

## 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

Depakine chrono 300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Depakine chrono 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

#### Depakine chrono 300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 199,8 mg natrijevega valproata in 87 mg valprojske kisline, kar skupaj ustreza 300 mg natrijevega valproata.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 28,3 mg natrija.

#### Depakine chrono 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 333 mg natrijevega valproata in 145 mg valprojske kisline, kar skupaj ustreza 500 mg natrijevega valproata.

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje 47,2 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tablete s podaljšanim sproščanjem

Depakine chrono 300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so bele barve, podolgovate, bikonveksne, z razdelilno zarezo na obeh straneh. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

Depakine chrono 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so bele barve, podolgovate, bikonveksne, z razdelilno zarezo na obeh straneh. Tableta se lahko deli na enaki polovici.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

- zdravljenje generalizirane ali parcialne epilepsije, posebno z naslednjim vzorcem napadov:
  - absenca
  - mioklonični napadi
  - tonično-klonični napadi
  - atonični napadi
  - mešane oblike
- parcialna epilepsija:

- preprosti ali kompleksni napadi
  - sekundarno generalizirani napadi
  - specifični sindromi (Lennox-Gastaut, Westov)
- zdravljenje maničnih obdobji bipolarni motnje, če je litij kontraindiciran ali ga bolnik ne prenese. Nadaljevanje zdravljenja po obdobju manije pride v poštev pri bolnikih, ki so se odzvali na valproat pri akutni maniji.

## 4.2 Odmerjanje in način uporabe

### **Bolniki z epilepsijo:**

Pri določanju dnevnega odmerka je treba upoštevati bolnikovo starost in telesno maso, pa tudi posameznikovo občutljivost za valproat.

Pomembni sta predvsem klinično stanje in pogostost epileptičnih napadov. Pri napadih, ki jih ne nadzorujemo zadovoljivo, ali kadar sumimo, da se bodo pojavili neželeni učinki, nam pri določanju optimalnega odmerka poleg kliničnega opazovanja bolnika lahko pomaga določanje plazemskih koncentracij valprojske kisline. Po poročilih je učinkovito območje med 40 in 100 mg/l (300 do 700 mikromol/l).

### *Začetek zdravljenja z zdravilom Depakine chrono*

Pri še nezdravljenih bolnikih je uvajanje zdravila Depakine chrono postopno: odmerek se zveča na dva do tri dni. Optimalni dnevni odmerek je tako dosežen približno v enem tednu.

Pri bolnikih, ki se že zdravijo z drugimi antiepileptiki, je priporočljivo optimalni dnevni odmerek zdravila Depakine chrono doseči v dveh tednih in šele nato postopno ukinjati prejšnje zdravilo.

Dodajanje drugih antiepileptikov zdravilu Depakine chrono mora biti prav tako postopno, pri tem pa je treba upoštevati možne interakcije med zdravili (glejte poglavje 4.5).

### *Praktični nasveti glede uporabe in odmerjanja*

#### Odmerjanje

Začetni dnevni odmerek je običajno 10 do 15 mg/kg, potem ga ustrezno zvečujemo (glejte zgoraj). Optimalni dnevni odmerek je ponavadi med 20 in 30 mg/kg. Ob slabo kontroliranih epileptičnih napadih lahko odmerek še naprej ustrezno zvečujemo, vendar moramo bolnike, ki prejemaajo dnevne odmerke, večje od 50 mg/kg, skrbno nadzorovati (glejte poglavje 4.4).

- Pri otrocih je običajen dnevni odmerek približno 30 mg/kg.
- Pri odraslih je običajen dnevni odmerek med 20 in 30 mg/kg.
- Pri starejših bolnikih je farmakokinetika zdravila Depakine chrono spremenjena, vendar ima to le majhen kliničen pomen. Odmerjanje je treba določiti glede na terapevtski odziv.

#### Uporaba

Oblika tablet s podaljšanim sproščanjem učinkovine (Depakine chrono) omogoča jemanje le enkrat na dan. Zdravilo Depakine chrono je primerno tudi za otroke, ki so že sposobni jemati tablete. Tablete se lahko prepolovijo. Hrana in pijača ne vplivata na absorpcijo zdravila Depakine chrono.

### **Zdravljenje in preprečevanje manične epizode v povezavi z bipolarno motnjo:**

#### *Odrasli:*

Dnevno odmerjanje mora določiti in individualno kontrolirati lečeči zdravnik.

Začetni priporočeni dnevni odmerek je 750 mg. Poleg tega je v kliničnih preskušanjih sprejemljive varnostne značilnosti pokazal tudi začetni odmerek 20 mg valproata/kg/dan. Oblike s podaljšanim sproščanjem je mogoče uporabljati enkrat ali dvakrat na dan. Odmerek je treba povečati, kolikor hitro je mogoče, da bi dosegli najmanjši terapevtski odmerek, ki povzroči želeni klinični učinek. Dnevni odmerek je treba prilagoditi kliničnemu odzivu, da bi zagotovili najmanjši učinkoviti odmerek za vsakega posameznega bolnika.

Povprečni dnevni odmerek je med 1000 in 2000 mg valproata. Bolnike, ki dobivajo dnevne odmerke, večje od 45 mg/kg, je treba natančno nadzirati.

Nadaljevanje zdravljenja maničnih epizod bipolarnе motnje je treba prilagoditi individualno z uporabo najmanjšega učinkovitega odmerka.

#### *Pediatrična populacija*

Učinkovitost zdravila Depakine chrono za zdravljenje maničnih obdobij bipolarnе motnje ni ocenjena pri bolnikih, mlajših od 18 let. Glede varnostnih informacij pri otrocih glejte poglavje 4.8.

#### Deklice in ženske v rodni dobi

Zdravljenje z valproatom mora uvesti in nadzorovati specialist, ki ima izkušnje z vodenjem epilepsije ali bipolarnе motnje. Pri deklicah in ženskah v rodni dobi se valproata ne sme uporabljati, razen če druga zdravila niso učinkovita ali jih bolnica ne prenese. Valproat je treba predpisovati in izdajati v skladu s programom za preprečevanje nosečnosti med uporabo valproata (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Valproat naj bi po možnosti predpisovali kot monoterapijo in v najmanjšem učinkovitem odmerku ter po možnosti v obliki s podaljšanim sproščanjem. Dnevni odmerek je treba razdeliti na vsaj dva enkratna odmerka (glejte poglavje 4.6).

#### Moški

Priporočljivo je, da zdravljenje z valproatom uvede in nadzoruje specialist, ki ima izkušnje z vodenjem epilepsije ali bipolarnе motnje (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

#### *Pri bolnikih z insuficienco ledvic*

Pri bolnikih z insuficienco ledvic je lahko potrebno zmanjšanje odmerka, pri bolnikih na hemodializi pa povečanje odmerka. Valproat se dializira (glejte poglavje 4.9). Odmerjanje je treba prilagoditi upoštevanje klinično spremljanje bolnika (glejte poglavje 4.4).

