

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8.

1. IME LEKA

Δ

Dipleksil[®], 250 mg, gastrozistentne tablete

Dipleksil[®], 500 mg, gastrozistentne tablete

INN: valproat-seminatrijum

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Dipleksil, 250 mg, gastrozistentne tablete

Jedna gastrozistentna tableta sadži 269,1 mg valproat-seminatrijuma, što odgovara 250 mg valproinske kiseline.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Boja *sunset yellow* (E110) - 0,2 mg

Natrijum: 18,5 mg po tableti

Dipleksil, 500 mg, gastrozistentne tablete

Jedna gastrozistentna tableta sadži 538,2 mg valproat-seminatrijuma, što odgovara 500 mg valproinske kiseline.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Boja *Carmoisine* (E122) – 0,104 mg

Boja *Ponceau 4R* (E124) - 0,091 mg

Natrijum: 37,0 mg po tableti

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrozistentna tableta.

Dipleksil, 250 mg, gastrozistentne tablete

Duguljaste tablete boje breskve, bez utisnutih oznaka.

Dipleksil, 500mg, gastrozistentne tablete

Duguljaste tablete ružičaste boje, bez utisnutih oznaka.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Terapija maničnih epizoda u sklopu bipolarnih poremećaja kada je terapija litijumom kontraindikovana ili se teško podnosi. Nastavak terapije posle manične epizode se može razmotriti kod pacijenata kod kojih je terapija akutne manije valproat-seminatrijumom bila uspešna.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Pacijenti koji su prethodno lečeni valproinskom kiselinom treba da započnu terapiju istom dnevnom dozom i režimom doziranja. Kada se pacijent stabilizuje novim lekom, može se uspostaviti režim doziranja od 2 do 3 doze dnevno.

Učestalost neželjenih reakcija može biti povezana sa doziranjem (naročito u slučaju povišenih vrednosti enzima jetre). Potrebno je razmotriti koliko je korisno kontrolisati napade većim dozama u odnosu na veću učestalost neželjenih reakcija.

Progressivno povećavanje doze leka može uticati na koncentraciju fenitoina u krvi (videti odeljak 4.4).

Kod pacijenata sa gastrointestinalnim tegobama preporučuje se uzimanje leka tokom obroka, započinjanje lečenja malom dozom i postupno povećavanje doze.

Manične epizode u bipolarnom poremećaju

Odrasli:

Dnevnu dozu treba da odredi i kontroliše lekar specijalista sa iskustvom u lečenju bipolarnog poremećaja, svakom pacijentu pojedinačno.

Inicijalna preporučena dnevna doza je 750 mg. Dodatno, u kliničkim ispitivanjima početna doza od 20 mg valproata/kg telesne mase je takođe pokazala prihvatljiv bezbednosni profil. Dozu treba povećavati tako da bi se najbrže moguće postigla najmanja terapijska doza koja daje željeni klinički efekat. Dnevnu dozu treba podešavati u zavisnosti od kliničkog odgovora, kako bi se odredila najmanja efektivna doza individualno za svakog pacijenta.

Prosečna dnevna doza uobičajeno iznosi između 1000 i 2000 mg ovog leka. Pacijente koji dobijaju dnevne doze veće od 45 mg/kg/dan potrebno je pažljivo pratiti.

Nastavak terapije maničnih epizoda u bipolarnim poremećajima treba prilagoditi individualno svakom pacijentu, uz primenu najmanje efektivne doze.

Pedijatrijska populacija

Bezbednost i efikasnost leka Dipleksil u lečenju maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju nije procenjena kod pacijenata mlađih od 18 godina.

Devojčice i žene u reproduktivnom dobu

Lečenje lekom Dipleksil mora da započne i nadzire lekar specijalista sa iskustvom u lečenju bipolarnog poremećaja. Valproat se kod devojčica i žena u reproduktivnom periodu sme primenjivati samo ako druge terapije nisu efikasne ili ako ih pacijentkinja ne podnosi.

Valproat se propisuje i izdaje u skladu sa **Programom prevencije trudnoće** kod upotrebe valproata (odeljak 4.3 i 4.4).

Valproat je poželjno propisati u monoterapiji i u najmanjoj efikasnoj dozi, po mogućnosti u formulaciji sa produženim oslobađanjem. Dnevnu dozu treba podeliti na najmanje dve pojedinačne doze (videti odeljak 4.6).

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega može biti potrebno smanjenje doze leka, ili povećanje doze leka kod pacijenata na hemodijalizi. Valproat se može ukloniti dijalizom (videti odeljak 4.9). Doziranje treba prilagoditi u skladu sa kliničkim praćenjem pacijenta (videti odeljak 4.4).

Način primene

Tablete su namenjene za oralnu upotrebu.

Tablete treba progutati cele, sa vodom. Ne smeju se usitnjavati, ni žvakati.

