POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih..

1. IME ZDRAVILA

Dipleksil 250 mg gastrorezistentne tablete
Dipleksil 500 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Učinkovina: seminatrijev valproat

Ena gastrorezistentna tableta zdravila Dipleksil 250 mg vsebuje 269,1 mg seminatrijevega valproata, kar ustreza 250 mg valprojske kisline.
Pomožne snovi z znanim učinkom:
Barvilo sončno rumeno FCF (E110): 0,2 mg

Ena gastrorezistentna tableta zdravila Dipleksil 500 mg vsebuje 538,2 mg seminatrijevega valproata, kar ustreza 500 mg valprojske kisline.
Pomožne snovi z znanim učinkom:
Barvilo karmoizin (E122): 0,104 mg
Barvilo rdeče 4R (E124): 0,091 mg
Natrij: 37,0 mg na tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentne tablete

Dipleksil 250 mg gastrorezistentne tablete:
Podolgovate tablete breskove barve brez napisa (približne dimenzije: dolžina 14,5 mm, širina 8 mm in debelina 5,5 mm).

Dipleksil 50 mg gastrorezistentne tablete:
Podolgovate tablete roza barve brez napisa (približne dimenzije: dolžina 19 mm, širina 10 mm in debelina 6,3 mm).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje maničnih epizod pri bipolarni motnji, kadar je litij kontraindiciran ali kadar ga bolnik ne prenaša. Nadaljevanje zdravljenja po manični epizodi bi bilo morda smiselno pri bolnikih, ki so

se odzvali na seminatrijev valproat v akutni manični fazi.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje:

Bolniki, ki so bili predhodno že zdravljeni z valprojsko kislino, morajo zdravljenje začeti z enakim dnevnim odmerkom in predpisano shemo jemanja. Po stabilizaciji bolnika z novim zdravilom se lahko vzpostavi shema z dvema do tremi odmerki dnevno.

Pogostost stranskih učinkov (v glavnem povišane ravni jetrnih encimov) je lahko povezana z odmerkom. Prednosti učinkovitejšega nadzorovanja napadov z večjimi odmerki je treba oceniti z vidika možnosti pogostejših neželenih učinkov.

Postopno večanje odmerka zdravila lahko vpliva na koncentracije fenitoina v krvi (glejte poglavje 4.4).

Pri bolnikih, ki imajo razdražljiva prebavila, se priporoča, da zdravilo vzamejo med obrokom in da začnejo z majhnim odmerkom zdravila, ki ga postopoma povečajo.

Manične epizode pri bipolarni motnji:

Odrasli bolniki

Dnevni odmerek pri posameznemu bolniku mora določiti in nadzorovati lečeči zdravnik.

Priporočeni začetni dnevni odmerek je 750 mg. Dodatno so v kliničnih preskušanjih dokazali sprejemljiv varnostni profil začetnega odmerka 20 mg seminatrijevega valproata/kg telesne mase. Odmerek je treba povečati, kolikor hitro je mogoče, da bi dosegli najmanjše terapevtske odmerke, ki imajo želeni klinični učinek. Dnevni odmerek je treba prilagoditi kliničnemu odzivu, da bi zagotovili najmanjši učinkoviti odmerek za posameznega bolnika.

Povprečni dnevni odmerek je običajno med 1000 in 2000 mg seminatrijevega valproata. Bolnike, ki prejemajo dnevni odmerek, večji od 45 mg/kg telesne mase, je treba skrbno spremljati.

Nadaljevanje zdravljenja manič nih epizod pri bipolarni motnji je treba prilagoditi individualno z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Dipleksil za zdravljenje manič nih epizod pri bipolarni motnji nista ugotovljeni pri bolnikih, mlajših od 18 let.

Deklice in ženske v rodni dobi

Valproat mora uvesti in nadzorovati specialist z izkušnjami na področju vodenja bipolarne motnje. Valproata se ne sme uporabljati pri deklicah in ženskah v rodni dobi, razen če druga zdravila niso učinkovita ali jih bolnica ne prenese.

Valproat se predpisuje in izdaja v skladu s programom za preprečevanje nosečnosti (poglavji 4.3 in 4.4).

Valproat se po možnosti predpiše kot samostojno zdravljenje (monoterapija) in v najmanjšem učinkovitem odmerku, če je mogoče v obliki s podaljšanim sproščanjem. Dnevni odmerek mora biti razdeljen na vsaj dva posamezna odmerka (glejte poglavje 4.6).

Moški
Priporočljivo je, da zdravljenje z zdravilom Dipleksil uvede in nadzoruje specialist, ki ima izkušnje z vodenjem bipolarne motnje (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Pri bolnikih z okvaro ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic je odmerek morda potrebno zmanjšati, pri bolnikih na hemodializi pa povečati. Valproat se dializira (glejte poglavje 4.9). Odmerjanje je treba prilagoditi skladno s kliničnim spremljanjem bolnika (glejte poglavje 4.4).

Način dajanja zdravila
Za peroralno uporabo.
Tablet se ne sme zdrobiti ali jih žvečiti, ampak jih je treba pogoltniti cele skupaj z vodo.

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo Dipleksil je kontraindiciarno v naslednjih primerih:
- preobčutljivost na učinkovino ali na katero koli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1,
- bolezen jeter (akutna ali kronična) ali znatno nepravilno delovanje jeter,
- osebna ali družinska anamneza hudega hepatitisa, vključno z zdravili povzročenim hepatitisom,
- jetrna porfirija,
- bolniki z ugotovljenimi mitohondrijskimi motnjami, ki jih povzročajo mutacije jedrnega gena, ki kodira mitohondrijski encim polimerazo γ (POLG), npr. sindromom Alpers-Huttenlocher, in otroci, stari manj kot dve leti, pri katerih sumijo na motnjo, povezano s POLG (glejte poglavje 4.4),
- bolniki z motnjami ciklusa sečnine (glejte poglavje 4.4),
- med nosečnostjo (glejte poglavji 4.4 in 4.6),
- pri ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Ob upoštevanju predhodno opisanih primerov trombocitopenije, zaviranja sekundarne faze agregacije trombocitov in nenormalnih parametrov strjevanja krvi se pred začetkom zdravljenja in nato ob rednih intervalih priporoča izvedba laboratorijskih preiskav, s katerimi se preveri strjevanje krvi in število trombocitov, zlasti če bolnika čaka kirurški poseg.

V primeru pojava podplutb, krvavitev ali drugih sprememb pri hemostazi/strjevanju krvi je treba zmanjšati odmerek ali ukiniti zdravljenje.

Poročali so o hiperamoniemiji z ali brez letargije ali kome. Pojavi se lahko tudi brez sprememb v testih jetrnih funkcij. V primeru znatnega kliničnega povečanja je treba zdravljenje ukiniti.

Ker lahko valproat reagira s sočasno odmerjenimi antiepileptičnimi zdravili, je treba redno, predvsem v zgodnji fazi zdravljenja, izvajati preiskave za ugotavljanja koncentracije drugih odmerjenih zdravil (glejte poglavje 4.5).

Valproat se delno izloča z urinom, in sicer v obliki ketonov, kar lahko povzroči lažno pozitivne rezultate pri analizi urina na ketonska telesa.

Poročali so o spremembah funkcije ščitnice, povezanih z odmerjanjem valproata, čeprav klinični pomen ni znan.

Pri bolnikih, ki so prejemali valprojsko kislino, je prišlo do odpovedi jeter, tudi smrtnih primerov.

Do teh zapletov je običajno prišlo v prvih šestih mesecih zdravljenja. Preden nastopi resna ali usodna hepatotoksičnost, se lahko pojavijo nespecifični simptomi, kot so slabo počutje, šibkost, letargičnost, obrazni edem, anoreksija ali bruhanje. Bolnike je treba skrbno spremljati, da se ne spregleda teh simptomov. Tako se pred zdravljenjem in nato ob rednih intervalih, predvsem v prvih šestih mesecih zdravljenja, priporoča izvajanje testov jetrnih funkcij. Poleg tega je priporočljiva skrbna ocena zdravstvene anamneze in zdravniški pregled.