### **4.3 Kontraindikacije**

Zdravilo Depakine chrono je kontraindicirano v naslednjih primerih:

#### Zdravljenje epilepsije

- med nosečnostjo, razen če ni nobenega drugega primernega zdravila (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).

#### Zdravljenje bipolarnе motnje

- 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),
- preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov,
- akutni ali kronični hepatitis,
- hude oblike hepatitisa v anamnezi ali družini, predvsem povezane z zdravili,
- jetrna porfirija,
- bolniki z ugotovljenimi motnjami ciklusa sečnine (glejte poglavje 4.4),
- bolniki z nekorigiranim sistemskim primarnim pomanjkanjem karnitina (glejte poglavje 4.4, "Bolniki s tveganjem za hipokarnitinemijo"),

- bolniki z ugotovljenimi mitohondrijskimi motnjami, ki jih povzročajo mutacije jedrnega gena, ki kodira mitohondrijski encim polimerazo  $\gamma$  (POLG), npr. sindromom Alpers-Huttenlocher, in otroci, stari manj kot dve leti, pri katerih sumijo na motnjo, povezano s POLG (glejte poglavje 4.4).

#### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

##### **Program za preprečevanje nosečnosti**

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

Zdravilo Depakine chrono je kontraindicirano v naslednjih primerih:

##### **Zdravljenje epilepsije**

- med nosečnostjo, razen če ni nobenega drugega primernega zdravila (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).

##### **Zdravljenje bipolarnе motnje**

- 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 v vsakem primeru oceni individualne okoliščine bolnice, bolnico vključi v razpravo in tako zagotovi njeno zavzetost, se pogovori o 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, izpostavljene valproatu *in utero*,
- 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 epilepsije ali bipolarnе motnje,
- da bolnica razume, da se mora posvetovati z zdravnikom, čim 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, izpostavljenih valproatu *in utero*.
- Pri bolnicah, ki so že imele menarho, mora predpisujoči specialist vsako leto znova ovrednotiti potrebo po zdravljenju z valproatom in presoditi o možnostih drugega 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 zavzetost in sodelovanje pri izbranem načinu/izbranimi načini. Bolnica mora upoštevati vse nasvete za učinkovito kontracepcijo, tudi če ima amenorejo.

#### Zdravila, ki vsebujejo estrogen

Sočasna uporaba zdravil, ki vsebujejo estrogen, vključno z estrogenskimi kontraceptivi, ima lahko za posledico manjšo učinkovitost valproata (glejte poglavje 4.5). Zdravnik naj spremlja klinični odgovor (nadzor pojavnosti krčev in nadzor razpoloženja) ob vpeljavi terapije z zdravili, ki vsebujejo estrogen ali ob prekinitvi take terapije.

Nasprotno, 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 o letnem obrazcu o seznanitvi s tveganji z bolnico pogovoriti ob uvedbi zdravila in ob vsakem letnem ovrednotenju ter poskrbeti, da bolnica razume vsebino dokumenta.

#### Načrtovanje nosečnosti

Če nosečnost načrtuje bolnica, ki zdravilo prejema zaradi epilepsije, mora specialist, ki ima izkušnje z vodenjem epilepsije, ponovno oceniti zdravljenje z valproatom in presoditi možnosti za drugačno zdravljenje. Na vsak način si je treba prizadevati, da bolnica preide na ustrezno drugo zdravilo, preden zanosi in preden neha uporabljati kontracepcijo (glejte poglavje 4.6). Če zamenjava ni mogoča, mora biti ženska deležna dodatnega svetovanja o tveganjih valproata za nerojenega otroka kot pomoč pri sprejetju njene premišljene odločitve glede načrtovanja družine.

Če ženska prejema valproat zaradi bipolarnе motnje in namerava zanositi, se mora posvetovati s specialistom, ki ima izkušnje z vodenjem bipolarnе motnje; zdravljenje z valproatom je treba prenehati in, če je treba, preiti na drugo zdravilo, preden ženska zanosi in preden neha 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 izpostavljenosti 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 epilepsije ali bipolarni 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.

#### **Posebna opozorila**

##### **Huda jetrna okvara**

##### – Okoliščine, v katerih se pojavi

Izjemoma so poročali o primerih hude (včasih smrtne) jetrne okvare po jemanju valproata. Izkušnje kažejo, da so pacienti z največjim tveganjem, posebej v primerih, ko prejemajo več antiepileptikov hkrati, dojenčki in otroci mlajši od treh let s hudo obliko epilepsije, posebno tisti z možgansko okvaro, ki so duševno manj razviti in/ali imajo prirojene presnovne bolezni, vključno z mitohondrijskimi motnjami, kot so pomanjkanje karnitina, motnje ciklusa sečnine, mutacije POLG (glejte poglavji 4.3 in 4.4), ali degenerativne bolezni.

Pri večini od njih se je okvara pojavila v prvih šestih mesecih zdravljenja. Po tretjem letu starosti se pogostost jetrne okvare bistveno zmanjša, nato se z leti postopno zmanjšuje.

– Prepoznavni znaki

Klinični simptomi so za zgodnjo diagnozo bistvenega pomena. Posebno pozorni moramo biti na znake, ki se pojavijo pred zlatenico, posebej pri rizičnih bolnikih (gl. Okoliščine, v katerih se pojavi huda jetrna okvara):

- nespecifični simptomi, ki se običajno pojavijo nenadoma, kot so astenija, neješčnost, letargija, zaspanost, so včasih povezani s ponavljajočim se bruhanjem in bolečinami v trebuhu,
- ponoven pojav napadov pri bolnikih z epilepsijo.

Bolnike (pri otrocih pa njihove družinske člane) moramo opozoriti, da zdravnika o pojavu kateregakoli teh znakov takoj obvestijo. V takih primerih je treba nemudoma opraviti preiskave, ki vključujejo klinični pregled in laboratorijsko oceno delovanja jeter.

– Odkrivanje:

Pred začetkom zdravljenja in prvih šest mesecev jemanja zdravila moramo redno spremljati delovanje jeter. Po spremembah sočasno uporabljenih zdravil (povečanje odmerka ali dodatek zdravil), za katera je znano, da vplivajo na jetra, je treba ponovno začeti spremljati delovanje jeter, kot je ustrezno (glejte tudi poglavje 4.5 o tveganju za okvaro jeter s salicilati in z drugimi antiepileptiki, vključno s kanabidiolom).

Med običajnimi preiskavami moramo opraviti teste, ki kažejo na sintezo beljakovin, posebno protrombinski čas. Pri nenormalno skrajšanem protrombinskem času, posebej v povezavi z drugimi biološkimi nepravilnostmi (pomembno zmanjšanje fibrinogena in koagulacijskih dejavnikov; zvečana koncentracija bilirubina in transaminaz), moramo zdravljenje z zdravilom Depakine chrono takoj ustaviti. Če bolnik jemlje tudi salicilate, moramo zaradi varnosti ustaviti tudi zdravljenje z njimi, saj se presnavljajo po isti poti.