4.3. Kontraindikacije

Primena leka Dipleksil je kontraindikovan u sledećim situacijama:

- preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- oboljenje jetre (akutno ili hronično) ili značajno oslabljena funkcija jetre;
- kod pacijenata kod kojih je poznato da imaju poremećaje na nivou mitohondrija, koji su izazvani mutacijama nuklearnog gena koji kodira mitohondrijalni enzim polimerazu gama (POLG), npr. *Alpers-Huttenlocher*-ov sindrom ili kod dece mlađe od dve godine kod kojih se sumnja da boluju od poremećaja povezanog sa POLG-om (videti odeljak 4.4).
- tokom trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6).
- kod žena u reproduktivnom periodu, osim ukoliko su ispunjeni uslovi programa prevencije trudnoće (videti odeljke 4.4 i 4.6)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Analiza krvi

S obzirom na prethodno opisane slučajeve trombocitopenije, inhibicije sekundarne faze agregacije trombocita i poremećaje parametara koagulacije, pre početka lečenja i periodično tokom terapije preporučuju se laboratorijske provere parametara koagulacija i broja trombocita, naročito ako se pacijent mora podvrgnuti hirurškoj intervenciji.

U slučaju pojave modrice, krvarenja ili drugih promena u hemostazi/koagulaciji, potrebno je smanjiti dozu leka ili prekinuti lečenje.

Hiperamonemija

Zabeležena je hiperamonemija sa ili bez letargije i kome, koja se može javiti i u odsustvu poremećaja rezultata testova funkcije jetre. Ukoliko dođe do klinički značajnog razvoja, primenu leka treba prekinuti.

Zbog mogućih interakcija valproata sa istovremeno primenjenim antiepilepticima potrebno je redovno proveravati koncentracije drugih lekova u plazmi, naročito na početku terapije (videti odeljak 4.5).

Valproat se delimično eliminiše putem urina, kao keto metabolit, što može dati lažno pozitivne rezultate kod laboratorijskih analiza urina za određivanje ketonskih tela.

Postoje izveštaji o izmenjenim rezultatima testova funkcije štitne žlezde povezanim sa primenom valproata, iako nije poznat njihov klinički značaj.

Teško oštećenje funkcije jetre

Kod pacijenata koji su primili valproinsku kiselinu javila se insuficijencija jetre sa smrtnim ishodom. U većini slučajeva ovakva oštećenja funkcije jetre pojavljuju se tokom prvih 6 meseci terapije. Ozbiljnoj ili hepatotoksičnosti sa smrtnim ishodom mogu prethoditi nespecifični simptomi kao što su astenija, malaksalost, letargija, edem lica, anoreksija i povraćanje. Pacijente treba pažljivo pratiti kako bi se otkrili ovi simptomi. Zato se preporučuje da se urade testovi funkcije jetre pre terapije i u čestim intervalima tokom terapije, naročito tokom prvih 6 meseci. Dodatno se preporučuje i pažljiva procena istorije bolesti kao i klinički pregled.

Poseban rizik mogu imati pacijenti koji uzimaju nekoliko antikonvulzivnih lekova istovremeno, deca, pacijenti sa urođenim metaboličkim poremećajima, pacijenti sa teškim napadima praćenim mentalnom retardacijom kao i pacijenti sa organskim oboljenjima mozga.

Iskustvo je pokazalo da su pacijenti sa najvećim rizikom od hepatotoksičnosti sa smrtnim ishodom mala deca mlađa od 2 godina, naročito ona sa prethodno navedenim stanjima. Kod ovih pacijenata lek Dipleksil treba propisati kao monoterapiju i savetuje se kliničko praćenje. Odnos koristi i rizika treba pažljivo razmotriti. Učestalost hepatotoksičnosti značajno je smanjena i progresivno opada sa godinama bolesnika.

U slučaju sumnje ili dokazanog poremećaja funkcije jetre, primenu leka odmah treba prekinuti. U nekim slučajevima oboljenje jetre je napredovalo iako je terapija prekinuta.

Program prevencije trudnoće

Valproat ima veliki teratogeni potencijal i deca koja su *in utero* bila izložena valproatu imaju veliki rizik od kongenitalnih malformacija i neurorazvojnih poremećaja (videti odeljak 4.6).

Lek Dipleksil je kontraindikovano u sledećim situacijama:

- tokom trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.6).
- kod žena u reproduktivnom periodu, osim ukoliko su ispunjeni uslovi programa prevencije trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.6).

Uslovi Programa prevencije trudnoće:

Lekar koji propisuje lek mora:

- proceniti pojedinačne okolnosti svakog slučaja i uključiti pacijentkinju u diskusiju, kako bi se osiguralo njeno učestvovanje, razmotriti terapijske mogućnosti i obezbediti da razume rizike i mere potrebne za minimizaciju rizika;
- proceniti potencijal za nastanak trudnoće kod svih pacijentkinja;
- biti siguran da je pacijentkinja razumela i prihvatila važnost rizika od urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja uključujući i opseg tih rizika za decu izloženu valproatu *in utero*;
- biti siguran da pacijentkinja razume potrebu sprovođenja testova na trudnoću pre početka lečenja i tokom lečenja, prema potrebi;
- biti siguran da je pacijentkinja dobila savet u vezi sa korišćenjem kontracepcije, i da je sposobna da se pridržava zahteva za primenu efikasnih mera kontracepcije (za dodatne detalje molimo videti deo o kontracepciji u nastavku ovog uokvirenog upozorenja), bez prekida tokom celokupnog trajanja lečenja valproatom;
- biti siguran da pacijentkinja razume značaj potrebe redovne (barem jednom godišnje) procene terapije od strane lekara specijaliste sa iskustvom u lečenju epilepsije ili bipolarnog poremećaja;
- biti siguran da pacijentkinja razume da treba da se obrati svom lekaru što pre ako planira trudnoću, kako bi se obezbedila pravovremena procena stanja i prelazak na lečenje drugom odgovarajućom terapijom pre začeća i pre nego što se prekine kontracepcija;
- biti siguran da pacijentkinja razume da je u slučaju trudnoće potrebno da se odmah obrati svom lekaru;
- biti siguran da pacijentkinja dobije vodič za pacijente;
- biti siguran da je pacijentkinja potvrdila da razume opasnost i potrebne mere predostrožnosti u vezi sa primenom valproata (Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom).