Bolniki, ki jemljejo več različnih antikonvulzivov, otroci, bolniki s prirojenimi motnjami presnove, bolniki s hudimi konvulzivnimi napadi, ki jih spremljajo duševna zaostalost ter bolniki z organsko okvaro možganov, so še posebej izpostavljeni tveganju.
Glede na izkušnje so tveganju za nastanek usodne hepatotoksičnosti najbolj izpostavljeni otroci, mlajši od dveh let, zlasti tisti z zgoraj navedenimi stanji. Pri teh bolnikih je treba seminatrijev valproat predpisati kot samostojno zdravljenje (monoterapija), prav tako pa se priporoča spremljanje teh bolnikov. Treba je natančno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem. Pojavnost hepatotoksičnosti se znatno zmanjšuje in postopoma izzveni s starostjo.

Ob sumu na nepravilno delovanje jeter ali ob dokazanem nepravilnem delovanju jeter je treba zdravljenje takoj ukiniti. V nekaterih primerih je nepravilno delovanje jeter kljub ukinitvi zdravljenja napredovalo.

Zelo redko so poročali o hudem pankreatitisu, ki je lahko potencialno smrten. Ogroženi so predvsem mlajši otroci, s starostjo pa se tveganje zmanjšuje. Dejavniki tveganja lahko vključujejo hude epileptične napade, nevrološke spremembe ali antikonvulzivno zdravljenje. Tveganje za smrtni izid se poveča z odpovedjo jeter in pankreatitisom. Pri bolnikih z akutno bolečino v trebuhu je treba nemudoma opraviti zdravniški pregled. V primeru pankreatitisa je treba zdravljenje z valproatom prekiniti.

Hude kožne neželene reakcije in angioedem
V povezavi z zdravljenjem z valproatom so poročali o hudih kožnih neželenih reakcijah (SCARs – severe cutaneous adverse reactions), kot so Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), multiformni eritem in angioedem. Bolnike je treba seznaniti z znaki in simptomi resnih kožnih manifestacij in jih natančno nadzorovati. V primeru opaženih znakov SCARs ali angioedema je potrebno takojšnje ovrednotenje; če je diagnoza SCARs ali angioedema potrjena, je treba zdravljenje prekiniti.

Program za preprečevanje nosečnosti

Valproat je povezan z veliko možnostjo teratogenih učinkov, zato imajo otroci, ki so v maternici izpostavljeni valproatu, veliko tveganje za prirojene malformacije in nevrorazvojne motnje (glejte poglavje 4.6).

Zdravilo Dipleksil je kontraindicirano v naslednjih primerih:

- med nosečnostjo (glejte poglavji 4.3 in 4.6),
- pri ženskah v rodni dobi, razen če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.6).

Pogoji programa za preprečevanje nosečnosti:

Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora poskrbeti:

- da vedno oceni individualne okoliščine bolnice, slednjo vključi v razpravo in tako zagotovi njeno vključenost, se pogovori o različnih možnostih zdravljenja in poskrbi, da bolnica razume tveganja in ukrepe, potrebne za zmanjšanje tveganj,
- da pri vseh bolnicah oceni možnost nosečnosti,
- da bolnica razume in potrdi poznavanje tveganj za prirojene malformacije in nevrorazvojne motnje, vključno z razsežnostjo teh tveganj za otroke, ki so izpostavljeni valproatu v maternici,
- da bolnica razume potrebo po izvajanju testa nosečnosti pred uvedbo zdravljenja in med zdravljenjem, kot je potrebno,
- da je bolnica deležna svetovanja o kontracepciji in je sposobna izvajati učinkovito kontracepcijo (za dodatne podrobnosti glejte podpoglavje o kontracepciji v tem opozorilu v okvirju) brez prekinitve med celotnim trajanjem zdravljenja z valproatom,
- da bolnica razume potrebo po rednih ponovnih ovrednotenjih zdravljenja (vsaj enkrat na leto), ki jih opravi specialist z izkušnjami na področju vodenja bipolarne motnje,
- da bolnica razume, da se mora posvetovati z zdravnikom, takoj ko načrtuje nosečnost, za zagotovitev pravočasnega pogovora in prehoda na druge terapevtske možnosti, preden zanosi in preden preneha uporabljati kontracepcijo,
- da bolnica ve, da se mora v primeru nosečnosti nujno posvetovati z zdravnikom,
- da bolnica prejme vodnik za bolnice,
- da bolnica potrdi, da razume nevarnosti in potrebne previdnostne ukrepe v zvezi z uporabo valproata (letni obrazec o seznanitvi s tveganji).

Ti pogoji veljajo tudi za ženske, ki trenutno niso spolno aktivne, razen če predpisujoči zdravnik na podlagi prepričljivih razlogov oceni, da tveganja za nosečnost pri bolnici ni.

Deklice

- Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora poskrbeti, da starši/skrbniki deklic razumejo, da se

morajo obrniti na specialista, ko deklica, ki uporablja valproat, dobi menarho.

- Zdravnik, ki predpiše zdravilo, mora poskrbeti, da so starši/skrbniki deklice, ki je dobila menarho, izčrpno seznanjeni s tveganji za prirojene napake in nevrorazvojne motnje, vključno z razsežnostjo teh tveganj pri otrocih, ki so valproatu izpostavljeni v maternici.

- pri bolnicah, ki imajo menarho, mora predpisujoči specialist vsako leto znova ovrednotiti potrebo po zdravljenju z valproatom in presoditi o možnostih drugačnega zdravljenja. Če je valproat edino primerno zdravilo, se je treba pogovoriti o potrebi po uporabi učinkovite kontracepcije in o vseh drugih pogojih programa za preprečevanje nosečnosti. Specialist si mora po najboljših močeh prizadevati, da bi deklice prešle na drugo zdravilo, preden dosežejo odraslo dobo.

Test nosečnosti

Pred začetkom zdravljenja z valproatom je treba izključiti nosečnost. Zdravljenja z valproatom se pri ženskah v rodni dobi ne sme uvesti brez negativnega izvida testa nosečnosti (plazemski test nosečnosti), ki ga potrdi zdravnik; namen tega je izključiti nenamerno uporabo valproata med nosečnostjo.

Kontracepcija

Ženske v rodni dobi, ki jemljejo valproat, morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo neprekinjeno med celotnim trajanjem zdravljenja. Tem bolnicam je treba zagotoviti izčrpne informacije o preprečevanju nosečnosti; če ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, jih je treba napotiti na svetovanje o kontracepciji. Uporabljati morajo vsaj en učinkovit način kontracepcije (po možnosti način, ki ni odvisen od uporabnice, na primer maternični vložek ali vsadek), ali dva komplementarna načina kontracepcije, vključno s pregradnim načinom. Pri izbiri načina kontracepcije je treba v vsakem primeru oceniti individualne okoliščine in bolnico vključiti v pogovor, da je zagotovljena njena vključenost in sodelovanje pri izbranem načinu/izbranimi načini. Bolnica mora upoštevati vse nasvete za učinkovito kontracepcijo, tudi če ima amenorejo.

Zdravila, ki vsebujejo estrogene

Sočasna uporaba estrogenskih zdravil, vključno s hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo estrogen, lahko potencialno zmanjša učinkovitost valproata (glejte poglavje 4.5). Predpisovalci morajo ob uvedbi ali prenehanju uporabe estrogenskih zdravil spremljati klinični odziv (obvladanje konvulzij).

Po drugi strani pa valproat ne zmanjšuje učinkovitosti hormonskih kontraceptivov.

Letna specialistična ovrednotenja zdravljenja

Specialist mora vsaj enkrat na leto ponovno ovrednotiti, ali je valproat najprimernejše zdravilo za bolnico. Specialist se mora ob uvedbi zdravila in ob vsakem letnem ovrednotenju z bolnico pogovoriti o letnem obrazcu o seznanitvi s tveganji ter poskrbeti, da bolnica razume vsebino dokumenta.

Načrtovanje nosečnosti

Če ženska prejema valproat zaradi bipolarne motnje in namerava zanositi, se mora posvetovati s specialistom, ki ima izkušnje z vodenjem bipolarne motnje; zdravljenje z valproatom je treba prenehati in, če je treba, preiti na drugo zdravilo, preden ženska zanosi in preden preneha uporabljati kontracepcijo.

