.

*Neurorazvojni poremećaji zbog izloženosti *in utero**

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 iz populacijskog ispitivanja 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 neizloženom populacijom u ispitivanju.

Dostupni podaci iz drugog populacijskog ispitivanja pokazuju da su djeca izložena valproatu in utero izložena povećanom riziku od razvoja poremećaja pažnje i hiperaktivnosti (ADHD) (približno 1,5 puta) u usporedbi s neizloženom populacijom u ispitivanju.

Žene reproduktivne dobi (vidjeti gore i dio 4.4).

#### *Lijekovi koji sadrže estrogen*

Lijekovi koji sadrže estrogen, uključujući hormonske kontraceptive koji sadrže estrogen, mogu povećati klirens valproata, što bi moglo dovesti do smanjene koncentracije valproata u serumu i potencijalno smanjene učinkovitosti valproata (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

#### *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.

#### *Muškarci i potencijalni rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece čiji su očevi liječeni valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća*

Retrospektivno opservacijsko ispitivanje u 3 nordijske države ukazuje na povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece (u dobi od 0 do 11 godina starosti) čiji su očevi bili liječeni monoterapijom valproata tijekom 3 mjeseca prije začeća u usporedbi s djecom očeva liječenih lamotriginom ili levetiracetamom u monoterapiji, sa skupnim prilagođenim omjerom hazarda (HR) od 1,50 (95% CI: 1,09-2,07). Prilagođeni kumulativni rizik od neurorazvojnih poremećaja kretao se između 4,0% do 5,6% u skupini liječenoj valproatom naspram 2,3% do 3,2% u kompozitnoj skupini liječenoj lamotriginom/levetiracetamom. Ispitivanje nije bilo dovoljno veliko za istraživanje povezanosti s određenim podtipovima neurorazvojnih poremećaja, a ograničenja ispitivanja uključivala su moguće ometajuće čimbenike, tj. indikaciju i razlike u vremenu praćenja između izloženih skupina. Prosječno vrijeme praćenja djece u skupini



liječenju valproatom kretalo se između 5,0 i 9,2 godina u usporedbi s 4,8 i 6,6 godina za djecu u skupini liječenju lamotriginom/levetiracetamom. Sveukupno, moguć je povećani rizik od neurorazvojnih poremećaja u djece čiji su očevi bili liječeni valproatom tijekom 3 mjeseca prije začeća, međutim uzročna uloga valproata nije potvrđena. Osim toga, ispitivanje nije procijenilo rizik od neurorazvojnih poremećaja za djecu muškaraca koji su prestali uzimati valproat više od 3 mjeseca prije začeća (tj. kod kojih je postojalo razdoblje nove spermatogeneze bez izlaganja valproatu).

Kao mjeru predostrožnosti, liječnici koji propisuju lijek trebali bi obavijestiti muške bolesnike o ovom potencijalnom riziku i razgovarati o potrebi razmatranja učinkovite kontracepcije, uključujući i za njihovu partnericu, tijekom primjene valproata i još najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja (vidjeti dio 4.4). Muški bolesnici ne bi trebali donirati spermu tijekom liječenja i još najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja.

Muške bolesnike koji se liječe valproatom treba redovito pregledavati njihov liječnik kako bi procijenio je li valproat najprikladnija terapija za njih. Za muške bolesnike koji planiraju začeti dijete, potrebno je razmotriti druge odgovarajuće terapijske mogućnosti i raspraviti ih s bolesnicima. Potrebno je procijeniti individualne okolnosti svakog slučaja. Preporučuje se po potrebi zatražiti savjet liječnika specijalista s iskustvom u liječenju bipolarnog poremećaja.

#### 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**

Najčešće prijavljene nuspojave za natrijev valproat su gastrointestinalni poremećaji, koji se javljaju u približno 20% bolesnika. Slučajevi teškog oštećenja jetre (sa smrtnim ishodom) primijećeni su osobito u djece liječene visokim dozama ili u kombinaciji s drugim antiepilepticima.