Ovi uslovi se takođe odnose na žene koje trenutno nisu seksualno aktivne, osim ako lekar smatra da postoje izuzetni razlozi koji ukazuju na to da nema rizika od trudnoće.

Devojčice

- Lekar koji propisuje lek mora biti siguran da roditelji/ staratelji devojčica razumeju potrebu da se obrate lekaru specijalisti nakon što devojčica koja se leči valproatom dobije prvu menstruaciju.
- Lekar koji propisuje lek mora da obezbedi da roditelji/ staratelji devojčica nakon prve menstruacije dobiju sveobuhvatne informacije o rizicima urođenih malformacija i neurorazvojnih poremećaja, uključujući i obim tih rizika za decu koja su izložena valproatu *in utero*.
- Kod pacijentkinja nakon prve menstruacije, lekar specijalista koji propisuje lek mora jednom godišnje ponovo da proceni potrebu za lečenjem valproatom i razmotri druge mogućnosti lečenja. Ako je lečenje valproatom jedino odgovarajuće, potrebno je razgovarati o potrebi korišćenja efikasne kontracepcije i o svim drugim uslovima programa prevencije trudnoće. Lekar specijalista treba da učini sve što je u njegovoj moći kako bi devojčice prebacio na drugo odgovarajuće lečenje pre nego što odrastu.

Test na trudnoću

Trudnoća mora biti isključena pre započinjanja lečenja valproatom. Kod žena u reproduktivnom periodu ne sme se započeti lečenje valproatom bez negativnog nalaza testa na trudnoću (test na trudnoću na uzorku plazme) koji je potvrdio lekar, a kako bi se izbegla neželjena upotreba leka u trudnoći.

Kontracepcija

Žene u reproduktivnom periodu kojima je propisan valproat moraju koristiti efikasnu kontracepciju bez prekida tokom celokupnog vremena lečenja valproatom. Pacijentkinjama se moraju obezbediti sveobuhvatne informacije o prevenciji trudnoće i treba ih uputiti da zatraže savet o kontracepciji ako ne koriste efikasne metode kontracepcije. Treba koristiti najmanje jednu efikasnu metodu kontracepcije (po mogućnosti oblik kontracepcije nezavisan od korisnika, kao što je intrauterini uložak ili implanti) ili dva komplementarna oblika kontracepcije uključujući i barijernu metodu. Prilikom izbora metode kontracepcije potrebno je proceniti pojedinačne okolnosti svakog slučaja i uključiti pacijentkinju u diskusiju, kako bi se obezbedilo njeno učestvovanje i pridržavanje odabranih mera. Čak i ako pacijentkinja ima amenoreju, mora pratiti sve savete o efikasnoj kontracepciji.

Godišnje procene lečenja od strane lekara specijaliste

Lekar specijalista mora najmanje jednom godišnje da proceni da li je lečenje valproatom najbolji izbor za pacijentkinju. Lekar specijalista treba da razgovara sa pacijentkinjom o sadržaju iz Godišnjeg obrasca potvrde o upoznatosti sa rizikom na početku lečenja i kod svake godišnje procene, i da obezbedi da pacijentkinja razume njegov sadržaj.

Planiranje trudnoće

Za indikaciju bipolarni poremećaj, ukoliko žena planira trudnoću, mora se konsultovati sa lekarom specijalistom za lečenje bipolarnog poremećaja, a lečenje valproatom mora se prekinuti i ukoliko je potrebno zameniti sa drugim odgovarajućim lečenjem pre začeća i pre prekida kontracepcije.

U slučaju trudnoće

Ukoliko žena koja koristi valproat zatrudni, mora se odmah uputiti lekaru specijalisti zbog ponovne procene lečenja valproatom i razmatranja drugih odgovarajućih mogućnosti lečenja. Pacijentkinje koje su izložene valproatu u trudnoći i njihovi partneri moraju se uputiti specijalisti sa iskustvom u teratogenim poremećajima za procenu i savetovanje vezano za izloženost u trudnoći (videti odeljak 4.6).

Farmaceut mora biti siguran

- da je pacijentkinja dobila Karticu za pacijentkinju uz svako izdavanje leka i da pacijentkinja razume njen sadržaj.
- da su pacijentkinje dobile savet da ne prekidaju lečenje valproatom i da se odmah obrate lekaru specijalisti u slučaju sumnje na trudnoću ili planiranja trudnoće.

Edukativni materijali

Kako bi se pomoglo zdravstvenim radnicima i pacijentkinjama u izbegavanju izloženosti valproatu tokom trudnoće, nosilac dozvole za stavljanje leka u promet obezbedio je edukativne materijale kako bi dodatno naglasio upozorenja i pružio smernice vezano za primenu valproata kod žena u reproduktivnom periodu i pojedinosti programa prevencije trudnoće. Vodič za pacijentkinje i kartica za pacijentkinje treba da se obezbede svim ženama u reproduktivnom periodu koje se leče valproatom.