V primeru nosečnosti

Če ženska, ki uporablja valproat, zanosi, jo je treba nemudoma napotiti k specialistu, da ponovno ovrednoti zdravljenje z valproatom in presodi o drugih možnostih zdravljenja. Bolnice, pri katerih je prišlo do izpostavljenosti valproatu med nosečnostjo, in njihove partnerje je treba napotiti k specialistu, ki ima izkušnje na področju teratologije za oceno in svetovanje glede izpostavljene nosečnosti (glejte poglavje 4.6).

Farmacevt mora

- poskrbeti, da bolnica ob vsaki izdaji valproata dobi opozorilno kartico za bolnico in razume njeno vsebino,
- bolnici naročiti, naj v primeru načrtovane ali domnevne nosečnosti ne neha jemati valproata, temveč naj se nemudoma posvetuje s specialistom,

Izobraževalna gradiva

Da bi zdravstvenim delavcem in bolnicam pomagal pri izogibanju izpostavljenosti valproatu med nosečnostjo, je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom pripravil izobraževalna gradiva, ki poudarjajo opozorila, dajejo smernice za uporabo valproata pri ženskah v rodni dobi in navajajo podrobnosti o programu preprečevanja nosečnosti. Vodnik za bolnice in opozorilno kartico za bolnico je treba izročiti vsaki ženski v rodni dobi, ki uporablja valproat.

Letni obrazec o seznanitvi s tveganji mora specialist uporabiti ob uvedbi zdravljenja z valproatom in na vsakem letnem ponovnem ovrednotenju zdravljenja z valproatom.

Uporaba pri bolnikih moškega spola

Retrospektivna opazovalna študija kaže večje tveganje za nevrorazvojne motnje pri otrocih očetov, zdravljenih z valproatom v 3 mesecih pred otrokovim spočetjem, kot pri otrocih očetov, zdravljenih z lamotriginom ali levetiracetamom (glejte poglavje 4.6).

Iz previdnosti morajo predpisovalci bolnike moškega spola seznaniti s tem možnim tveganjem (glejte poglavje 4.6) in se z njimi pogovoriti o potrebi po učinkoviti kontracepciji, tudi za partnerko, med uporabo valproata in še vsaj 3 mesece po prenehanju zdravljenja z njim. Moški med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po prenehanju zdravljenja ne smejo darovati semena.

Predpisovalec mora bolnike moškega spola, zdravljene z valproatom, redno pregledovati, da oceni, ali je valproat za bolnika še vedno najprimernejše zdravilo. Pri bolnikih moškega spola, ki načrtujejo spočetje otroka, je treba razmisliti o ustreznih drugih možnostih zdravljenja in se z

njimi o teh možnostih pogovoriti. V vsakem primeru je treba oceniti bolnikove individualne okoliščine. Priporočljivo je poiskati nasvet specialista, ki ima izkušnje z vodenjem bipolarne motnje, kot je primerno.

Za zdravstvene delavce in za bolnike moškega spola so na voljo izobraževalna gradiva. Bolnikom moškega spola, ki jemljejo valproat, je treba izročiti vodnik za bolnike.

Pri bolnikih zdravljenih z antiepileptičnimi zdravili so pri zdravljenju različnih indikacij poročali o pojavu samomorilnih misli in vedenja. Majhno povečanje tveganja za samomorilne misli in vedenje je pokazala tudi metaanaliza randomiziranih s placebom nadzorovanih študij antiepileptičnih zdravil. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za natrijev valproat. Zato je treba bolnike opazovati za pojav znakov samomorilnih misli in vedenja ter razmisliti o primernem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, da poiščejo zdravniško pomoč takoj, ko se pojavijo znaki samomorilnih misli in vedenja.

Sočasna uporaba valprojske kisline/natrijevega valproata in karbapenemskih zdravil ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Bolniki z ugotovljeno mitohondrijsko boleznijo ali sumom nanjo

Valproat lahko izzove ali poslabša klinične znake osnovnih mitohondrijskih bolezni, ki jih povzročajo mutacije mitohondrijske DNK in jedrnega gena POLG. O akutni odpovedi jeter in smrti, povezani z jetri, ki ju je povzročil valproat, so pogosteje poročali zlasti pri bolnikih z dednimi nevrometabolnimi motnjami, ki jih povzročajo mutacije gena za mitohondrijski encim polimerazo γ (POLG), npr. sindromom Alpers-Huttenlocher.

Na motnje, povezane z genom POLG, je treba posumiti pri bolnikih s pozitivno družinsko anamnezo ali značilnimi simptomi za motnjo, povezano s POLG, kamor med drugim spadajo nepojasnjena encefalopatija, neodzivna epilepsija (fokalna, mioklonična), epileptični status pri pregledu, zaostanki v razvoju, psihomotorično nazadovanje, aksonalna senzorično-motorična nevropatija, miopatija, cerebralna ataksija, oftalmoplegija ali kompliciran migrena z okcipitalno avro. Opraviti je treba testiranje za mutacije gena POLG v skladu s trenutno klinično prakso za diagnostično oceno takšnih motenj (glejte poglavje 4.3).

Pri nekaterih bolnikih lahko, tako kot z drugimi antiepileptiki, namesto izboljšanja, pride do poslabšanja pogostnosti in resnosti konvulzij (vključno s status epilepticus), ali do pojava novih konvulzij z valproatom. V primeru poslabšanja konvulzij, je treba bolnikom svetovati, naj se takoj posvetujejo z zdravnikom (glejte poglavje 4.8).

Uporaba valproata lahko izjemoma povzroči imunološke manifestacije. Zato je treba njegovo uporabo pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom oceniti na podlagi razmerja med koristjo in tveganjem za bolnika.

Pri sumu na pomanjkanje encimov ciklusa sečnine moramo pred zdravljenjem opraviti presnovne študije, zaradi tveganja hiperamoniemije z valproatom (glejte poglavje 4.3).

Bolnike je treba opozoriti, da lahko na začetku zdravljenja pride do povečanja telesne mase; sprejeti je treba ustrezne ukrepe za zmanjšanje tega tveganja (glejte poglavje 4.8).

Bolniki z osnovnim pomanjkanjem karnitin palmitoil transferaze tipa II (CPT) se morajo zavedati povečanega tveganja za rabdomiolizo pri jemanju valproata.

Med zdravljenjem z valproatom ni priporočljivo uživanje alkohola.

Pri bolnikih z ledvično insuficienco bo morda potrebno zmanjšati odmerek. Ker je spremljanje plazemskih koncentracij lahko zavajajoče, morajo prilagoditve odmerka temeljiti na kliničnem spremljanju (glejte poglavje 5.2).

Ker gre za dolgotrajno zdravljenje, je treba, če razmišljamo o prekinitvi jemanja zdravila, to storiti postopoma in ne nenadoma.

Zdravilo Dipleksil 250 mg gastrorezistentne tablete vsebuje barvilo sončno rumeno (E110) in zdravilo Dipleksil 500 mg gastrorezistentne tablete vsebuje barvili karmoizin (E122) ter rdeče 4R (E124), ki lahko povzročajo alergijske reakcije.

Vsebnost natrija
Zdravilo Dipleksil 250 mg gastrorezistentne tablete: to zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na tableto, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

Zdravilo Dipleksil 500 mg gastrorezistentne tablete: to zdravilo vsebuje 37,0 mg natrija na tableto, kar je enako 1,85 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča Svetovna zdravstvena organizacija in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinek seminatrijevega valproata na druga zdravila

- Nevroleptiki, antidepresivi in benzodiazepini

Pri bolniku s shizoafektivno motnjo se je ob sočasnem zdravljenju z valprojsko kislino, sertralinom (antidepresiv) in risperidonom (nevroleptik) pojavila katatonija.

Prav tako sta prizadeta tudi presnova in vezava drugih učinkovin na plazemske beljakovine, kot je kodein. V kombinaciji z barbiturati, benzodiazepini (npr. diazepam, lorazepam, klonazepam), nevroleptiki ali antidepresivi lahko natrijev valproat okrepi osrednji zaviralni učinek teh zdravil.