## **Pankreatitis**

Znani so zelo redki primeri hudega pankreatitisa, ki se lahko konča s smrtjo. Še posebej ogroženi so majhni otroci; nevarnost se s starostjo zmanjšuje. Dejavniki tveganja so hudi epileptični napadi, nevrolške okvare in sočasno zdravljenje z drugimi antikonvulzivi. Pri pankreatitisu in sočasni jetrni okvari se nevarnost smrtnega izida še zveča.

Pri bolnikih z akutnimi bolečinami v trebuhu je potrebna takojšnja zdravniška obravnava. V primeru pankreatitisa je treba zdravljenje z valproatom prekiniti.

## **Samomorilne misli in vedenje**

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 meta analiza randomiziranih s placebom nadzorovanih študij antiepileptičnih zdravil. Mehanizem tveganja še ni znan, vendar razpoložljivi podatki ne izključujejo možnosti povečanega tveganja za valproat.

Zato je treba pri bolnikih spremljati znake samomorilnih misli in vedenja ter razmisliti o primernem zdravljenju. Bolnikom (in negovalcem bolnikov) je treba svetovati, da poiščejo zdravniško pomoč takoj, ko se pojavijo znaki samomorilnih misli in vedenja.

## **Karbapenemi**

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

## **Poslabšanje konvulzij**

Nekateri bolniki lahko, tako kot z drugimi antiepileptiki, namesto izboljšanja, doživijo reverzibilno poslabšanje frekvence in moči konvulzij (vključno s status epilepticus), pojavijo se lahko nove vrste konvulzij z valproatom. V primeru poslabšanja konvulzivnega stanja se mora bolnik takoj posvetovati z zdravnikom (glejte poglavje 4.8).

### **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 pri bolnikih z dednimi nevrometabolnimi motnjami, ki jih povzročajo mutacije gena za mitohondrijski encim polimerazo  $\gamma$  (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 komplicirana 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).

### **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.

### **Previdnostni ukrepi**

#### *Testi delovanja jeter*

Pred zdravljenjem moramo preveriti delovanje jeter (glejte poglavje 4.3) in ga nato redno spremljati prvih šest mesecev zdravljenja, predvsem pri rizičnih bolnikih. Kot pri večini antiepileptikov se lahko med zdravljenjem rahlo zvečajo vrednosti jetrnih encimov, predvsem na začetku zdravljenja. Zvečanja so prehodna in osamljena. Pri takšnih bolnikih priporočamo obširnejše biološke preiskave (tudi protrombinskega časa) ter po potrebi prilagajanje odmerkov. Preiskave moramo po potrebi ponavljati.

#### *Preiskave krvi*

Pred začetkom zdravljenja, pred kirurškimi posegi ali v primeru spontane krvavitve priporočamo preiskave krvi (krvno sliko, tudi število trombocitov, čas krvavitve in koagulacijske teste) (glejte poglavje 4.8).

#### *Sistemski eritematozni lupus*

Čeprav so motnje v imunskem sistemu med zdravljenjem z zdravilom Depakine chrono opazili izjemoma, moramo pri bolnikih s sistemskim eritematoznim lupusom skrbno pretehtati, če je koristnost zdravljenja večja od tveganja za bolnika.

#### *Motnje ciklusa sečnine in tveganje za hiperamonemijo*

Pri sumu na pomanjkanje encimov ciklusa sečnine moramo pred zdravljenjem z zdravilom Depakine chrono opraviti presnovne preiskave, zaradi tveganja hiperamonemije (glejte poglavji 4.3 in 4.4 "Bolniki s tveganjem za hipokarnitinemijo" in "Huda jetrna okvara").

#### *Bolniki s tveganjem za hipokarnitinemijo*

Uporaba valproata lahko sproži nastanek ali poslabšanje hipokarnitinemije; to pa lahko povzroči hiperamonemijo, ki lahko vodi v hiperamonemično encefalopatijo. Opazili so tudi druge simptome (na primer hepatotoksičnost, hipoketotično hipoglikemijo, miopatijo, vključno s kardiomiopatijo,

rabdomiolizo, Fanconijev sindrom), predvsem pri bolnikih z dejavniki tveganja za hipokarnitinemijo ali z že obstoječo hipokarnitinemijo. Tveganje za simptomatsko hipokarnitinemijo je med zdravljenjem z valproatom večje pri bolnikih s presnovnimi motnjami, vključno z mitohondrijskimi motnjami, povezanimi s karnitinom (glejte tudi poglavje 4.4 "Bolniki z ugotovljeno mitohondrijsko boleznijo ali sumom nanjo" ter "Motnje ciklusa sečnine in tveganje za hiperamoniemijo"), bolnikih z okrnjenim prehranskim vnosom karnitina, bolnikih, mlajših od 10 let, in bolnikih, ki sočasno uporabljajo s pivalatom konjugirana zdravila ali druge antiepileptike.

Bolnike je treba opozoriti, da morajo takoj poročati o vseh znakih hiperamoniemije, npr. o ataksiji, motnjah zavesti, bruhanju. Če se pojavijo simptomi hipokarnitinemije, je treba razmisliti o dodajanju karnitina.

Bolniki s sistemskim primarnim pomanjkanjem karnitina in korekcijo hipokarnitinemije smejo valproat prejemati le, če koristi zdravljenja z valproatom pri njih odtehtajo tveganja in če ni druge možnosti zdravljenja. Pri takšnih bolnikih je treba nadzirati karnitin.

Bolnike z obstoječim pomanjkanjem karnitin-palmitoiltransferaze tipa II je treba opozoriti na večje tveganje za rabdomiolizo med jemanjem valproata. Pri teh bolnikih je treba razmisliti o dodajanju karnitina.

Glejte tudi poglavja 4.5, 4.8 in 4.9.

#### *Povečanje telesne mase*

Bolnike je treba opozoriti na tveganje za povečanja telesne mase na začetku zdravljenja; uporabiti je treba tudi ustrezne ukrepe, da bi to povečanje čim bolj omejili (glejte poglavje 4.8).

#### *Alkohol*

Med zdravljenjem z valproatom ni priporočljivo uživanje alkohola.

#### *Otroci*

Pri otrocih do tretjega leta starosti je priporočena monoterapija pri predpisovanju zdravila Depakine chrono. Pri njih je pred začetkom zdravljenja treba še posebej pretehtati, če je korist zdravljenja večja od tveganja jetrne okvare ali pankreatitisa (glejte poglavje 4.4 Huda jetrna okvara in tudi poglavje 4.5). Zaradi možne hepatotoksičnosti se moramo pri otrocih do tretjega leta starosti izogibati sočasni uporabi salicilatov (glejte tudi poglavje 4.5).