Godišnji obrazac potvrde o upoznatosti sa rizikom treba koristiti na početku lečenja valproatom od strane lekara specijaliste.

Suicidalne ideje i ponašanje

Prijavljeni su slučajevi suicidalnih ideja i ponašanja kod pacijenata lečenih antiepilepticima za nekoliko indikacija. Meta-analiza rezultata randomizovanih, placebom kontrolisanih kliničkih ispitivanja upotrebe

antiepileptika je takođe pokazala malo povećanje rizika od suicidalnih ideja i ponašanja. Mehanizam ovog rizika nije poznat pa dostupni podaci ne isključuju mogućnost povećanog rizika za valproat.

S obzirom na navedeno, pacijente treba nadzirati zbog znakova suicidalnih ideja i ponašanja i razmotriti odgovarajuće lečenje. Pacijente (i njihove staratelje) treba savetovati da odmah potraže medicinsku pomoć u slučaju pojave znakova suicidalnih ideja i ponašanja.

Karbapenemi

Istovremena upotreba valproinske kiseline/natrijum-valproata i karbapenema se ne preporučuje (videti odeljak 4.5).

Pacijenti sa poznatim poremećajem na nivou mitohondrija ili sumnjom na ovaj poremećaj

Valproat može podstaći ili pogoršati kliničke znake osnovnog poremećaja na nivou mitohondrija uzrokovanog mutacijama mitohondrijalne DNK kao i nuklearnog gena koji kodira za POLG. Posebno, prijavljeni su viši stepeni akutne insuficijencije jetre izazvane valproatom i smrti povezane sa jetrom kod pacijenata sa naslednim neurometaboličkim sindromima, uzrokovanim mutacijama u genu za mitohondrijalni enzim polimerazu gama (POLG), npr. *Alpers-Huttenlocher*-ovim sindromom.

Na poremećaje povezane sa POLG-om treba posumnjati kod pacijenta sa porodičnom anamnezom ili sugestivnim simptomima poremećaja povezanog sa POLG-om, koji uključuju, ali nisu ograničeni na neobjašnjenu encefalopatiju, refraktornu epilepsiju (fokalnu, miokloničnu), kliničku sliku epileptičnog statusa, zaostajanje u razvoju, psihomotornu regresiju, aksonalnu senzomotornu neuropatiju, miopatiju, cerebralnu ataksiju, oftalmoplegiju ili komplikovanu migrenu sa okcipitalnom austom. Testiranje mutacije POLG-a treba sprovesti u skladu sa aktuelnom kliničkom praksom za dijagnostičku procenu ovakvih poremećaja (videti odeljak 4.3).

Sistemska eritemski lupus

Iako je pojava poremećaja imunskog sistema retko prijavljena tokom primene valproata, treba proceniti potencijalne koristi terapije u odnosu na rizike kod pacijenata sa sistemskim eritemskim lupusom (videti odeljak 4.8).

Dipleksil, 250 mg, gastrorezistentne tablete

Ovaj lek sadrži boju *Sunset yellow* (E110) koja može izazvati alergijske reakcije.

Ovaj proizvod sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po tableti tj. suštinski je „bez natrijuma”.

Dipleksil, 500 mg, gastrorezistentne tablete

Ovaj lek sadrži boje *Carmoisine* (E122) i *Ponceau 4R* (E124) koje mogu izazvati alergijske reakcije.

Ovaj lek sadrži 37,0 mg natrijuma po tableti što odgovara 1,85% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrijuma prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Valproat može pojačati depresorno delovanje alkohola na centralni nervni sistem (CNS).

Istovremena primena valproata sa drugim lekovima koji se u velikoj meri vezuju za proteine plazme (npr. acetilsalicilna kiselina, karbamazepin, dikumarol i fenitoin) može dovesti do promene koncentraciju leka u serumu. Postoje dokazi da valproat može uzrokovati povećanje koncentracije fenobarbitala u serumu oštećenjem nerenalnog klirensa. Ovaj fenomen može dovesti do ozbiljne depresije centralnog nervnog sistema. Takođe je zabeleženo da kombinacija valproata i fenobarbitala uzrokuje depresiju centralnog nervnog sistema, ali bez značajnog povećanja koncentracije barbiturata ili valproata u serumu.

Sve pacijente koji istovremeno primaju terapiju barbituratima treba pažljivo pratiti zbog neurološke toksičnosti, smanjujući dozu barbiturata prema potrebi. Primidon se metaboliše u barbiturat, i stoga takođe može biti uključen u sličnu ili identičnu interakciju.

Zabeležene su promene koncentracije fenitoina u serumu pri istovremenoj primeni. Takođe, primećeno je i povećanje i smanjenje koncentracije fenitoina sa daljim povećanjem. Dodatno, primećeno je smanjenje ukupnog serumskog fenitoina sa povećanjem koncentracije slobodnog fenitoina u odnosu na koncentraciju vezanog za proteine. Dozu fenitoina treba prilagoditi u skladu sa kliničkom situacijom.

Istovremena primena valproata i klonazepama može izazvati apsans napade.

Postoje neuverljivi dokazi o uticaju valproata na koncentraciju etosuksimida u serumu. Pacijente koji primaju valproat i etosuksimid, istovremeno sa drugim antikonvulzivima, treba pažljivo nadzirati zbog promena u koncentracijama oba leka u serumu.

Preporučuje se oprez kada se valproat primenjuje istovremeno sa lekovima koji utiču na koagulaciju (npr. acetilsalicilna kiselina i varfarin). (videti odeljak 4.8).