Pri zdravih testnih osebah je valproat izpodrinil diazepam iz albuminske vezi v plazmi in zaviral njegovo presnovo. Pri kombiniranem zdravljenju se lahko koncentracija nevezanega diazepama poveča, plazemski očistek in volumen porazdelitve proste frakcije diazepama pa zmanjšata (za 25 %; 20 %). Vendar pa razpolovna doba ostane nespremenjena.

Kombinirano zdravljenje z zdravili, ki vsebujejo valprojsko kislino, in klonazepamom je povzročilo stanje absence pri bolnikih z anamnezo absenčnih napadov.

- Fenobarbital in primidon

Z valproatom povzročeno zvišanje koncentracije fenobarbitona, ki se lahko kaže kot huda sedacija, je posebnega kliničnega pomena. Če se to zgodi, je treba odmerek fenobarbitona ali primidona zmanjšati (primidon se delno presnovi v fenobarbiton).

- Fenitoin

Sočasno jemanje valprojske kisline in fenitoina je povezano z znižanimi plazemskimi koncentracijami fenitoina in povečano pogostnostjo epileptičnih napadov ter zvišanimi plazemskimi koncentracijami prostega fenitoina in toksičnostjo fenitoina. Valprojska kislina izpodriva fenitoin iz plazemskega albumina in zavira njegovo presnovo v jetrih. Zato je treba ob

sočasnem dajanju ali ukinitvi natrijevega valproata iz zdravljenja spremljati koncentracijo fenitoina v plazmi, odmerek fenitoina pa prilagoditi glede na klinično situacijo.

– Karbamazepin
Valprojska kislina lahko zviša ravni karbamazepina-10,11-epoksida do toksične meje, čeprav koncentracija karbamazepina ostane znotraj terapevtskega območja. Priporočamo klinično spremljanje bolnika, zlasti ob uvedbi kombiniranega zdravljenja. Po potrebi moramo odmerek prilagoditi.

– Etosuksimid
Natrijev valproat poveča koncentracijo etosuksimida v plazmi in tako poveča tveganje za neželene učinke. Pri kombiniranju obeh zdravil je priporočljiv nadzor nad plazemskimi koncentracijami etosuksimida.

– Lamotrigin
Valprojska kislina zavira presnovo lamotrigina. Zato je treba pri sočasni uporabi zmanjšati odmerek lamotrigina. V primeru, da se valprojska kislina in lamotrigin kombinirata se lahko poveča tveganje za kožne reakcije.

– Zidovudin
Valprojska kislina lahko poveča plazemsko koncentracijo zidovudina, kar poveča tveganje za toksične učinke.

– Felbamat
Valprojska kislina lahko poveča koncentracijo falbamata v plazmi za približno 50 %.

– Olanzapin
Valprojska kislina lahko zmanjša koncentracijo olanzapina v plazmi.

– Rufinamid
Valprojska kislina lahko poveča koncentracijo rufinamida v plazmi. To zvišanje je odvisno od koncentracije valprojske kisline. Potrebna je previdnost, zlasti pri otrocih, kajti v tej populaciji je navedeni učinek večji.

– Propofol
Valprojska kislina lahko povzroči povečano vrednost propofola v krvi. Pri sočasni uporabi z valproatom je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka propofola.

– Nimodipin
Pri sočasni uporabi se lahko občutno poveča koncentracija nimodipina v plazmi zaradi zaviranja presnove.

Učinek drugih zdravil na natrijev valproat

– Antiepileptiki
Pri kombiniranju natrijevega valproata z drugimi antiepileptiki je treba upoštevati, da so možni recipročni učinki na plazemske koncentracije: antiepileptiki, ki inducirajo encime, kot so fenobarbiton, primidon, fenitoin in karbamazepin, povečajo izločanje valprojske kisline in s tem zmanjšajo njen učinek.

V primeru sočasne uporabe s fenitoinom ali fenobarbitalom se lahko koncentracija presnovkov valprojske kisline zveča. Zato je treba bolnike, ki se zdravijo s tema dvema zdraviloma, skrbno spremljati glede znakov in simptomov hiperamoniemije.

Ob sočasni uporabi z natrijevim valproatom felbamat zviša koncentracijo proste valprojske kisline za približno 18 %.

- Meflokin

Meflokin poveča izločanje valprojske kisline, kar lahko povzroči večjo pogostnost epileptičnih napadov. Sočasno jemanje lahko zato povzroči epileptične napade.

- Zdravila, ki se močno vežejo na beljakovine

Acetilsalicilna kislina zmanjša vezavo valprojske kisline na beljakovine v plazmi. Natrijevega valproata in acetilsalicilne kisline se ne sme uporabljati sočasno za povišano telesno temperaturo ali bolečino, zlasti pri dojenčkih in majhnih otrocih.

- Antikoagulanti

Sočasna uporaba natrijevega valproata z antikoagulanti (varfarin) ali acetilsalicilno kislino lahko poveča nagnjenost h krvavitvam. Zato je priporočljivo redno spremljanje strjevanja krvi.

- Cimetidin, eritromicin

Koncentracija valprojske kisline v serumu se lahko poveča tudi med sočasnim zdravljenjem s cimetidinom ali eritromicinom.

- Fluoksetin

Koncentracija valprojske kisline v serumu se lahko poveča s sočasno uporabo fluoksetina. Prav tako so poročali tudi o primerih, ko so se koncentracije valprojske kisline v serumu zmanjšale zaradi sočasne uporabe fluoksetina.

- Karbapenemi

Pri sočasni uporabi s karbapenemskimi učinkovinami so poročali o zmanjšanju koncentracije valprojske kisline v krvi za 60 do 100 %, v približno dveh dneh. Zaradi hitrega pojava in obsega zmanjšanja, sočasna uporaba karbapenemskih učinkovin pri bolnikih, urejenih z valprojsko kislino ni obvladljiva, zato se ji je treba izogibati (glejte poglavje 4.4).

- Rifampicin

Rifampicin lahko zniža koncentracijo natrijevega valproata v krvi, kar zmanjša terapevtski učinek. Ob sočasnem zdravljenju z rifampicinom bo morda potrebno prilagoditi odmerek valprojske kisline.

- Zaviralci proteaz

Sočasno jemanje zaviralcev proteaz, kot sta lopinavir in ritonavir, lahko zniža koncentracijo valproata v plazmi.

- Holestiramin

Sočasno uporabljeni holestiramin lahko zniža koncentracijo valproata v plazmi.

- Zdravila, ki vsebujejo estrogen, vključno s hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo estrogen

Estrogeni so induktorji izooblik encima UDP-glukuronozil transferaze (UGT), ki so vključeni v glukuronidacijo valproata in lahko povečajo očistek valproata, kar povzroči znižanje serumske koncentracije valproata in s tem potencialno manjšo učinkovitost valproata (glejte poglavje 4.4). Potrebno je spremljati serumske vrednosti valproata.

Po drugi strani valproat nima indukcijskega učinka na encime, zato tudi ne zmanjša učinkovitosti estroprogestativnih učinkovin pri ženskah, ki jemljejo hormonske kontraceptive.

– Metamizol
Sočasna uporaba valproata in metamizola, ki je induktor presnovnih encimov, vključno s CYP2B6 in CYP3A4, lahko povzroči zmanjšanje koncentracije valproata v serumu, to pa lahko potencialno zmanjša klinično učinkovitost. Zato je pri sočasni uporabi metamizola in valproata priporočljiva previdnost; po potrebi je treba spremljati klinični odziv in/ali koncentracijo zdravila .

Druge interakcije:

– Topiramat/acetazolamid
Sočasna uporaba natrijevega valproata in topiramata ali acetazolamida je bila povezana z encefalopatijo in/ali hiperamoniemijo. Pri bolnikih, ki se zdravijo s tema zdraviloma je potrebno skrbno spremljati znake in simptome hiperamoniemične encefalopatije.

– Kvetiapin
Če se valprojska kislina uporablja sočasno s kvetiapinom, se lahko poveča tveganje za nevtropenijo/levkopenijo.

Alkohol
Valproat lahko potencira zaviralni učinek alkohola na osrednji živčni sistem.
Možno je, da lahko potencialno hepatotoksična zdravila, vključno z alkoholom, poslabšajo toksičnost za jetra.

– Litij
Pri kombiniranem zdravljenju z litijem je treba redno spremljati koncentraciji obeh učinkovin v plazmi.