#### *Ledvična insuficienca*

Odmerke zdravila je morda potrebno zmanjšati. Odmerke je potrebno prilagoditi glede na klinično oceno, saj je monitoriranje plazemskih koncentracij lahko zavajajoče.

### **Zdravilo Depakine Chrono vsebuje natrij**

#### *Depakine chrono 300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem*

To zdravilo vsebuje 28,3 mg natrija na tableto, kar je enako 1,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

#### *Depakine chrono 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem*

To zdravilo vsebuje 47,2 mg natrija na tableto, kar je enako 2,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### **Učinek valproata na druga zdravila**

#### **– Nevroleptiki, inhibitorji MAO, antidepresivi in benzodiazepini**

Zdravilo Depakine chrono lahko okrepi učinke naštetih psihofarmakov, kot so nevroleptiki, inhibitorji MAO, antidepresivi in benzodiazepini; zato je treba pri takšnih kombinacijah spremljati bolnikovo stanje in, če je potrebno, prilagoditi odmerke zdravila.

#### **– Litij**

Zdravilo Depakine chrono ne vpliva na serumske koncentracije litija.

– **Fenobarbital**

Zdravilo Depakine chrono zveča plazemske koncentracije fenobarbitala (zaradi zaviranja jetrnega katabolizma), zato se lahko zlasti pri otrocih pojavi sedacija. Priporočamo klinično spremljanje bolnikovega stanja vseh prvih 15 dni kombiniranega zdravljenja. Če se pojavi sedacija, moramo odmerke fenobarbitala takoj zmanjšati in po potrebi določiti njegove plazemske koncentracije.

– **Primidon**

Zdravilo Depakine chrono zvečuje plazemske koncentracije primidona in zato tudi njegove neželene učinke (na primer sedacijo); pri dolgotrajni uporabi ti znaki izginejo. Na začetku zdravljenja je treba spremljati bolnikovo klinično stanje in po potrebi odmerke prilagoditi.

– **Fenitoin**

Zdravilo Depakine chrono zmanjšuje skupno plazemsko koncentracijo fenitoina. Razen tega zdravilo Depakine chrono zvečuje koncentracijo prostega fenitoina, zato se lahko pojavijo znaki predoziranja (valprojska kislina izpodriva fenitoin z vezavnih mest na plazemskih beljakovinah in zmanjša njegovo presnovo v jetrih). Zaradi tega je priporočeno spremljanje bolnikovega kliničnega stanja; pri določanju plazemskih koncentracij fenitoina pa moramo upoštevati prosti fenitoin.

– **Karbamazepin**

Znani so primeri klinične toksičnosti ob sočasni uporabi valproata in karbamazepina, kajti valproat lahko potencira toksične učinke karbamazepina. Priporočamo klinično spremljanje bolnika, zlasti pri uvajanju kombiniranega zdravljenja. Po potrebi moramo odmerke prilagoditi.

– **Lamotrigin**

Zdravilo Depakine chrono zmanjša presnovo lamotrigina in skoraj dvakrat podaljša povprečni razpolovni čas lamotrigina. To medsebojno delovanje lahko poveča toksičnost lamotrigina, zlasti hude izpuščaje na koži. Zato je priporočljivo klinično spremljanje, odmerjanje pa je treba prilagoditi (zmanjšati odmerke lamotrigina), če je potrebno.

– **Zidovudin**

Valproat zvečuje plazemsko koncentracijo zidovudina in zato tudi njegove toksične učinke.

– **Felbamat**

Valprojska kislina lahko zmanjša očistek felbamata za 16 %.

– **Nimodipin**

Pri sočasnem zdravljenju z nimodipinom in valprojsko kislino se lahko poveča koncentracija nimodipina v plazmi za 50 %. Odmerek nimodipina je zato potrebno zmanjšati v primeru hipotenzije.

– **Propofol**

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

– **Olanzapin**

Valprojska kislina lahko zmanjša koncentracijo olanzapina v plazmi.

– **Rufinamid**

Valprojska kislina lahko povzroči zvišanje koncentracije 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.

– **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.

### **Učinek drugih zdravil na valproat**

#### *Antiepileptiki*

Antiepileptiki, ki aktivirajo encimski učinek (vključno s *fenitoinom*, *fenobarbitalom*, *karbamazepinom*), zmanjšujejo serumsko raven valprojske kisline. Pri kombiniranem zdravljenju je zato včasih treba odmerke prilagoditi glede na klinični odziv in krvne vrednosti.

#### *Felbamat*

Nasprotno pa kombinacija *felbamata* z valproatom povzroči zmanjšanje očistka valprojske kisline za 22 do 50 % in posledično povzroči zvečanje serumskih koncentracij valprojske kisline, zaradi česar je potrebno odmerke valproata spremljati.

#### *Fenitoin, fenobarbital*

Koncentracija valprojske kisline v serumu se lahko zviša v primeru sočasne uporabe s fenitoinom ali fenobarbitalom. Zato je treba bolnike, ki prejemajo ti dve zdravili, skrbno nadzirati, da bi odkrili znake in simptome hiperamonemije.

#### *Meflokin*

Zvečuje presnovo valprojske kisline in povzroča konvulzije, zato se lahko pri sočasnem zdravljenju pojavijo epileptični napadi.

#### *Zdravila, ki se močno vežejo na beljakovine*

Pri sočasnem zdravljenju z *zdravili, ki se močno vežejo na beljakovine* (npr. acetilsalicilna kislina), se lahko zvečajo serumске koncentracije proste valprojske kisline.

#### *Antikoagulanti iz skupine antagonistov vitamina K*

Pri hkratni uporabi valproata in *antikoagulantov iz skupine antagonistov vitamina K* je potrebno kontroliranje protrombinskega časa.

#### *Cimetidin, eritromicin*

Serumske koncentracije valprojske kisline se lahko zvečajo tudi med sočasnim zdravljenjem s *cimetidinom* ali *eritromicinom* (zaradi zmanjšane presnove v jetrih).

#### *Karbapenemski antibiotiki*

Ob sočasni uporabi valprojske kisline in karbapenemskih antibiotikov je bilo opisano zmanjšanje koncentracije valprojske kisline v krvi za 60 do 100 %, v približno dveh dneh, včasih tudi v povezavi s konvulzijami.

Zaradi hitrega pojava in obsega zmanjšanja, se je pri bolnikih, urejenih na valprojski kislini, treba izogibati sočasnemu jemanju karbapenemskih antibiotikov (glejte poglavje 4.4).

Kadar je uporaba omenjenih antibiotikov nujna, priporočamo skrbno spremljanje krvnih vrednosti zdravila Depakine chrono.