Nuspojave u tablici u nastavku su klasificirane prema organskim sustavima i sljedećoj učestalosti:

vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ) i nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

#### Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane neoplazme (uključujući ciste i polipe)

Rijetko: mijelodisplastični sindrom.

#### Poremećaj krvi i limfnog sustava

Često: trombocitopenija, leukopenija.

Manje često: krvarenje.

Rijetko: makrocitna anemija, makrocitoza.

Vrlo rijetko: poremećaji koštane srži, smanjena koncentracija fibrinogena i/ili koagulacijskog faktora VIII, oslabljena agregacija trombocita, produljeno vrijeme krvarenja, limfocitopenija, neutropenija, pancitopenija, anemija ili čista aplazija crvenih krvnih zrnaca.

Nepoznato: agranulocitoza.

#### Poremećaji imunološkog sustava

Manje često: angioedem.

Rijetko: eritematozni lupus, reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS sindrom).

Nepoznato: alergijske reakcije (vidi također "Poremećaji kože i potkožnog tkiva"), sindrom sustavnog upalnog odgovora.

#### Endokrini poremećaji

Rijetko: hiperandrogenizam (hirzutizam, virilizam, akne, gubitak kose s tipičnim muškim izgledom i/ili povećane razine androgena), hipotireoza.

#### Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: hiperamonemija<sup>\*1</sup>, povećana tjelesna težina (čimbenik rizika za sindrom policističnih jajnika, potrebno je pažljivo praćenje, vidjeti dio 4.4) ili smanjena tjelesna težina; povećan ili smanjen apetit.

Manje često: sindrom neodgovarajuće sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH).

Rijetko: hiperinzulinemija, niske razine IGFBP-1 (inzulinu sličan vezni protein faktora rasta 1), pretilost.

Vrlo rijetko: prijavljeni su abnormalni nalazi u testovima funkcije štitnjače, s nejasnim kliničkim značajem. Hiponatrijemija

#### Krvožilni poremećaji

Rijetko: vaskulitis.

#### Psihijatrijski poremećaji

Često: agresivnost\*, uznemirenost\*, poremećaj pažnje\*.

Rijetko: razdražljivost, halucinacije, zbunjenost, abnormalno ponašanje\*, psihomotorna hiperaktivnost\*, poremećaji učenja\*

\* Ove se nuspojave uglavnom opažaju u pedijatrijskoj populaciji.

#### Poremećaji živčanog sustava

- Često: omamljenost, tremor, parestezije, poremećaj pamćenja, nistagmus, omaglica.  
Manje često: prolazna koma, u nekim slučajevima povezana s povećanom učestalošću napadaja, ataksija.  
Rijetko: glavobolja, hiperaktivnost, spasticitet, stupor<sup>\*2</sup>, kognitivni poremećaj, diplopija.  
Vrlo rijetko: encefalopatija<sup>\*3</sup>, demencija povezana s cerebralnom atrofijom (reverzibilna nakon prekida liječenja), ekstrapiramidalni poremećaji, npr. Parkinsonov sindrom (reverzibilan).  
Nepoznato: pogoršanje napadaja, sedacija, letargija<sup>\*2</sup>.

#### Poremećaji uha i labirinta

- Vrlo rijetko: gubitak sluha (reverzibilan ili nepovratan), tinitus.

#### Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja

- Manje često: pleuralni izljev (eozinofilni).

#### Poremećaji probavnog sustava

- Vrlo često: bol, mučnina, povraćanje.  
Često: proljev, poremećaj gingive (uglavnom hiperplazija gingive), stomatitis.  
Rijetko: pankreatitis (ponekad sa smrtnim ishodom, vidjeti dio 4.4), hipersalivacija, ileus, intestinalna opstrukcija.