– Klonazepam
Ker se natrijev valproat delno presnovi v ketonska telesa, je treba pri diabetikih s sumom na ketoacidozo upoštevati možnost lažno pozitivnih rezultatov testov izločanja ketonskih teles. Pri ženskah, ki jemljejo hormonske kontraceptive, niso opazili težnje po zniževanju plazemske koncentracije peroralnih kontraceptivov, saj natrijev valproat nima učinkov indukcije encimov.

– Klozapin
Sočasno zdravljenje z valproatom in klozapinom lahko poveča tveganje za nevtropenijo in s klozapinom izzvan miokarditis. Če je sočasna uporaba valproata in klozapina potrebna, je potrebno skrbno spremljanje glede teh dveh učinkov.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost in ženske v rodni dobi

Zdravljenje bipolarne motnje • Valproat je med nosečnostjo kontraindiciran. • Valproat je pri ženskah v rodni dobi kontraindiciran, razen če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Teratogenost in razvojni učinki zaradi izpostavljenosti *in utero*

Tveganje, povezano z izpostavljenostjo valproatu med nosečnostjo

Pri ženskah sta z nenormalnimi izidi nosečnosti pogosto povezani tako monoterapija z valproatom kot tudi politerapija z valproatom, vključno z drugimi antiepileptiki. Dostopni podatki kažejo, da pri politerapiji z antiepileptiki, vključno z valproatom v primerjavi z monoterapijo z valproatom obstaja povečano tveganje za prirojene malformacije.

Ugotovljeno je, da valproat prehaja skozi placentno pregrado tako pri živalskih vrstah kot pri ljudeh (glejte poglavje 5.2).

Študije na živalih: teratogeni učinki so bili dokazani pri miših, podganah in kuncih (glejte poglavje 5.3).

Prirojene malformacije zaradi izpostavljenosti in utero

Metaanaliza (vključno s podatki iz registrov in kohortnih študij) je pokazala, da ima hude prirojene malformacije približno 10,73 % otrok žensk z epilepsijo, ki so bile med nosečnostjo izpostavljene monoterapiji z valproatom (95 % interval zaupanja: 8,16–13,29). To tveganje je večje od tveganja za hujše malformacije v splošni populaciji, ki znaša približno 2 do 3 %). Tveganje je odvisno od odmerka, vendar pa praga odmerka, pod katerim tveganja ni, ni mogoče ugotoviti.

Dostopni podatki kažejo večjo incidenco blažjih in hujših malformacij. Med najpogostejšimi malformacijami so defekti nevralne cevi, dismorfizmi obraza, heiloshiza in palatoshiza, kraniostenoza, srčne, ledvične in urogenitalne hibe, hibe udov (vključno z obojestransko aplazijo koželjnice) in multiple anomalije, ki zajamejo različne telesne sisteme.

Izpostavljenost valproatu v maternici lahko povzroči malformacije oči (vključno s kolobomom, mikroftalmijo), o katerih so poročali skupaj z drugimi prirojenimi malformacijami. Te malformacije oči lahko prizadenejo vid.
Izpostavljenost valproatu v maternici lahko povzroči tudi okvaro/izgubo sluha zaradi malformacij ušesa in/ali nosu (neželeni učinek) in/ali zaradi neposredne toksičnosti za sluh. Opisani so primeri enostranske in obojestranske izgube ali okvare sluha. O izidu niso poročali v vseh primerih. V primerih, pri katerih so o izidu poročali, bolniki večinoma niso okrevali.

Nevrorazvojne motnje zaradi izpostavljenosti in utero

Podatki kažejo, da ima lahko izpostavljenost valproatu v maternici neželene učinke na duševni in telesni razvoj izpostavljenih otrok. Tveganje je odvisno od odmerka, na podlagi dostopnih podatkov pa ni mogoče ugotoviti praga odmerka, pod katerim ni tveganja. Natančno gestacijsko obdobje tveganja za te učinke je negotovo in ni mogoče izključiti, da tveganje obstaja celotno nosečnost.

Študije pri predšolskih otrocih, ki so bili valproatu izpostavljeni v maternici, kažejo, da je pri 30 do 40 % upočasnjen zgodnji razvoj, tako da npr. začnejo govoriti pozneje, pozneje shodijo, imajo slabše intelektualne zmožnosti, slabe jezikovne veščine (govorjenje in razumevanje) in težave s spominom.

Inteligenčni količnik (IQ) pri otrocih šoloobvezne starosti (6 let), ki so bili v maternici izpostavljeni valproatu, je bil v povprečju od 7 do 10 točk nižji kot pri otrocih, izpostavljenih drugim antiepileptikom. Čeprav vloge motečih dejavnikov ni mogoče izključiti, obstajajo dokazi, da je lahko pri otrocih, izpostavljenih valproatu, tveganje za intelektualno okvaro neodvisno od inteligenčnega količnika matere.

Podatkov o dolgoročnih izidih je malo.

Dostopni podatki iz populacijske študije kažejo, da pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni valproatu, obstaja večje tveganje za razvoj spektra avtističnih motenj (približno 3-kratno) in otroškega avtizma (približno 5-kratno) v primerjavi z neizpostavljeno populacijo v študiji.

Dostopni podatki iz druge populacijske študije kažejo, da pri otrocih, ki so bili v maternici izpostavljeni valproatu, obstaja večje tveganje za pojav motnje aktivnosti in pozornosti (ADHD) (približno 1,5-kratno) v primerjavi z neizpostavljeno populacijo v študiji.

Ženske v rodni dobi (glejte poglavje 4.4 zgoraj).

Zdravila, ki vsebujejo estrogen
Zdravila, ki vsebujejo estrogen, vključno s hormonskimi kontraceptivi, ki vsebujejo estrogen, lahko povečajo očistek valproata, kar bi povzročilo znižano koncentracijo valproata v serumu in potencialno zmanjšano učinkovitost valproata (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Če ženska načrtuje nosečnost
Če nosečnost načrtuje bolnica, ki zdravilo prejema zaradi bipolarne motnje, se je treba posvetovati s specialistom, ki ima izkušnje z vodenjem bipolarne motnje, zdravljenje z valproatom pa je treba ukiniti in uvesti alternativno zdravljenje, še preden bolnica zanosi in preden neha uporabljati kontracepcijo.

Nosečnice
Valproat je med nosečnostjo kontraindiciran za zdravljenje bipolarne motnje.

Če ženska, ki uporablja valproat, zanosi, jo je treba nemudoma napotiti k specialistu za presojo o drugih možnostih zdravljenja. Tonično-klonični napadi ali status epilepticus s hipoksijo pri materi lahko med nosečnostjo še posebej ogrozijo življenje matere in nerojenega otroka.

Če mora nosečnica v izrednih primerih zaradi epilepsije prejemati valproat kljub znanim tveganjem tega zdravila med nosečnostjo in po skrbnem pretehtanju drugih tveganj, je priporočljivo:

- uporabljati najmanjši učinkoviti odmerek in razdeliti dnevni odmerek valproata na več majhnih odmerkov, ki jih ženska jemlje tekom dneva. Uporaba oblike s podaljšanim sproščanjem ima lahko prednost pred drugimi oblikami zdravila, da bi se tako izognili visokim vrhovom koncentracije v plazmi (glejte poglavje 4.2).

Vse bolnice, pri katerih je prišlo do izpostavljenosti valproatu med nosečnostjo, in njihove partnerje je treba napotiti k specialistu, ki ima izkušnje na področju teratologije za oceno in svetovanje glede izpostavljene nosečnosti. Potrebno je specializirano predporodno spremljanje, da bi odkrili možne defekte nevralne cevi ali druge malformacije. Dodajanje folata pred nosečnostjo lahko zmanjša tveganje za defekte nevralne cevi, ki se lahko pojavijo pri vseh nosečnostih.

Vendar izsledki, ki so na voljo, ne kažejo, da bi preprečil prirojene napake ali malformacije zaradi izpostavljenosti valproatu.