#### *Rifampicin*

Lahko zmanjša koncentracijo valproata v krvi, kar lahko vodi v pomanjkanje terapevtskega učinka. Ob sočasnem zdravljenju z rifampicinom je potrebno prilagoditi odmerke valproata.

#### *Zaviralci proteaz*

Sočasno uporabljeni zaviralci proteaz, na primer lopinavir in ritonavir, znižajo koncentracijo valproata v plazmi.

#### *Holestiramin*

Sočasno uporabljeni holestiramin lahko zniža koncentracijo valproata v plazmi.

#### *Zdravila, ki vsebujejo estrogen, vključno z estrogenskimi kontraceptivi*

Estrogeni so induktorji izoform encima UDP-glukuronozil transferaze (UGT), ki so vključeni v glukuronidacijo valproata in lahko pospešijo izločanje valproata, kar ima za posledico nižje plazemske nivoje valproata in s tem manjšo učinkovitost valproata (glejte poglavje 4.4). Potrebno je beležiti serumske vrednosti valproata.

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

#### *Metamizol*

Med sočasno uporabo lahko metamizol zniža koncentracijo valproata v serumu, to pa lahko potencialno zmanjša klinično učinkovitost valproata. Zdravniki predpisovalci morajo spremljati klinični odziv (obvladanje konvulzij ali urejenost razpoloženja) in po potrebi razmisliti o nadzoru koncentracije valproata v serumu.

#### *Metotreksat*

Nekatera poročila opisujejo znatno znižanje koncentracije valproata v serumu po dajanju metotreksata, s pojavom konvulzij. Zdravniki predpisovalci morajo spremljati klinični odziv (obvladanje konvulzij ali urejenost razpoloženja) in po potrebi razmisliti o nadzoru koncentracije valproata v serumu.

### **Druge interakcije**

#### *Topiramat/acetazolamid*

Sočasna uporaba 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*

Sočasna uporaba valproata in kvetiapina lahko poveča tveganje za nevtropenijo/levkopenijo.

#### *Tveganje za okvaro jeter*

Pri otrocih, mlajših od 3 let, se je treba sočasni uporabi salicilatov izogibati, ker obstaja tveganje za toksične učinke na jetra (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba valproata in več antiepileptičnih zdravil poveča tveganje za okvaro jeter, zlasti pri majhnih otrocih (glejte poglavje 4.4).

Sočasna uporaba s kanabidiolom poveča pojavnost zvišanja transaminaz. V kliničnih preskušanjih pri bolnikih vseh starosti, ki so sočasno prejeli kanabidiol v odmerkih od 10 do 25 mg/kg in valproat, so pri 19 % bolnikov poročali o zvišanju ALT na več kot 3-kratnik zgornje normalne meje. Med sočasno uporabo valproata z drugimi antiepileptiki, ki imajo lahko toksične učinke na jetra, vključno s kanabidiolom, je treba delovanje jeter ustrezno spremljati; če se pojavijo pomembne nepravilnosti jetrnih vrednosti, pridejo v poštev zmanjšanja odmerka ali prenehanje uporabe (glejte poglavje 4.4).

#### *S pivalatom konjugirana zdravila*

Sočasni uporabi valproata in s pivalatom konjugiranih zdravil (kot so cefditoren-pivoksil, dipivoksiladefovir, pivmecilinam in pivampicilin) se je treba izogibati, ker obstaja večje tveganje za izčrpanje karnitina (glejte poglavje 4.4 "Bolniki s tveganjem za hipokarnitinemijo"). Če se sočasni uporabi ni mogoče izogniti, je treba bolnike skrbno spremljati glede znakov in simptomov hipokarnitinemije.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost in ženske v rodni dobi

#### Zdravljenje epilepsije

- Valproat je med nosečnostjo kontraindiciran, razen če ni na voljo nobenega drugega ustreznega zdravila.
- Valproat je pri ženskah v rodni dobi kontraindiciran, razen če so izpolnjeni pogoji programa za preprečevanje nosečnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

#### Zdravljenje bipolarnе 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 politerapija z valproatom, ki obsega še druga antiepileptična zdravila.

Dostopni podatki kažejo povečano tveganje za večje prirojene malformacije in nevrorazvojne motnje, tako med monoterapijo, kot med politerapijo z valproatom v primerjavi s populacijo, ki ni izpostavljena valproatu.

Ugotovljeno je, da valproat prehaja skozi placentno pregrado tako pri živalih kot pri človeku (glejte poglavje 5.2).

Pri živalih: teratogeni učinki so 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 11 % otrok žensk z epilepsijo, med nosečnostjo izpostavljenih monoterapiji z valproatom. To tveganje je večje od tveganja za hujše malformacije v splošni populaciji (približno 2 do 3 %). Tveganje za večje prirojene malformacije pri otrocih, *in utero* izpostavljenih politerapiji z antiepileptiki, ki vključuje valproat, je večje kot pri politerapiji z antiepileptiki, ki ne vključuje valproata. Med monoterapijo z valproatom je to tveganje odvisno od odmerka, dostopni podatki pa kažejo, da je od odmerka odvisno tudi med politerapijo z valproatom.

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, kraniostenozo, srčne, ledvične in urogenitalne hibe (npr. hipospadije), hibe udov (vključno z obojestransko aplazijo koželjnice) in multiple anomalije, ki zajamejo različne telesne sisteme.

Izpostavljenost valproatu *in utero* lahko povzroči tudi okvaro/izgubo sluha zaradi malformacij ušesa in/ali nosu (sekundarni 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.

Izpostavljenost valproatu *in utero* lahko povzroči malformacije oči (vključno s kolobomi, mikrofthalmijo), o katerih so poročali v povezavi z drugimi prirojenimi malformacijami. Te malformacije oči lahko prizadanejo vid.

#### *Nevrorazvojne motnje zaradi izpostavljenosti in utero*

Podatki kažejo, da ima lahko izpostavljenost valproatu *in utero* neželene učinke na duševni in telesni razvoj izpostavljenih otrok. Če je valproat uporabljen kot monoterapija, je tveganje za nevrorazvojne motnje (vključno z avtizmom) po vsem sodeč odvisno od odmerka, na podlagi dostopnih podatkov pa ni mogoče ugotoviti praga odmerka, pod katerim ni tveganja. Če je valproat med nosečnostjo uporabljen v politerapiji z drugimi antiepileptičnimi zdravili, je tveganje za nevrorazvojne motnje pri potomcih prav tako bistveno večje kot pri otrocih iz splošne populacije ali otrocih nezdravljenih mater z epilepsijo.

Natančno gestacijsko obdobje tveganja za te učinke je negotovo in ni mogoče izključiti, da tveganje obstaja celotno nosečnost.