#### Poremećaji jetre i žuči

- Često: promjene jetrenih testova.  
Rijetko: teško oštećenje jetre<sup>\*4</sup>, uključujući zatajenje jetre (vidjeti dio 4.4).

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

- Često: gubitak kose, blijedenje kose, kovrčanje kose, poremećaji nokta i ležišta nokta.  
Rijetko: egzantem, multiformni eritem.  
Vrlo rijetko: Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom.  
Nepoznato: hirzutizam (npr. kao posljedica sindroma policističnih jajnika), hiperpigmentacija.

#### Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva

- Rijetko: rabdomioliza (vidjeti dio 4.4).  
Nepoznato: postoje izvješća o smanjenoj mineralnoj gustoći kostiju, osteopeniji, osteoporozi i prijelomima u bolesnika na dugotrajnoj terapiji natrijevim valproatom. Mehanizam kojim natrijev valproat utječe na metabolizam kostiju nije identificiran.

#### Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

- Često: urinarna inkontinencija.  
Vrlo rijetko: Fanconijev sindrom (s metaboličkom acidozom, fosfaturijom, aminoacidurijom, glikozurijom, reverzibilan nakon prekida liječenja), enureza u djece.  
Nepoznato: zatajenje bubrega, intersticijski nefritis, pogoršanje funkcije bubrega.

### Poremećaji reproduktivnog sustava i dojke

Često: amenoreja, dismenoreja.

Rijetko: sindrom policističnih jajnika, muška neplodnost.

Nepoznato: abnormalna spermatogeneza (sa smanjenim brojem i/ili pokretljivošću spermija).

### Prirođeni, obiteljski i genetski poremećaji

Urođene mane i razvojni poremećaji (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).

### Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko: hipotermija, edem

### Pretrage

Rijetko: Smanjenje faktora zgrušavanja (barem jednog), abnormalni testovi zgrušavanja (kao što je produljeno protrombinsko vrijeme, produljeno aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, produljeno trombinsko vrijeme, povećana vrijednost INR; vidjeti dijelove 4.4. i 4.6), deficit biotina/biotinida.

\*<sup>1</sup> Izolirana i umjereno izražena hiperamonijemija bez promjene parametara jetrene funkcije ne zahtijeva prekid liječenja. Također je prijavljena hiperamonijemija povezana s neurološkim simptomima. U tim slučajevima treba razmotriti dodatne pretrage (vidjeti dio 4.4).

\*<sup>2</sup> Slučajevi stupora i letargije ponekad su popraćeni povećanom učestalošću konvulzija, koje nestaju nakon smanjenja doze ili prekida uzimanja lijeka. Većina ovih slučajeva dogodila se tijekom kombiniranog liječenja (osobito s fenobarbitalom ili topiramatom) ili nakon brzog povećanja doze.

\*<sup>3</sup> U rijetkim slučajevima primijećena je encefalopatija nepoznate patogeneze koja se razvila ubrzo nakon primjene lijekova koji sadrže valproatnu kiselinu i bila je reverzibilna nakon prekida uzimanja lijeka. U nekoliko takvih slučajeva opisane su povišene razine amonijaka i, u slučaju kombinacije s fenobarbitalom, povećanje razine fenobarbitala. U izoliranim slučajevima, osobito pri visokim dozama ili u kombinaciji s drugim antiepilepticima, nađene su kronične encefalopatije. Oni su bili povezani s neurološkim simptomima i poremećajima visokih kortikalnih funkcija, čija se etiologija također nije mogla adekvatno objasniti.