U nekim slučajevima je utvrđena povezanost između primene određenih antiepileptika (valproat-seminatrijum ima takođe antiepileptično delovanje) i izostanka efikasnosti oralnih kontraceptiva. Jedno od objašnjenja za navedenu interakciju zasniva se na činjenici da je većina antiepileptika induktor enzima i da stoga smanjuju koncentracije steroidnih hormona u plazmi, što posledično dovodi do neuspešne inhibicije ovulacije. Valproat nije induktor enzima i stoga ne uzrokuje smanjenje koncentracije steroidnih hormona. Komparativne kliničke studije su pokazale da je valproat jedini antiepileptik koji ne utiče na efikasnost oralnih kontraceptiva.

Kod istovremene primene sa karbapenemima prijavljeno je smanjenje koncentracije valproata u krvi od 60-100% u toku dva dana. Zbog brzog početka i obima sniženja, istovremena primena karbapenema kod pacijenata stabilizovanih na valproinskoj kiselini ne smatra se prihvatljivom i treba je stoga izbegavati (videti odeljak 4.4).

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Lečenje bipolarnog poremećaja

- Valproat je kontraindikovano tokom trudnoće
- Valproat je kontraindikovano kod žena u reproduktivnom periodu osim ako su ispunjeni uslovi programa prevencije trudnoće (videti odeljke 4.3 i 4.4).

Rizik izloženosti valproatu u trudnoći

I monoterapija valproatom i politerapija valproatom su povezani sa poremećenim ishodom trudnoće. Dostupni podaci pokazuju da je antiepileptična politerapija koja uključuje valproat povezana sa većim rizikom od kongenitalnih malformacija od monoterapije valproatom.

Kongenitalne malformacije

Podaci dobijeni iz meta-analize (uključujući registre i kohortne studije) pokazali su da 10,73% dece žena koje boluju od epilepsije, koje su bile izložene monoterapiji valproatom tokom trudnoće, imaju kongenitalne malformacije (95% interval pouzdanosti: 8,16-13,29). To predstavlja veći rizik od velikih malformacija nego za opštu populaciju, za koje je rizik oko 2-3%. Rizik zavisi od doze, ali se može utvrditi granična doza ispod koje ne postoji rizik.

Dostupni podaci pokazuju povećanu učestalost manjih i većih malformacija. Najčešći tipovi malformacija uključuju defekte neuralne cevi, facijalni dismorfizam, rasep usne i nepca, kraniostenozu, srčane, bubrežne i urogenitalne defekte, defekte udova (uključujući bilateralnu aplaziju radijusa) i višestruke anomalije koje zahvataju različite sisteme organa.

Teratogenost i uticaj na razvoj

Podaci su pokazali da izloženost valproatu u materici može imati štetne efekte na psihički i fizički razvoj izložene dece. Čini se da je rizik zavisi od doze, ali se na osnovu dostupnih podataka ne može utvrditi granična doza ispod koje ne postoji rizik. Nije poznato tačno gestacijsko razdoblje u kojem su ti rizici prisutni pa se ne može isključiti mogućnost postojanja rizika tokom čitave trudnoće.

Studije sprovedene kod dece predškolskog uzrasta koja su u materici bila izložena valproatu pokazuju da do 30-40% dece ima kašnjenja u ranom razvoju kao što su kasniji početak govora i hodanja, manje intelektualne sposobnosti, slabe govorne veštine (govor i razumevanje) i probleme sa pamćenjem.

Koeficijent inteligencije (IQ) meren kod dece školskog uzrasta (6 godina) sa anamnezom izloženosti valproatu u materici bio je u proseku 7-10 bodova manji nego kod dece koja su bila izložene drugim antiepilepticima. Iako se uloga zbunjujućih faktora ne može isključiti, postoje dokazi da rizik od intelektualnog oštećenja kod dece izložene valproatu može biti nezavisan od koeficijenta inteligencije.

Ograničeni su podaci o dugoročnim ishodima.

Dostupni podaci pokazuju da su deca izložena valproatu u materici pod povećanim rizikom od razvoja poremećaja iz autističnog spektra (približno tri puta) i dečijeg autizma (približno petostruko) u poređenju sa opštom ispitivanom populacijom.

Ograničeni podaci ukazuju da deca izložena valproatu u materici mogu imati veću verovatnoću od razvoja simptoma poremećaja pažnje/hiperaktivnosti (ADHD).

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

Devojčice i žene u reproduktivnom periodu (videti prethodni tekst i odeljak 4.4)

Ukoliko žena planira trudnoću

Za indikaciju bipolarnog poremećaja, ako žena planira trudnoću, lekar specijalista sa iskustvom u lečenju bipolarnog poremećaja mora ponovo da proceni lečenje valproatom, prekine lečenje ili po potrebi prevede pacijentkinju na drugu odgovarajuću terapiju pre začeća i pre prekida kontracepcije.

Trudnice

Valproat je kontraindikovana za lečenje bipolarnog poremećaja u trudnoći.

Ako žena koja koristi valproat zatrudni, mora se odmah uputiti lekaru specijalisti kako bi se razmotrile druge odgovarajuće mogućnosti lečenja. Tonično klonični napadi i *status epilepticus* praćen hipoksijom kod majke tokom trudnoće mogu predstavljati poseban rizik od smrti za majku i nerođeno dete.