Tveganje pri novorojenčkih

- Zelo redko so pri novorojenčkih mater, ki so med nosečnostjo jemale valproat, zabeležili hemoragični sindrom. Hemoragični sindrom je povezan s trombocitopenijo, hipofibrinogenemijo in/ali znižanjem drugih koagulacijskih faktorjev. Poročali so tudi o afibrinogenemiji, ki je lahko smrtna. Ta sindrom pa je treba razločevati od znižanja faktorjev vitamina K, ki ga povzročijo fenobarbital in induktorji encimov. Zato je treba pri novorojenčkih spremljati število trombocitov, koncentracijo fibrinogena v plazmi, koagulacijske teste in koagulacijske faktorje.
- Pri novorojenčkih mater, ki so v zadnjem trimesečju nosečnosti jemale valproat, so poročali o primerih hipoglikemije.
- Pri novorojenčkih mater, ki so med nosečnostjo jemale valproat, so poročali o primerih hipotiroidizma.
- Pri novorojenčkih mater, ki so v zadnjem trimesečju nosečnosti jemale valproat, se lahko pojavi odtegnitveni sindrom (zlasti npr. nemir, razdražljivost, hiperekscitabilnost, trzavica, hiperkinezija, motnje toničnosti, tremor, konvulzije in motnje hranjenja).

Moški in možno tveganje za nevrorazvojne motnje pri otrocih očetov, zdravljenih z valproatom v 3 mesecih pred spočetjem

Retrospektivna opazovalna študija v 3 nordijskih državah kaže večje tveganje za nevrorazvojne motnje (NDD – neuro-developmental disorders) pri otrocih (starih od 0 do 11 let) očetov, zdravljenih z monoterapijo z valproatom v 3 mesecih pred otrokovim spočetjem, kot pri otrocih očetov, zdravljenih z monoterapijo z lamotriginom ali levetiracetamom; kumulativno prilagojeno razmerje ogroženosti (ROg) je 1,50 (95 % IZ: 1,09-2,07). Prilagojeno kumulativno tveganje za NDD je bilo v skupini z valproatom med 4,0 % in 5,6 % in v sestavljeni skupini z lamotriginom/levetiracetamom med 2,3 % in 3,2 %. Študija ni bila dovolj velika za ugotavljanje povezanosti s specifičnimi podvrstami NDD, med omejitvami študije pa so možni moteči vplivi glede na indikacijo ter razlike v času spremljanja med izpostavljenima skupinama. Povprečni čas spremljanja otrok v skupini z valproatom je bil med 5,0 in 9,2 let, v skupini z lamotriginom/levetiracetamom pa med 4,8 in 6,6 let. V celoti gledano je mogoče, da imajo otroci očetov, zdravljenih z valproatom v 3 mesecih pred spočetjem, večje tveganje za NDD; vzročna vloga valproata je možna, ni pa potrjena. Poleg tega študija ni ocenila tveganja za NDD pri otrocih, rojenih moškim, ki so valproat prenehali jemati več kot 3 mesece pred spočetjem (tj. tako, da je bila mogoča nova spermatogeneza brez izpostavljenosti valproatu).

Iz previdnosti morajo predpisovalci bolnike moškega spola seznaniti s tem možnim tveganjem in se z njimi pogovoriti o potrebi po učinkoviti kontracepciji, tudi za partnerko, med uporabo valproata in še vsaj 3 mesece po prenehanju zdravljenja z njim (glejte poglavje 4.4). Bolniki moškega spola med zdravljenjem in vsaj še 3 mesece po prenehanju zdravljenja ne smejo darovati semena.

Predpisovalec mora bolnike moškega spola, zdravljene z valproatom, redno pregledovati, da oceni, ali je valproat za bolnika najprimernejše zdravilo. Pri bolnikih moškega spola, ki načrtujejo spočetje otroka, je treba razmisliti o ustreznih drugih možnostih zdravljenja in se z njimi o teh možnostih pogovoriti. V vsakem primeru je treba oceniti bolnikove individualne okoliščine. Priporočljivo je poiskati nasvet specialista, ki ima izkušnje z vodenjem bipolarne motnje, kot je primerno.

Dojenje

Valproat se pri človeku izloča v materinem mleku v koncentraciji, ki sega od 1 do 10 % koncentracije v materinem serumu. Pri dojenih novorojenčkih/dojenčkih zdravljenih žensk so ugotovili hematološke motnje (glejte poglavje 4.8).

Odločiti se je treba ali za prenehanje dojenja ali za prekinitev/prenehanje zdravljenja z zdravilom Dipleksil, upoštevaje korist dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

Plodnost

Pri ženskah, ki so jemale valproat, so poročali o amenoreji, policističnih jajčnikih in zvišani koncentraciji testosterona (glejte poglavje 4.8). Uporaba valproata lahko poslabša tudi plodnost moških (glejte poglavje 4.8). Iz obrazcev za poročanje izhaja, da so motnje plodnosti po ukinitvi zdravljenja reverzibilne.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ker ima seminatrijev valproat lahko, zlasti ob hkratnem uživanju alkohola ali jemanju drugih zdravil, ki zavirajo osrednji živčni sistem, zaviralni učinek na osrednji živčni sistem, se bolnikom odsvetuje težje delo, kot je upravljanje strojev ali vožnja, dokler se ne prepričajo, da zdravila pri njih ne povzročajo zaspanosti.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje poročani neželeni učinki natrijevega valproata so gastrointestinalne motnje, ki se pojavijo pri približno 20 % bolnikov. Primere hude (in celo smrtne) okvare jeter so opazili zlasti pri otrocih, zdravljenih z visokimi odmerki ali v kombinaciji z drugimi antiepileptiki.

Neželeni učinki so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine: zelo pogosti (≥1/10) pogosti (≥1/100 do <1/10) občasni (≥1/1000 do <1/100) redki (≥1/10 000 do <1/1000) zelo redki (<1/10 000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov) .

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)
Redki: Mielodisplastični sindrom.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema
Pogosti: trombocitopenija, levkopenija.
Občasni: krvavitev.
Redki: makrocitna anemija, makrocitoza.
Zelo redki: bolezni kostnega mozga, zmanjšana koncentracija fibrinogena in/ali koagulacijskega faktorja VIII, oslabljena agregacija trombocitov, podaljšan čas krvavitve, limfocitopenija, nevtropenija, pancitopenija, anemija ali čista aplazija rdečih krvničk.
Neznano: agranulocitoza.

Motnje imunskega sistema
Občasni: angioedem.
Redki: eritematozni lupus, izpuščaj zaradi zdravila z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (sindrom DRESS).
Neznano: Alergijske reakcije (glejte tudi “Bolezni kože in podkožja”), sindrom sistemskega vnetnega odziva.

Bolezni endokrinega sistema

Redki: hiperandrogenizem (hirzutizem, virilizem, akne, izpadanje las s tipičnim moškim videzom in/ali zvišane ravni androgenov), hipotiroidizem.

Presnovne in prehranske motnje
Pogosti: hiperamoniemija*[1], zvečana telesna masa (dejavnik tveganja za sindrom policističnih jajčnikov, potrebno je pozorno spremljanje, glejte poglavje 4.4) ali zmanjšana telesna masa; povečan ali zmanjšan apetit.
Občasni: Sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH).
Redki: hiperinzulinemija, nizke ravni IGFBP-1 (inzulinu podobnega rastnega faktorja, ki veže protein 1), debelost.
Zelo redki: Poročali so o nenormalnih rezultatih pri testih delovanja ščitnice z nejasnim kliničnim pomenom, hiponatriemija.

Žilne bolezni
Redki: vaskulitis.

Psihiatrične motnje
Pogosti: agresija*, vznemirjenost*, motnje pozornosti*.
Redki: razdražljivost, halucinacije, zmedenost, nenormalno vedenje*, psihomotorična hiperaktivnost*, motnje učenja*

* Te neželene učinke opažamo predvsem pri pediatrični populaciji.

Bolezni živčevja
Pogosti: zaspanost, tremor, parestezije, motnje spomina, nistagmus, omotica.
Občasni: prehodna koma, v nekaterih primerih povezana s povečano pogostnostjo napadov, ataksija.
Redki: glavobol, hiperaktivnost, spastičnost, stupor*[2], kognitivne motnje, diplopija.
Zelo redki: encefalopatija*[3], demenca, povezana s cerebralno atrofijo (reverzibilna po prekinitvi zdravljenja), ekstrapiramidne motnje, npr. Parkinsonov sindrom (reverzibilen).
Neznano: Poslabšanje napadov, sedacija, letargija*[2].