Študije pri predšolskih otrocih, *in utero* izpostavljenih valproatu v obliki monoterapije, kažejo, da je pri 30 do 40 % upočasnen 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 šolske starosti (6 let), *in utero* izpostavljenih 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, *in utero* izpostavljenih valproatu, obstaja večje tveganje za spekter avtističnih motenj (približno 3-kratno) in otroški avtizem (približno 5-kratno) v primerjavi z neizpostavljeno populacijo v študiji.

Dostopni podatki iz druge populacijske študije kažejo, da pri otrocih, *in utero* izpostavljenih valproatu, obstaja večje tveganje (približno 1,5-kratno) za pojav motnje aktivnosti in pozornosti (ADHD - *attention deficit/hyperactivity disorder*) v primerjavi z neizpostavljeno populacijo v študiji.

#### *Če ženska načrtuje nosečnost*

Če nosečnost načrtuje bolnica, ki zdravilo prejema zaradi epilepsije, mora specialist, ki ima izkušnje z vodenjem epilepsije, ponovno oceniti zdravljenje z valproatom in presoditi o možnostih drugega zdravljenja. Na vsak način si je treba prizadevati, da bolnica preide na ustrezno drugo zdravilo, preden zanosi in preden neha uporabljati kontracepcijo (glejte poglavje 4.4). Če zamenjava ni mogoča, mora biti ženska deležna dodatnega svetovanja o tveganjih valproata za nerojenega otroka kot pomoč pri njeni obveščenosti odločitvi glede načrtovanja družine.

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

#### *Nosečnice*

Valproat je med nosečnostjo kontraindiciran za zdravljenje bipolarnе motnje. Valproat je v nosečnosti kontraindiciran za zdravljenje epilepsije, razen če ni nobenega primernege drugega zdravila (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

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 v teku 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.

### *Ženske v rodni dobi*

#### *Zdravila, ki vsebujejo estrogen*

Zdravila, ki vsebujejo estrogen, vključno z estrogenskimi kontraceptivi, lahko pospešijo izločanje valproata, kar ima lahko za posledico nižje plazemske nivoje valproata in s tem manjšo učinkovitost valproata (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

#### 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 kontrolirati število trombocitov, koncentracijo fibrinogena v plazmi, koagulacijske teste in koagulacijske faktorje.
- Pri novorojenčkih mater, ki so v prvem trimesečju nosečnosti jemale valproat, so bile opisane hipoglikemije.
- Pri novorojenčkih mater, ki so med nosečnostjo jemale valproat, so bili opisani primeri hipotiroidizma.
- Novorojenčkom mater, ki so v zadnjem trimesečju nosečnosti jemale valproat, se lahko pojavi odtegnitveni sindrom (npr. zlasti agitiranost, 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 epilepsije ali 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 Depakine chrono, upoštevaje korist dojenja za otroka in korist zdravljenja za žensko.

#### Plodnost

Pri ženskah, ki so jemale valproat, so bili opisani amenoreja, policistični jajčniki in zvišana koncentracija testosterona (glejte poglavje 4.8). Uporaba valproata lahko poslabša tudi plodnost moških (glejte poglavje 4.8).

Motnje plodnosti so v nekaterih primerih reverzibilne vsaj 3 mesece po prenehanju zdravljenja.

Omejeno število poročil o primerih kaže, da lahko močno zmanjšanje odmerka izboljša plodnost. Toda v nekaterih drugih primerih reverzibilnost neplodnosti pri moških ni znana.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo Depakine chrono ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Bolnike je potrebno opozoriti na nevarnost zaspanosti, še posebej v primerih antiepileptične politerapije ali v povezavi z benzodiazepini (glejte poglavje 4.5).

### **4.8 Neželeni učinki**

Neželeni učinki, ki se lahko pojavljajo med zdravljenjem z natrijevim valproatom, so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ )

pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )

občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ )

redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ )

zelo redki ( $< 1/10.000$ ), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

#### **Prirojene in dedne genetske okvare**

Neznana pogostnost: Avtistične motnje (glejte poglavje 4.6).

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

#### **Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov**

Pogosti: Poškodbe jeter (glejte poglavje 4.4).

#### **Bolezni prebavil**

Zelo pogosti: Navzea\*.

Pogosti: Bruhanje, bolezni dlesni (predvsem hiperplazija dlesni), stomatitis, bolečine v zgornjem abdomnu, diareja se pri nekaterih bolnikih pogosto pojavijo na začetku zdravljenja, vendar čez nekaj dni navadno izginejo, ne da bi bilo treba zdravljenje prekiniti.

Občasni: pankreatitis, včasih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

\* Opazili so jo tudi po intravenskem injiciranju, vendar je spontano izzvenela v nekaj minutah.

### **Bolezni endokrinega sistema**

Občasni: Sindrom neustreznega izločanja ADH (SIADH), hiperandrogenizem (hirsutizem, virilizem, akne, plešavost moškega tipa in/ali zvišanje androgenov).

Redki: Hipotiroidizem (glejte poglavje 4.6).

### **Presnovne in prehranske motnje**

Pogosti: Hiponatriemija, zvečanje telesne mase\*.

Redki: Hiperamoniemija\*\* (glejte poglavje 4.4), debelost.

\* Zvečanje telesne mase je potrebno pazljivo spremljati, saj je to pomembno pri policističnem ovarijskem sindromu (glejte poglavje 4.6).

\*\* Lahko se pojavijo posamezni primeri ali zmerna hiperamoniemija brez sprememb v testih jetrne funkcije, zaradi katere naj se zdravljenje ne prekine. Poročali so tudi o hiperamoniemiji, povezani z nevrološkimi simptomi. V takih primerih so potrebne dodatne preiskave (glejte poglavji 4.3 in 4.4 "Motnje ciklusa sečnine in tveganje za hiperamoniemijo" in "Bolniki s tveganjem za hipokarnitinemijo").

Neznana pogostnost: Hipokarnitinemija (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

### **Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)**

Redki: Mielodisplastični sindrom.

### **Bolezni živčevja**

Zelo pogosti: Tremor.

Pogosti: Ekstrapiramidne motnje, stupor\*, somnolenca, epileptični krči\*, okvara spomina, glavobol, nistagmus, omotičnost (se lahko pojavi pri intravenski uporabi zdravila Depakine chrono takoj po injiciranju in spontano izzveni v nekaj minutah).

Občasni: Koma\*, encefalopatija\*, reverzibilni parkinsonizem, ataksija, letargija\*, parestezija, poslabšanje konvulzij (glejte poglavje 4.4).

Redki: Reverzibilna demenca povezana z reverzibilno možgansko atrofijo, kognitivna motnja.

\* Stupor in letargija sta včasih privedla do prehodne kome/encefalopatije; taki primeri so bili posamični ali povezani z zvečano pogostostjo konvulzij med zdravljenjem. Zmanjšali so se ob prekinitvi zdravljenja ali znižanju odmerkov. Ti primeri so se največkrat pojavili med kombiniranim zdravljenjem (posebno s fenobarbitalom ali topiramatom) ali po nenadnem zvečanju odmerkov valproata.