Ako, uprkos poznatim rizicima za primenu valproata u trudnoći i nakon pažljivog razmatranja druge odgovarajuće terapije, u izuzetnim okolnostima trudnica mora nastaviti lečenje epilepsije valproatom, preporučuje se:

- primena najmanjih efektivnih doza i podela dnevne doze valproata u nekoliko manjih doza koje treba uzimati tokom dana. Formulacija sa produženim oslobađanjem mogla bi biti prikladnija od ostalih formulacija kako bi se izbegle velike koncentracije leka u plazmi (videti odeljak 4.2).

Sve pacijentkinje koje su izložene valproatu u trudnoći i njihovi partneri moraju se uputiti lekaru specijalisti sa iskustvom u teratogenim poremećajima radi procene i savetovanja. Potrebno je uvesti specijalizovano prenatalno praćenje kako bi se otkrila moguća oštećenja neuralne cevi ili druge malformacije.

Suplementacija folnom kiselinom pre trudnoće mogla bi smanjiti rizik od oštećenja neuralne cevi, koja se može pojaviti u svim trudnoćama. Međutim, dostupni podaci ne upućuju na to da ona sprečava urođene mane ili malformacije uzrokovane izlaganjem valproatu.

Rizici kod novorođenčadi

- Veoma retko su prijavljeni slučajevi hemoragičnog sindroma kod novorođenčadi čije su majke primale valproat tokom trudnoće. Ovaj hemoragijski sindrom je povezan sa trombocitopenijom, hipofibrinogenemijom i/ili smanjenjem drugih faktora koagulacije. Takođe je prijavljena afibrinogenemija koja može biti sa smrtnim ishodom. Međutim, ovaj sindrom se mora razlikovati od smanjenja faktora vitamina K izazvanog fenobarbitalom i enzimskim induktorima. Stoga, kod novorođenčadi treba odrediti broj trombocita, koncentraciju fibrinogena u plazmi, sprovesti test koagulacije i odrediti faktore koagulacije.

- Zabeleženi su slučajevi hipoglikemije kod novorođenčadi čije su majke uzimale valproat tokom trećeg trimestra trudnoće.
- Zabeleženi su slučajevi hipotireoze kod novorođenčadi čije su majke uzimale valproat tokom trudnoće.
- Sindrom povlačenja (kao što je naročito agitacija, razdražljivost, hiperekscitiranost, nervoza, hiperkinezija, poremećaji tonusa, tremor, konvulzije i poremećaji hranjenja) može se pojaviti kod novorođenčadi čije su majke uzimale valproat tokom poslednjeg trimestra trudnoće.

Dojenje

Valproat se u izlučuje u majčino mleko u koncentraciji u rasponu od 1% do 10% koncentracije u serumu majke. Kod novorođenčadi/odojčadi lečenih žena zabeleženi su hematološki poremećaji (videti odeljak 4.8). Mora se doneti odluka o tome da li da se prekine dojenje ili da se prekine terapija lekom Dipleksil, uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije za majku.

Plodnost

Kod žena koje su uzimale valproat zabeleženi su amenoreja, sindrom policističnih jajnika i povišena vrednost testosterona (videti odeljak 4.8). Primena valproata takođe može uticati i na plodnost kod muškaraca (videti odeljak 4.8). Prikazi slučajeva pokazuju da su poremećaji plodnosti reverzibilni nakon prekida lečenja.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Budući da valproat-seminatrijum može delovati depresorno na centralni nervni sistem, naročito ako se uzima sa alkoholom ili nekim drugim lekom koji ima depresorno delovanje na centralni nervni sistem, pacijentima se savetuje da ne učestvuju u bilo kakvim aktivnostima koje ih mogu izložiti opasnosti, kao što su upravljanje vozilima ili rukovanje mašinama, dok nisu sigurni da terapija kod njih ne izaziva pospanost.

4.8. Neželjena dejstva

Imajući u vidu da se valproat-seminatrijum često primenjuje istovremeno sa drugim antiepilepticima, u većini slučajeva nije moguće utvrditi da li se neželjene reakcije navedene u nastavku mogu pripisati samom valproat- seminatrijumu ili kombinaciji lekova.

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Zabeleženi su slučajevi trombocitopenije i inhibicije sekundarne faze agregacije trombocita, što može uticati na vreme krvarenja, petehije, modrice, stvaranje hematoma i otvoreno krvarenje (videti odeljak 4.4).

Retko su prijavljeni slučajevi limfocitoze, hipofibrinogenemija, leukopenije, eozinofilija, anemija i supresija koštane srži.

Endokrini poremećaji:

Zabeležene su neredovne menstruacije i sekundarna amenoreja, povećanje grudi, galaktoreja. Prijavljeni su izmenjeni rezultati testova funkcije štitne žlezde (videti odeljak 4.4).

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Hiperamonemija (videti odeljak 4.4).

Gojaznost (retko)

Hiperглиcinemija se pojavila i bila je povezana sa smrtnim ishodom kod pacijenta sa već postojećom neketotičnom hiperглиcinemijom.

Psihijatrijski poremećaji:

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

Poremećaji nervnog sistema:

U nekim slučajevima došlo je do sedativnih efekata kod pacijenata koji su primali monoterapiju, ali se takvi efekti najčešće javljaju kod pacijenata koji su primali kombinovanu terapiju. Sedacija obično nestaje nakon smanjenja doze drugih antiepileptika.