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta
Zelo redki: izguba sluha (reverzibilna ali ireverzibilna), tinitus.

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
Občasni: Plevralni izliv (eozinofilen).

Bolezni prebavil
Zelo pogosti: bolečina, navzea, bruhanje.
Pogosti: driska, bolezni dlesni (predvsem hiperplazija dlesni), stomatitis.
Redki: pankreatitis (včasih s smrtnim izidom, glejte poglavje 4.4), hipersalivacija, ileus, črevesna obstrukcija.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
Pogosti: spremembe jetrnih testov.
Redki: huda poškodba jeter*[4], vključno z odpovedjo jeter (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kože in podkožja
Pogosti: izpadanje las, bledenje las, kodranje las, bolezni nohtov in nohtne posteljice.
Redki: eksantem, multiformni eritem.
Zelo redki: Stevens-Johnsonov sindrom, Lyellov sindrom.
Neznano: hirzutizem (npr. kot posledica sindroma policističnih jajčnikov), hiperpigmentacija.

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
Redki: rabdomioliza (glejte poglavje 4.4).
Neznano: Poročali so o zmanjšani mineralni gostoti kosti, osteopeniji, osteoporozi in zlomih pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju z natrijevim valproatom. Mehanizem, s katerim natrijev valproat vpliva na presnovo kosti, ni bil ugotovljen.

Bolezni sečil
Pogosti: urinska inkontinenca.
Zelo redki: Fanconijev sindrom (s presnovno acidozo, fosfaturijo, aminoacidurijo, glikozurijo, reverzibilen po prekinitvi zdravljenja), enureza pri otrocih.
Neznano: odpoved ledvic, intersticijski nefritis, poslabšanje delovanja ledvic.

Motnje reprodukcije in dojk
Pogosti: amenoreja, dismenoreja.
Redki: sindrom policističnih jajčnikov, moška neplodnost.
Neznano: nenormalna spermatogeneza (z zmanjšanim številom in/ali gibljivostjo semenčic).

Prirojene in dedne genetske okvare
Prirojene malformacije in razvojne motnje (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
Redki: hipotermija, edem.

Preiskave
Redki: Zmanjšanje koagulacijskih faktorjev (vsaj enega), nenormalni koagulacijski testi (kot so podaljšan protrombinski čas, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas, podaljšan trombinski čas, povečana vrednost INR; glejte poglavji 4.4 in 4.6), pomanjkanje biotina/biotinida.

*[1] Izolirana in zmerno izražena hiperamoniemija brez sprememb parametrov delovanja jeter ne zahteva prekinitve zdravljenja. Poročali so tudi o hiperamoniemiji, povezani z nevrološkimi simptomi. V teh primerih je treba razmisliti o dodatnih preiskavah (glejte poglavje 4.4).
*[2] Primere stuporja in letargije včasih spremlja povečana incidenca konvulzij, ki izginejo po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi jemanja zdravila. Večina teh primerov se je pojavila med kombiniranim zdravljenjem (zlasti s fenobarbitalom ali topiramatom) ali po hitrem povečevanju odmerka.
*[3] V redkih primerih so opazili encefalopatijo neznane patogeneze, ki se je razvila kmalu po uporabi zdravil, ki vsebujejo valprojsko kislino in je bila reverzibilna po prekinitvi zdravljenja. V nekaj takšnih primerih so opisali zvišanje ravni amoniaka in v primeru kombinacije s fenobarbitalom zvišanje ravni fenobarbitala. V posameznih primerih, zlasti pri velikih odmerkih ali v kombinaciji z drugimi antiepileptiki, so ugotovili kronične encefalopatije. Te so bile povezane z nevrološkimi simptomi in motnjami visokih kortikalnih funkcij, katerih etiologije prav tako ni bilo mogoče ustrezno pojasniti.
*[4] Posebno pozornost je treba posvetiti naslednjim znakom poškodbe jeter: zmanjšanje antiepileptičnega učinka, za katerega je značilno ponavljanje ali povečanje epileptičnih napadov, občutek telesne oslabelosti, izguba apetita, navzea ali ponavljajoče se bruhanje, epigastrična bolečina neznanega izvora, nastanek generaliziranega ali lokaliziranega edema, brezvoljnost, motnje zavesti z zmedenostjo, vznemirjenostjo in motnjami gibanja. V zelo redkih primerih so opazili tudi poškodbe trebušne slinavke s podobnimi kliničnimi značilnostmi. Otroke in dojenčke je treba skrbno spremljati glede teh kliničnih značilnosti. Če so zgoraj navedeni simptomi vztrajni ali hudi, je treba poleg temeljitega kliničnega pregleda opraviti ustrezne laboratorijske preiskave (glejte točko 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi).

Pediatrična populacija

Varnostni profil valproata v pediatrični populaciji je primerljiv s tistim pri odraslih, toda nekateri neželeni učinki so hujši ali v glavnem opaženi v pediatrični populaciji. Posebno tveganje za hudo okvaro jeter obstaja pri dojenčkih in majhnih otrocih, zlasti mlajših od 3 let. Majhni otroci so tudi posebej izpostavljeni tveganju za pojav pankreatitisa. Ti tveganji se z naraščajočo starostjo zmanjšata (glejte poglavje 4.4). Psihiatrične motnje, na primer agresivnost, nemir, motnje pozornosti, nenormalno vedenje, psihomotorična hiperaktivnost in učne motnje, so v glavnem opažene v pediatrični populaciji.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Klinično stanje prevelikega odmerka valproata lahko povzroči komo. Smiselnost spiranja želodca ali izzivanja bruhanja je odvisna od tega, koliko časa je preteklo od zaužitja. Treba je uvesti splošne podporne ukrepe, pri čemer je treba posebno pozornost posvetiti ohranjanju ustreznega odvajanja urina. Ugotovljeno je bilo, da lahko nalokson zmanjša zaviralne učinke, ki jih ima valproat na osrednji živčni sistem. Vendar je potrebno nalokson uporabljati previdno, ker bi teoretično lahko tudi spremenil antiepileptične učinke valproata.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: osrednji živčni sistem; antiepileptiki in antikonvulzivi; oznaka ATC: N03 AG01

Mehanizem delovanja

Seminatrijev valproat v prebavnem traktu disociira do valproatnega iona. Mehanizmi antiepileptičnega delovanja valproata niso dokončno pojasnjeni. Domneva se, da je njegova aktivnost pri epilepsiji povezana s povečano koncentracijo gama-aminomaslene kisline (GABA) v možganih.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Z enakovrednimi peroralnimi odmerki seminatrijevega valproata in valprojske kisline dobimo enakovredne količine valproatnega iona v sistemu. Vendar pa se stopnja absorpcije valproatnega iona lahko spreminja v odvisnosti od načina uporabe (npr. na tešče ali po obroku).

Če bolniki vzamejo zdravilo na tešče, so največje plazemske koncentracije valproatnega iona ugotovljene po treh do štirih urah po odmerjanju zdravila. Klinične študije kažejo, da uživanje hrane lahko vpliva na hitrost absorpcije valproata.

Medtem ko se hitrost absorpcije iz prebavnega trakta in nihanja plazemskih koncentracij valproata spreminjajo z režimom odmerjanja in obliko, to ne vpliva na učinkovitost valproata pri dolgotrajnem zdravljenju.

Terapevtsko območje je od 50 do 100 µg/ml skupnega valproata, čeprav je nekatere bolnike mogoče nadzorovati tudi pri plazemskih koncentracijah, ki so višje ali nižje od navedenega razpona.

Porazdelitev
V terapevtskem območju se valproat močno veže (90 %) na plazemske beljakovine, pri čemer je vezava beljakovin odvisna od koncentracije in se zmanjšuje pri visokih koncentracijah valproata. Vezava se med bolniki razlikuje, nanjo pa lahko vplivajo maščobne kisline ali sočasna uporaba zdravil, za katera je značilno, da se močno vežejo na plazemske beljakovine, kot je npr. salicilat. Nekateri zdravniki svetujejo spremljanje koncentracij prostega valproata, ki lahko bolj natančno pokaže, v kolikšni meri valproat prehaja v centralni živčni sistem. Dogovora o tem, kakšno je terapevtsko območje prostega valproata, še ni. Vendar pa spremljanje koncentracij skupnega in prostega valproata lahko pomembno za oceno sprememb v kliničnem statusu bolnika, sočasno uporabljanih zdravilih ali pri odmerku valproata.