\*<sup>4</sup> Posebnu pozornost treba obratiti na sljedeće znakove oštećenja jetre: smanjenje antiepileptičkog učinka karakterizirano ponavljanjem ili povećanjem epileptičkih napadaja, osjećaj tjelesne slabosti, gubitak apetita, mučnina ili ponovljeno povraćanje, epigastrična bol nepoznatog porijekla, stvaranje generaliziranog ili lokaliziranog edema, bezvoljnost, poremećaji svijesti sa smetenošću, uznemirenost i poremećaji kretanja. U vrlo rijetkim slučajevima uočeno je i oštećenje gušterače sa sličnim kliničkim karakteristikama. Djecu i dojenčad treba pažljivo pratiti zbog ovih kliničkih obilježja. Ako su gore navedeni simptomi postojani ili teški, potrebno je provesti odgovarajuće laboratorijske pretrage uz temeljiti klinički pregled (vidjeti točku 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi).

### 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.

#### 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 središnji živčani sustav. Međutim, nalokson treba koristiti s oprezom jer također može poništiti antiepileptičke učinke valproata.

## **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. Točni antiepileptički mehanizmi djelovanja valproata nisu utvrđeni. Pretpostavlja se da je njegova aktivnost kod epilepsije povezana s povećanim koncentracijama gama-aminomaslačne kiseline (GABA) u mozgu.

### **5.2 Farmakokinetička svojstva**

#### Apsorpcija

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

Kada se valproat primjenjuje na prazan želudac, vršne koncentracije valproatnog iona u plazmi postižu se oko 3 do 4 sata nakon primjene. Kliničko iskustvo pokazuje da unos hrane može utjecati na brzinu apsorpcije valproata.

Iako stopa apsorpcije u gastrointestinalnom traktu i fluktuacije u plazmatskim razinama valproata variraju ovisno o režimu doziranja i formulaciji, to ne utječe na učinkovitost valproata pri kroničnoj primjeni.

Općenito se smatra da je terapijski raspon između 50-100 µg/ml ukupnog valproata, iako se neki pacijenti mogu učinkovito kontrolirati koncentracijama u plazmi izvan tog raspona.

#### Distribucija

Valproat se u velikom postotku (90%) veže za proteine plazme unutar terapijskog raspona. Međutim, vezanje na proteine plazme ovisi o koncentraciji i smanjuje se pri visokim koncentracijama valproata. Vezanje se razlikuje od bolesnika do bolesnika i na njega mogu utjecati masne kiseline ili istodobna primjena drugih lijekova koji se u velikoj mjeri vežu na proteine plazme, poput salicilata. Neki kliničari preporučuju praćenje razine slobodnog valproata, jer one mogu točnije odražavati prodiranje valproata u središnji živčani sustav. Trenutačno nije postignut konsenzus o terapijskom rasponu slobodnih koncentracija. Međutim, praćenje razine ukupnog i slobodnog valproata može biti važno za procjenu promjena u kliničkom stanju pacijenta, istodobnoj primjeni lijekova ili doziranju valproata.

Prijenos preko placente (vidjeti dio 4.6)

Valproat prolazi placentalnu barijeru kod životinjskih vrsta i kod ljudi:

- Kod životinjskih vrsta valproat prolazi placentu u sličnoj mjeri kao i kod ljudi.
- Kod ljudi, razine valproata u pupkovini novorođenčadi pri porodu procijenjene su u znanstvenim studijama i utvrđeno je da su slične ili malo više od razina u plazmi majke.

Tijekom trudnoće, jetreni i bubrežni klirens rastu s povećanjem volumena distribucije u trećem tromjesečju, uz mogući pad koncentracije u plazmi unatoč istoj dozi. Osim toga, uočena je promjena u vezivanju proteina plazme tijekom trudnoće s povećanjem slobodne (terapeutske) valproatne kiseline.

Valproatna kiselina prelazi u majčino mlijeko. U stanju dinamičke ravnoteže, koncentracija u majčinom mlijeku iznosi približno 10% koncentracije u plazmi.

Koncentracija valproatne kiseline u cerebrospinalnoj tekućini iznosi 10% prevladavajuće koncentracije u plazmi.

#### Biotransformacija

Valproat se primarno metabolizira u jetri. Glavni metabolički putovi uključuju glukuronidaciju, mitohondrijsku beta-oksidaciju i mikrosomalnu oksidaciju.