Najčešća dejstva na centralni nervni sistem su: ataksija, glavobolja, konfuzija, nistagmus, “tačke pred očima”, asteriksis, dizartrija, vrtoglavica i poremećaj koordinacije. Zabeleženi su retki slučajevi kome kod pacijenata koji su primali natrijum valproat kao monoterapiju ili u kombinaciji sa fenobarbitalom. Mučnina, sedacija, ekstrapiramidalni poremećaji.

Gastrointestinalni poremećaji:

Najčešće prijavljivana neželjena dejstva na početku terapije su: mučnina, povraćanje i poremećaj varenja. Obično su prolaznog karaktera i retko zahtevaju prekid terapije. Prijavljeni su dijareja, grčevi u stomaku i konstipacija. Zabeleženi su i anoreksija sa trenutnim gubitkom telesne mase i povećan apetit sa povećanjem telesne mase. Primena valproat-seminatrijuma sa odloženim oslobađanjem obično dovodi do smanjenja gastrointestinalnih neželjenih dejstava. Prijavljen je i akutni pankreatitis (uključujući i retke smrtne slučajeve).

Hepatobilijarni poremećaji:

Mala povećanja vrednosti transaminaza (AST, ALT) i LDH su česta i verovatno zavise od doze. Povremeno, laboratorijski testovi mogu ukazivati na povećanje koncentracije bilirubina u serumu i na neuobičajene promene u drugim funkcijama jetre. U tom slučaju, laboratorijski nalazi mogu odražavati potencijalno ozbiljno oštećenje funkcije jetre (videti odeljak 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Mogu se primetiti prolazna alopecija, osip, fotosenzitivnost, generalizovani pruritus i *eritema multiforme*, a često i poremećaji noktiju i ležišta nokta. Prijavljen je slučaj epidermalne nekrolize sa smrtnim ishodom kod šestomesečnog deteta koje je uzimalo valproat istovremeno sa drugim lekovima.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva:

Može se primetiti opšta slabost.

Takođe su prijavljeni i: smanjena mineralna gustina kostiju, osteopenija, osteoporoza i prelomi kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji valproat-seminatrijumom. Mehanizam kojim valproat-seminatrijum utiče na metabolizam kostiju nije utvrđen.

Sistemska eritemski lupus (videti odeljak 4.4)

Ostalo: Edem ekstremiteta.

Kongenitalne malformacije i poremećaji u razvoju (videti odeljke 4.4. i 4.6).

Pedijatrijska populacija

Bezbednosni profil valproata u pedijatrijskoj populaciji je uporediv sa profilom kod odraslih, ali su neka neželjena dejstva ozbiljnija i uglavnom zabeležena u pedijatrijskoj populaciji. Poseban rizik od teškog oštećenja jetre postoji kod odojčadi i male dece, naročito mlađe od 3 godine. Mala deca takođe imaju poseban rizik od pankreatitisa. Ti se rizici smanjuju s povećanjem životne dobi (videti odeljak 4.4). Psihijatrijski poremećaji kao što je agresija, agitacija, poremećaj pažnje, neuobičajeno ponašanje, psihomotorna hiperaktivnost i poremećaj učenja uglavnom se uočavaju u pedijatrijskoj populaciji. Na bazi ograničenog broja slučajeva nakon stavljanja leka u promet, Fanconijev sindrom, enureza i hiperplazija gingive prijavljeni su češće kod pedijatrijskih pacijenata nego kod odraslih osoba.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Kliničko stanje predoziranja valproatom može dovesti do duboke kome. Korist od ispiranja želuca ili izazivanja povraćanja zavise od vremena koje je prošlo od ingestije. Treba preduzeti opšte suportivne mere, a posebno obratiti pažnju na održavanje odgovarajuće diureze. Uočeno je da nalokson poništava depresorne efekte valproata na centralni nervni sistem.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antiepileptici, derivati masnih kiselina.

ATC šifra: N03AG01

Mehanizam dejstva

Valproat-seminatrijum disosuje u valproatni jon u gastrointestinalnom traktu.

5.2. Farmakokinetički podaci

Ekvivalentne oralne doze valproat-seminatrijuma i valproinske kiseline sistemski daju iste količine valproatnog jona. Međutim, brzina resorpcije jona valproata može varirati zavisno od uslova primene (npr. natašte ili nakon obroka).

Kada su pacijenti u fazi gladovanja, maksimalne koncentracija jona valproata u plazmi se primećuju nakon 3 do 4 sata nakon primene leka. Kliničke studije pokazuju da uzimanje sa hranom može uticati na brzinu resorpcije valproata.

Iako brzina resorpcije iz gastrointestinalnog trakta i fluktuacije koncentracije valproata u plazmi variraju zavisno od režima doziranja i formulacije, to ne utiču na efikasnost valproata tokom hronične primene.

Poluvreme eliminacije valproata u plazmi obično je u rasponu od 6 do 16 sati. Poluvreme eliminacije u donjem delu gornjeg raspona obično se nalazi kod pacijenata koji uzimaju druge antiepileptike kojim mogu dovesti do indukcije enzima.

Valproat se najvećim delom metaboliše u jetri. Glavni metabolički putevi su: glukuronidacija, mitohondrijalna beta-oksidacija i mikrozomalna oksidacija.