### **Očesne bolezni**

Redki: diplopija

### **Bolezni krvi in limfatičnega sistema**

Pogosti: Anemija, trombocitopenija (glejte poglavje 4.4).

Občasni: Levkopenija, pancitopenija.

Redki: Odpoved kostnega mozga, vključno z aplazijo rdečih krvnih celic, agranulocitoza, makrocitična anemija, makrocitoza.

### **Preiskave**

Redki: Zmanjšanje koagulacijskih faktorjev (vsaj enega), nenormalni koagulacijski testi (npr. podaljšan protrombinski čas, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas, podaljšan trombinski čas, podaljšan INR (International Normalised Ratio)) (glejte poglavji 4.4. in 4.6), pomanjkanje biotina/pomanjkanje biotinidaze.

Neznana pogostnost: pridobljena anomalija Pelger-Huet\*

\*O pridobljeni anomaliji Pelger-Huet so poročali v primerih z mielodisplastičnim sindromom ali brez njega.

### **Bolezni kože in podkožja**

Pogosti: Preobčutljivost, prehodna in/ali z odmerkom povezana alopecija, bolezni nohtov in nohtne posteljice.

Občasni: Angioedem, izpuščaj, nenormalna povrhnja struktura las/dlak, spremembe barve las/dlak, nenormalna rast las/dlak.

Redki: Toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, sindrom medikamentoznega izpuščaja z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS; »Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome«).

Neznana pogostnost: Hiperpigmentacija.

### **Motnje reprodukcije in dojk**

Pogosti: Dismenoreja.

Občasni: Amenoreja.

Redki: moška neplodnost (glejte poglavje 4.6), policistični ovarijski.

### **Žilne bolezni**

Pogosti: Hemoragija (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Občasni: Vaskulitis.

### **Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta**

Pogosti: Gluhost.

### **Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora**

Občasni: Plevralni izliv (eozinofilen).

### **Bolezni sečil**

Pogosti: Urinska inkontinenca.

Občasni: Odpoved ledvic.

Redki: Enureza, tubulointersticijski nefritis, reverzibilni Fanconijev sindrom, vendar je način delovanja še nejasen.

### **Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije**

Občasni: Hipotermija, periferni edemi, ki niso hudi.

### **Psihiatrične motnje**

Pogosti: Stanje zmedenosti, halucinacije, agresija\*, agitacija\*, motnje pozornosti\*.

Redki: Nenormalno vedenje\*, psihomotorna hiperaktivnost\*, učne motnje\*.

\*Omenjene neželene učinke so opazili pretežno pri pediatrični populaciji.

### **Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva**

Občasni: Zmanjšana mineralna gostota kosti, osteopenija, osteoporoza in zlomi pri bolnikih, ki so se dolgotrajno zdravili z zdravilom Depakine chrono. Mehanizem, s katerim zdravilo Depakine chrono vpliva na presnovo kosti, ni pojasnjen.

Redki: Sistemski eritematozni lupus, rabdomioliza (glejte poglavje 4.4).

### 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 imajo tudi posebno tveganje za pojav pankreatitisa. Ti tveganji se z naraščajočo starostjo zmanjšata (glejte poglavje 4.4). Psihiatrične motnje, na primer agresivnost, agitiranost, 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**

Klinični znaki akutne zastrupitve po zaužitju prevelikega odmerka so koma z mišično hipotonijo, oslavljenimi refleksi, miozo, motnjami dihanja, metabolno acidozo, hipotenzijo in srčno-žilno odpoved/šok.

Pri izrazitih prevelikih odmerjanjih so znani tudi smrtni primeri, vendar pa je izid zdravljenja običajno ugoden.

Simptomi so lahko različni, pri zelo velikih plazemskih koncentracijah se lahko pojavijo tudi krči.

Znani so tudi primeri zvišanega intrakranialnega tlaka v povezavi z možganskim edenom.

Vsebnost natrija v pripravkih valproata lahko v primeru prevelikega odmerjanja povzroči hipernatriemijo.

Zdravljenje je simptomatsko, v bolnišnici: izpiranje želodca je smiselno 10 do 12 ur po zaužitju zdravila, kardiorespiratorni nadzor. V nekaj osamljenih primerih je bilo uspešno zdravljenje z naloksonom. V primerih izrazitega prevelikega odmerjanja je bila uspešna uporaba hemodialize in hemoperfuzije.

V primeru prevelikega odmerjanja valproata, ki povzroči hiperamoniemijo, je mogoče koncentracijo amoniaka poskusiti normalizirati z intravensko uporabo karnitina.

### **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

#### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

**Farmakoterapevtska skupina:** *Antiepileptiki, Derivati prostih maščobnih kislin, valprojska kislina*  
**Oznaka ATC:** N03AG01

Zdravilo je antiepileptik širokega spektra. Valproat deluje v glavnem na osrednje živčevje. V farmakoloških raziskavah na živalih so dokazali antikonvulzijske lastnosti zdravila Depakine chrono na modelih, pri katerih so na različne načine izzvali epilepsijo (generalizirano in parcialno). Tudi pri ljudeh je zdravilo Depakine chrono deloval antiepileptično pri različnih vrstah epilepsije. Mehanizem antikonvulzijskega delovanja valproata ni dokončno pojasnjen. Najbolj verjetno zveča aktivnost gabanergičnega sistema.

Pri nekaterih raziskavah *in vitro* so opazili, da natrijev valproat pospešuje replikacijo virusa HIV-1, vendar je učinek majhen, nestalen, ni odvisen od odmerka in tudi ni opisan pri ljudeh.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Biološka uporabnost peroralne ali intravenske oblike natrijevega valproata je skoraj stodontna.

### Porazdelitev

Porazdelitveni volumen je v glavnem omejen na kri in hitro izmenjujočo se zunajcelično tekočino. Koncentracija valprojske kisline v možganskohrbtenični tekočini je podobna koncentraciji proste oblike učinkovine v plazmi.

Učinkovina po peroralnem vnosu kmalu (v 3 do 4 dneh) doseže ravnotežno plazemsko koncentracijo; po intravenskem vnosu jo doseže v nekaj minutah. Vzdržujemo jo z intravenskim infundiranjem.

Valproat se močno veže na plazemske beljakovine. Vezava je odvisna od odmerka. Pojavi se lahko nasičenje.

### *Prehajanje skozi placento (glejte poglavje 4.6)*

Valproat pri živalih in pri človeku prehaja skozi placentalno pregrado:

- Pri živalih valproat prehaja skozi placento v podobnem obsegu kot pri človeku.
- Pri človeku je več objav ocenjevalo koncentracijo valproata v popkovnici novorojenčkov ob porodu. Koncentracija valproata v serumu v popkovnici, ki predstavlja koncentracijo v plodu, je bila podobna ali nekoliko večja kot tista pri materi.