Prehajanje skozi placento (glejte poglavje 4.6)
Valproat pri živalih in pri ljudeh prehaja skozi placentno pregrado:
- Pri živalih valproat prehaja skozi placento v podobnem obsegu kot pri ljudeh.
- Pri ljudeh so v znanstveni študiji ocenili koncentracijo valproata v popkovnici novorojenčkov ob porodu in ugotovili, da je bila podobna ali nekoliko večja kot tista pri materi.

Med nosečnostjo se jetrni in ledvični očistek povečata s povečanjem volumna porazdelitve v tretjem trimesečju, z možnim zmanjšanjem koncentracije v plazmi kljub enakemu odmerku. Poleg tega so med nosečnostjo opazili spremembo vezave na beljakovine v plazmi s povečanjem proste (terapevtsko aktivne) valprojske kisline.

Valprojska kislina prehaja v materino mleko. V stanju dinamičnega ravnovesja je koncentracija v materinem mleku približno 10 % plazemske koncentracije.

Koncentracija valprojske kisline v možgansko hrbtenični tekočini je 10 % prevladujoče koncentracije v plazmi.

Biotransformacija
Presnova valproata v glavnem poteka v jetrih. Glavne presnovne poti so: glukuronidacija, beta oksidacija v mitohondrijih in mikrosomska oksidacija.
Glavni presnovki so konjugat glukuronida, 2-propil-3-keto-pentanojska kislina in 2-propil-hidroksipentanojska kislina. Opaziti je bilo tudi druge nenasičene presnovke. Ti presnovki se primarno izločajo z urinom.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja valproata iz plazme znaša običajno med 6 in 16 ur. Krajše razpolovne čase so opazili pri bolnikih z epilepsijo, zdravljenih z drugimi antiepileptiki, ki delujejo kot induktorji encimov.

Pri bolnikih, ki zdravilo prejemajo v obliki monoterapije, je bilo pri določenem odmerku opaziti daljše razpolovne čase in večje koncentracije valproata kot pri bolnikih, ki so zdravilo prejemali sočasno z drugimi zdravili. To je v glavnem posledica encimske indukcije, ki jo povzročijo drugi antiepileptiki, kar posledično pospeši očistek valproata z glukuronidacijo in mikrosomsko oksidacijo.

Zaradi navedenih sprememb pri očistku valproata je treba vedno, ko se uvede ali ukine sočasno zdravljenje z drugimi antiepileptiki, okrepiti spremljanje koncentracij antiepileptikov.

Pediatrična populacija
Pri otrocih in mladostnikih, starejših od 10 let, je očistek valproata podoben kot pri odraslih. Pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 10 let, se sistemski očistek valproata spreminja glede na starost. Pri novorojenčkih in dojenčkih do 2. meseca starosti je očistek valproata zmanjšan v primerjavi z odraslimi in je najmanjši neposredno po rojstvu. V pregledu znanstvene literature je razpolovni čas valproata pri dojenčkih, mlajših od dveh mesecev, pokazal znatno variabilnost v razponu od 1 do 67 ur. Pri otrocih, starih od 2 do 10 let, je očistek valproata 50 % večji kot pri odraslih.

Okvara jeter
Razpolovni čas izločanja valproata je pri bolnikih z okvaro jeter podaljšan. V primeru prevelikega odmerjanja so opazili razpolovni čas do 30 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Mutagenost in karcinogenost

Valproat ni bil mutagen ne pri bakterijah ne v preizkusu mišjega limfoma *in vitro* ter ni izzval poprave DNA v kulturah primarnih hepatocitov podgan. Toda *in vivo* so s teratogenimi odmerki ugotovili nasprotujoče si rezultate, odvisno od poti uporabe. Po peroralni uporabi, ki je pretežna pot uporabe pri človeku, valproat ni povzročil kromosomskih aberacij v kostnem mozgu podgan niti dominantnih letalnih učinkov pri miših. Intraperitonealno injiciranje valproata je pri glodalcih povečalo prekinitve verige DNA in okvare kromosomov. Poleg tega so v objavljenih študijah poročali o več izmenjavah sestrskih kromatid pri bolnikih z epilepsijo, izpostavljenih valproatu, kot pri zdravih osebah, ki niso prejemale valproata. A s primerjavo podatkov bolnikov z epilepsijo, zdravljenih z valproatom, in podatkov nezdravljenih bolnikov z epilepsijo so dobili nasprotujče si rezultate. Klinični pomen teh ugotovitev o DNA/kromosomih ni znan. Predklinični podatki na osnovi običajnih študij karcinogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V rakotvornih študijah na podganah in miših so pri velikih odmerkih pri podganjih samcih opazili povečano pojavnost podkožnega fibrosarkoma.

Toksični vpliv na sposobnost razmnoževanja

Valproat je pri miših, podganah in kuncih povzročil teratogene učinke (malformacije v več organskih sistemih).
Poročali so o vedenjskih nepravilnostih v prvi generaciji potomstva miši in podgan po izpostavljenosti *in utero*. Nekatere vedenjske spremembe so opažali tudi v 2. generaciji in te so bile manj izrazite v 3. generaciji miši po akutni izpostavljenosti prve generacije teratogenim odmerkom valproata *in utero*. Osnovni mehanizmi in klinični pomen teh ugotovitev niso znani.
Pri študijah toksičnosti s ponovljenimi odmerki so pri odraslih podganah oz. psih po peroralnih odmerkih 1250 mg/kg/dan oz. 150 mg/kg/dan poročali o degeneraciji/atrofiji testisov ali nenormalni spermatogenezi ter zmanjšanju mase testisov.
Pri mladih podganah je bilo zmanjšanje mase testisov ugotovljeno samo pri odmerkih, ki so presegali največji tolerančni odmerek (od 240 mg/kg/dan intraperitonealno ali intravenozno) brez povezanih histopatoloških sprememb. Pri tolerančnih odmerkih učinki na reproduktivne organe samcev niso bili ugotovljeni (do 90 mg/kg/dan). Na podlagi teh podatkov je bilo zaključeno, da mlade živali za spremembe testisov niso nič bolj dovzetne kot odrasle živali. Pomen teh ugotovite za pediatrično populacijo ni znan.
Pri študijah plodnosti na podganah valproat v odmerkih do 350 mg/kg/dan ni vplival na sposobnost razmnoževanja pri samcih. Ne glede na to je pri ljudeh kot neželeni učinek ugotovljena neplodnost pri moških (glejte poglavji 4.6 in 4.8).

Kronična toksičnost
V študijah kronične toksičnosti pri podganah in psih so opazili atrofijo testisov, degeneracijo semenovoda in nezadostno spermatogenezo ter spremembe pljuč in prostate. Klinični pomen teh ugotovitev ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

250 mg gastrorezistentne tablete:

Jedro tablete:
silicijev dioksid

predgelirani škrob
povidon

Obloga tablete:
titanov dioksid (E171)
smukec
povidon
hipromelozaftalat
diacetilirani monogliceridi
sončno rumeno (E110)
vanilin

500 mg gastrorezistentne tablete:

Jedro tablete:
silicijev dioksid
predgelirani škrob
povidon

Obloga tablete:
titanov dioksid (E171)
smukec
povidon
hipromelozaftalat
diacetilirani monogliceridi
karmiozin (E122)
rdeče Ponceau 4R (E124)
vanilin

6.2 Inkompatibilnosti

Podatek ni potreben.

6.3 Rok uporabnosti

24 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturah do 25 °C. Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago. Omote shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

250 mg in 500 mg gastrorezistentne tablete so pakirane v pretisnih omotih iz aluminija/PVDC+PVC/PE/PVDC.

Primarna ovojnina (pretisni omot) je pakiran v škatlo skupaj z navodili za uporabo.

Pakiranja po 20, 30, 60 in 90 gastrorezistentnih tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/23/03044/001-008

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 14. 12. 2023
Datum zadnjega podaljšanja: 24. 04. 2024

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 12. 2024