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

Pacijenti na monoterapiji valproatom obično imaju duže poluvreme eliminacije i veće koncentracije valproata pri određenoj dozi od pacijenata koji primaju politerapiju. To je prvenstveno zbog indukcije enzima uzrokovane drugim antiepilepticima, što za rezultat ima pojačan klirens valproata glukuronidacijom i mikrozomalnom oksidacijom.

Zbog ovih promena u klirensu valproata, potrebno je intenzivirati praćenje koncentracije antiepileptika kad god se istovremeno uvede ili prekine primena antiepileptika.

Veruje se da je terapijski raspon ukupnog valproata od 50 do 100 mikrograma/mL, iako se neki pacijenti mogu kontrolisati sa koncentracijama u plazmi manjim ili većim od tog raspona. Valproat se, u terapijskom rasponu, u velikim količinama (90%) vezuje za proteine plazme. Međutim, stepen vezivanja proteina zavisi od koncentracije i smanjuje se pri velikim koncentracijama valproata. Stepenn vezivanja se razlikuje među pacijentima, ali na njega mogu uticati masne kiseline ili drugi lekovi koji se u velikim količinama vežu, kao što je salicilat. Neki kliničari savetuju praćenje koncentracija slobodnog valproata, što može tačnije

odražavati prodiranje valproata u centralni nervni sistem. Još uvek nije postignut konsenzus o terapijskom rasponu slobodnih koncentracija. Međutim, praćenje ukupnog i slobodnog valproata može biti informativno kada postoje promene u kliničkom statusu, istovremenoj primeni lekova ili doziranju valproata.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Studije karcinogenosti su pokazale statistički značajno povećanje incidence potkožnih fibrosarkoma kod mužjaka pacova i značajan trend (zavisan od doze) pojavljivanja plućnih adenoma i karcinoma kod mužjaka miševa lečenih valproinskom kiselinom. Klinička važnost ovih nalaza nije poznata.

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

Studije reproduktivne i razvojne toksičnosti otkrile su teratogene efekte kod miševa, pacova i pasa. Studije hronične toksičnosti sprovedene na pacovima, mladim i odraslim psima pokazale su smanjenje spermatogeneze i atrofiju testisa.

U studijama toksičnosti ponovljenih doza degeneracija/atrofija testisa ili poremećaj spermatogeneze i smanjenje mase testisa prijavljeni su kod odraslih pacova i pasa nakon oralne primene doze od 1250 mg/kg/dan, odnosno 150 mg/kg/dan.

Kod mladih pacova, smanjenje mase testisa primećeno je samo pri dozama većim od maksimalne podnošljive doze (od 240 mg/kg/dan intraperitonealnim ili intravenskim putem) i bez povezanih histopatoloških promena. Pri podnošljivim dozama (do 90 mg/kg/dan) nisu primećeni učinci na muške reproduktivne organe. Na bazi ovih podataka, mlade životinje nisu smatrane osetljivijima na testikularne nalaze od odraslih. Relevantnost nalaza testisa za pedijatrijsku populaciju nije poznata.

U ispitivanju plodnosti na pacovima, valproat u dozama do 350 mg/kg/dan nije uticao na reproduktivnu sposobnost mužjaka. Međutim, muška neplodnost identifikovana je kao neželjeno dejstvo kod ljudi (videti odeljke 4.6 i 4.8).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Dipleksil, 250 mg, gastrorezistentne tablete

Jezgro tablete:

Silicijum-dioksid
Skrob, preželatinizovani
Povidon K30

Film obloga:

Titan-dioksid (E171)
Talk
Povidon K30
Hipromelozaftalat
Diacetilovani monogliceridi
Boja *Sunset yellow* (E110)
Vanilin

Dipleksil, 500 mg, gastrorezistentne tablete

Jezgro tablete:

Silicijum-dioksid
Skrob, preželatinizovani
Povidon K30

Film obloga:

Titan-dioksid (E171)

Talk
Povidon K30
Hipromelozaftalat
Diacetilovani monogliceridi
Boja *Carmoisine* (E122)
Boja *Ponceau 4R* (E124)
Vanilin

6.2. Inkompatibilnost

Nije primenljivo.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25° C.

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti i vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Dipleksil, 250 mg, gastrozistentne tablete, 30 x (250 mg)

Dipleksil, 500 mg, gastrozistentne tablete, 30 x (500 mg)

Unutrašnje pakovanje je Al/ PVDC//PVC/PE/PVDC blister koji sadrži 10 gastrozistentnih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 3 blistera sa po 10 tableta (ukupno 30 gastrozistentnih tableta) i Uputstvo za lek.

Dipleksil, 250 mg, gastrozistentne tablete, 60 x (250 mg)

Dipleksil, 500 mg, gastrozistentne tablete, 60 x (500 mg)

Unutrašnje pakovanje je Al/PVDC//PVC/PE/PVDC blister koji sadrži 10 gastrozistentnih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 blistera sa po 10 tableta (ukupno 60 gastrozistentnih tableta) i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

BONIFAR DOO NOVI BEOGRAD

Bulevar Zorana Đinđića 64a, Novi Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Dipleksil, 250 mg, gastrozistentne tablete, 30 x (250 mg): 000461432 2023

Dipleksil, 250 mg, gastrozistentne tablete, 60 x (250 mg): 000461438 2023

Dipleksil, 500 mg, gastrozistentne tablete, 30 x (500 mg): 000461433 2023

Dipleksil, 500 mg, gastrozistentne tablete, 60 x (500 mg): 000461439 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 01.07.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2024.