### Biotransformacija

Glavna pot biotransformacije valproata je glukuronidacija (~40 %), predvsem preko UGT1A6, UGT1A9 in UGT2B7.

Natrijev valproat v nasprotju z drugimi antiepileptiki ne zvečuje svoje razgradnje in tudi ne razgradnje drugih učinkovin, na primer estroprogestinov. Nima namreč indukcijskega učinka na citokrom P450.

Razpolovna doba valproata je 8 do 20 ur. Pri otrocih je običajno krajša.

### Izločanje

Valproat lahko dializiramo, vendar skozi dializno membrano prehaja le prosta oblika (izloči se ga približno 10 odstotkov).

Zdravilo Depakine chrono prehaja v placento. Izloča se v materino mleko, vendar le v majhnih količinah (koncentracija v mleku znaša 1 do 10 odstotkov celotne serumske koncentracije).

Natrijev valproat se izloča predvsem s sečem po presnavljanju z betaoksidacijo in s konjugacijo z glukuronsko kislino.

Valproat se izloča v glavnem skozi ledvice, deloma v obliki ketonskih teles; ketonska telesa lahko povzročijo lažno pozitivne rezultate pri bolnikih s sladkorno boleznijo.

### Lastnosti tablet s podaljšanim sproščanjem učinkovine (Depakine chrono)

- koncentracije natrijevega valproata so bolj pravilne in bolj enakomerno razporejene podnevi in ponoči; pri jemanju enakega odmerka dvakrat na dan se nihanja v plazmi zmanjšajo za polovico.
- linearna korelacija med odmerki in plazemsko koncentracijo skupne in proste učinkovine.

### Pediatrični bolniki

Otroci in mladostniki, starejši od 10 let, imajo očistek valproata podoben tistemu pri odraslih. Pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 10 let, se sistemski očistek valproata spreminja s starostjo. Pri novorojenčkih in dojenčkih do 2 mesecev starosti je očistek valproata v primerjavi z odraslimi zmanjšan in je najmanjši neposredno po rojstvu. Pregled znanstvene literature je pokazal občutno

variabilnost razpolovnega časa valproata pri dojenčkih, mlajših od dveh mesecev, z razponom od 1 do 67 ur. Pri otrocih v starosti od 2 do 10 let je očistek valproata za 50 % večji kot pri odraslih.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

#### *Akutna toksičnost*

V raziskavah toksičnosti pri različnih vrstah poskusnih živali in po različnih načinih vnosa so ugotovili majhno akutno toksičnost valproata. Po peroralnem vnosu znaša LD<sub>50</sub> pri miših 900 do 1700 mg/kg in pri podganah 980 do 1900 mg/kg.

#### *Kronična toksičnost*

Po kroničnem dajanju valproata poskusnim živalim so patološke spremembe opazili le po relativno visokih odmerkih. Največji še prenosljivi odmerek valproata, ki so ga določili pri dolgotrajnih raziskavah (do 18 mesecev), znaša pri podganah 150 do 200 mg/kg; netoksični odmerek pri psih (po letu dajanja) je 90 mg/kg/dan.

#### Toksični vpliv na sposobnost razmnoževanja

Valproat je pri miših, podganah in kuncih izzval teratogene učinke (malformacije v več organskih sistemih).

Študije na živalih kažejo, da izpostavljenost valproatu *in utero* pri podganah in miših povzroči morfološke in funkcionalne spremembe slušnega sistema.

Poročali so o vedenjskih nepravilnostih v prvi generaciji potomstva miši in podgan po izpostavljenosti *in utero*. Nekatere vedenjske spremembe so opazili tudi v 2. generaciji in te so bile manj izrazite v 3. generaciji miši po akutni izpostavljenosti prve generacije *in utero* teratogenim odmerkom valproata. Temeljni mehanizmi in klinični pomen teh ugotovitev niso znani.

V študijah ponavljajočih se odmerkov so pri odraslih podganah in psih po peroralni uporabi odmerkov 400 mg/kg/dan (podgane) in 150 mg/kg/dan (psi) poročali o degeneraciji/atrofiji testisov ali nepravilnostih spermatogeneze in zmanjšani masi testisov s spremljajočimi vrednostmi NOAEL za spremembe na testisih 270 mg/kg/dan pri odraslih podganah in 90 mg/kg/dan pri odraslih psih. Primerjave varnostne meje na podlagi ekstrapolirane AUC pri podganah in psih kažejo, da varnostne meje morda ni.

Pri mladih podganah so zmanjšanje mase testisov opazili le pri odmerkih, ki so presegali največji tolerirani odmerek (od 240 mg/kg/dan intraperitonealno ali intravensko) in brez spremljajočih histopatoloških sprememb. Pri toleriranih odmerkih (do 90 mg/kg/dan) učinkov na reproduktivne organe samcev niso opazili. Na podlagi teh podatkov ni bilo ocenjeno, da bi bile mlade živali bolj dovzetne za spremembe testisov kot odrasle živali. Pomen izsledkov o spremembah testisov za pediatrično populacijo ni znan.

Valproat v odmerkih do 350 mg/kg/dan v študiji plodnosti na podganah ni spremenil reproduktivne zmogljivosti samcev. Vendar pa je moška neplodnost ugotovljen neželen učinek pri človeku (glejte poglavji 4.6 in 4.8).

#### Karcinogenost, mutagenost

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 nasprotujoče si rezultate. Klinični pomen teh ugotovitev o DNA/kromosomih ni znan.

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij karcinogenosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

*Depakine chrono 300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:*

Jedro tablete:

etilceluloza (E462)  
silicijev dioksid, koloidni, hidratirani  
natrijev saharinat  
hipromeloza 4000 (E464)

Obloga tablete:

hipromeloza (E464)  
poliakrilat, 30-odstotna disperzija,  
makrogol 6000  
smukec (E553b)  
titanov dioksid (E171)

*Depakine chrono 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem:*

Jedro tablete:

etilceluloza (E462)  
hipromeloza 4000 (E464)  
silicijev dioksid, koloidni, hidratirani  
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni  
natrijev saharinat

Obloga tablete:

Hipromeloza (E464)  
poliakrilat, 30-odstotna disperzija  
makrogol 6000  
smukec (E553b)  
titanov dioksid (E171)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Depakine chrono 300 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
Škatla z dvema polipropilenskima vsebnikoma po 50 tablet.

Depakine chrono 500 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
Škatla s polipropilenskim vsebnikom po 30 tablet.

Plastični vsebnik je iz polipropilena, pokrovček na vsebniku je iz polietilena in vsebuje sušilno sredstvo.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Sanofi Winthrop Industrie  
82 avenue Raspail  
94250 Gentilly  
Francija

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

H/00/00450/001-002

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 2. 6. 2000  
Datum zadnjega podaljšanja: 30. 12. 2011

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

10. 2. 2025