Glavni metaboliti koji nastaju su konjugirani glukuronid, 2-propil-3-keto-pentanska kiselina i 2-propilhidroksipentanska kiselina. Uočeni su i drugi nezasićeni metaboliti. Ti se metaboliti prvenstveno eliminiraju urinarnim putem.

#### Eliminacija

Poluvrijeme eliminacije valproata iz plazme obično je u rasponu od 6 do 16 sati, s kraćim poluvrijemom eliminacije uočenim u bolesnika s epilepsijom liječenih drugim antiepilepticima koji induciraju enzime.

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.

Pedijatrijski pacijenti

U dobi iznad 10 godina, djeca i adolescenti imaju klirens valproata sličan onima zabilježenim u odraslih. U pedijatrijskih bolesnika mlađih od 10 godina, sistemski klirens valproata varira s dobi. U novorođenčadi i dojenčadi do 2 mjeseca starosti, klirens valproata smanjen je u usporedbi s odraslima i najniži je neposredno nakon rođenja. U pregledu znanstvene literature, poluvrijeme valproata u dojenčadi mlađe od dva mjeseca pokazalo je značajnu varijabilnost u rasponu od 1 do 67 sati. U djece u dobi od 2-10 godina klirens valproata je 50% veći nego u odraslih.

Oštećenje jetre

Poluvrijeme eliminacije valproata je produljeno u bolesnika s oštećenjem jetre. U slučaju predoziranja, primijećeno je vrijeme poluživota do 30 sati.

### 5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

#### Mutageni potencijal i kancerogenost

Valproat nije bio mutagen niti u bakterija niti u in vitro testu mišjeg limfoma i nije inducirao popravak DNA u primarnim kulturama hepatocita štakora. Međutim, *in vivo* proturječni rezultati dobiveni su za teratogene doze ovisno o načinu primjene. Nakon oralne primjene, prevladavajućeg načina primjene u ljudi, valproat nije izazvao kromosomske aberacije u koštanoj srži štakora niti dominantne letalne učinke u miševa. Intraperitonealna injekcija valproata povećala je broj lomova DNA lanaca i oštećenja kromosoma u glodavaca.

Osim toga, u objavljenim studijama zabilježene su povećane izmjene sestrinskih kromatida u bolesnika s epilepsijom izloženih valproatu u usporedbi s neliječenim zdravim subjektima. Međutim, dobiveni su proturječni rezultati usporedbom podataka u bolesnika s epilepsijom liječenih valproatom s podacima u neliječenih bolesnika s epilepsijom. Klinički značaj ovih DNK/kromosomskih nalaza nije poznat.

Pretklinički podaci ne pokazuju posebnu opasnost za ljude na temelju uobičajenih studija karcinogenosti.

U karcinogenim studijama na štakorima i miševima, uočena je povećana učestalost supkutanog fibrosarkoma pri visokim dozama u mužjaka štakora.

#### Reproduktivna toksičnost

Valproat je proizveo teratogene učinke (malformacije nekoliko organskih sustava) kod miševa, štakora i kunića.

Abnormalnosti u ponašanju prijavljene su u prvoj generaciji potomaka miševa i štakora nakon izlaganja in utero. Uočene su i neke promjene u ponašanju u drugoj generaciji, a te su promjene bile manje izražene u 3. generaciji miševa nakon akutne izloženosti prve generacije teratogenim dozama valproata in utero. Osnovni mehanizmi i klinički značaj ovih nalaza nisu poznati.

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 mlađih 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).

#### Kronična toksičnost

U studijama kronične toksičnosti kod štakora i pasa uočene su atrofija testisa, degeneracija sjemenovoda i nedovoljna spermatogeneza, kao i promjene u plućima i prostati. Klinička važnost ovih nalaza nije poznata.

## **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 aluminij)

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 iznad 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**

27. prosinca 2024.