

▼ Овој лек е предмет на дополнително следење. Со оваа ознака ќе се овозможи брза идентификација на нови информации за безбедноста. Потребно е здравствените работници да пријават сомневање на несакани реакции. Видете во дел 4.8 за начинот на пријавување на несаканите реакции.

## ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

### 1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Depakine Chrono 300 mg, филм-обложени таблети со продолжено ослободување  
Depakine Chrono 500 mg, филм-обложени таблети со продолжено ослободување

### 2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Depakine Chrono 300 mg, филм-обложени таблети со продолжено ослободување:  
валпроична киселина 87 mg, натриум валпроат 199.8 mg (што соодветствува на 300 mg натриум валпроат во една таблета).

Depakine Chrono 500 mg, филм-обложени таблети со продолжено ослободување:  
валпроична киселина 145 mg, натриум валпроат 333 mg (што соодветствува на 500 mg натриум валпроат во една таблета).

За целосната листа на ексципиенси, погледнете во дел 6.1.

### 3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Филм-обложени таблети со продолжено ослободување. Бели, издолжени таблети со делбена линија. Таблетата може да се подели на два еднакви дела.

### 4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

#### 4.1. Терапевтски индикации

Депакине Хроно се употребува во терапија на епилепсија. Генерализирана епилепсија како: тонично-клонични епилептични напади (гранд мал), петит мал/абсанс епилепсија, миоклонични напади и атонични напади, парцијални (фокални) епилептични напади. Третман на манични епизоди асоцирани со биполарни нарушувања кај пациенти кај кои примената на литиум е контраиндицирана или кои не го поднесуваат лекот. Кај пациентите кои добро реагирале на лекот Депакине Хроно при третман на акутна манија треба да се земе во предвид продолжување на третманот по завршување на маничната епизода.

#### 4.2. Дозирање и начин на употреба

Дозата треба да се прилагоди во зависност од возраста на пациентот, телесната тежина и индивидуалната осетливост на препаратот. Таблетата може да се подели на два еднакви дела, но не смее да се цвака или да се крши.

Постојат други формулации кои содржат валпроат, за пациенти како што се мали деца и возрасни кои не можат да голтаат таблети.

Терапевтска ефикасност обично се постигнува при плазматски концентрации од 40-100 mg/l (300-700  $\mu\text{mol/l}$ ). Оптималните плазматски концентрации варираат кај различни



пациенти, а најверојатно постојат и интра-индивидуални варијации во различни временски точки.

Ако пациентот претходно не примал ниту еден антиепилептик, дозата треба да се зголемува на секои 2 до 3 дена сè до постигнување на оптималната доза.

Ако пациентот се префрла од терапија со други лекови или Депакине Хроно се додава на актуелната терапија, замената со Депакине Хроно треба да биде постепена сè додека не се постигне оптималната доза. Истовремено, треба да се намалува дозата и да се прекине третманот со другиот лек. При префрлање од конвенционалните таблети Депакине на терапија со Депакине Хроно треба да се запази истата дневна доза.

Доколку е потребно, терапијата може да се комбинира со други антиепилептични лекови кои се воведуваат постепено.

### **Деца од женски пол/Жени со репродуктивен потенцијал**

Третманот со валпроат треба да се почне под медицински надзор на доктор специјалист посебно обучен за третман на епилепсија и биполарни нарушувања. Валпроат не треба да се употребува кај деца од женски пол и жени во репродуктивен период освен ако останатите алтернативни терапии се неефикасни и пациентот не ги поднесува.

Валпроат треба да се препишува и применува во согласност со Програмата за превенција на бременост при употреба на валпроат (видете дел 4.3 и 4.4).

Валпроат треба да се препишува како монотерапија со најниската терапевтска доза која дава ефект и доколку е можно да се применува формулација со продолжено ослободување. Дневната доза треба да се аплицира поделена во најмалку две поединечни дози (видете дел 4.6).

### **Мажи**

Се препорачува терапијата со валпроат да се почне под медицински надзор на доктор специјалист посебно обучен за третман на епилепсија и биполарни нарушувања (видете дел 4.4 и 4.6).

### **Дозирање**

Иницијалната дневна доза е помеѓу 10 и 15 mg/kg што за повеќето пациенти (60 -100 kg) соодветствува на 2-5 таблети (300 mg) или 1-3 таблети (500 mg).

Иницијалната доза понатаму постепено се зголемува до оптимална доза и се аплицира поделена во 1-2 дневни дози.

**Возрасни пациенти:** вообичаената дневна доза изнесува 20-30 mg/kg што соодветствува на 4-10 таблети (300 mg) или 2-6 таблети (500 mg) ако пациентот е со телесна тежина од 60-100 kg.

Меѓутоа, ако со оваа доза не се постигне ефикасна контрола на нападите, дозата може да се зголеми. Доколку пациентот треба да прима дневни дози над 50 mg/kg треба внимателно да се следи.

**Кај педијатриска популација,** вообичаена дневна доза изнесува 30 mg/kg на ден.

### **Манични епизоди асоцирани со биполарни нарушувања**

**Возрасни пациенти:** докторот кој го води пациентот треба индивидуално да му ја одреди дозата и да го следи за време на третманот. Препорачана почетна дневна доза е 750 mg. Дополнително, за време на клиничките испитувања употребата на почетна доза од 20 mg натриум валпроат/kg телесна тежина покажала прифатлива безбедност. Формулациите со модифицирано ослободување на активната супстанција може да се даваат еднаш или два пати на ден.



Дозата треба да се зголеми во најкус временски период до постигнување на најниската терапевтска доза која дава задоволителен клинички ефект. Дневната доза треба да се прилагоди за секој пациент индивидуално, во зависност од клиничкиот одговор, до постигнување на најниската ефективна терапевтска доза.

Средната дневна доза вообичаено изнесува од 1000 до 2000 mg.

Пациентите кои примаат дози повисоки од 45 mg/kg телесна тежина треба внимателно да се следат.

Продолжувањето со терапијата за манични епизоди асоцирани со биполарни нарушувања треба да се прилагоди за секој пациент индивидуално при што мора да се запази употреба на најниската ефективна доза.

#### *Педијатриска популација:*

Не е утврдена безбедноста од употреба на Депакине Хроно за третман на манични епизоди асоцирани со биполарни нарушувања кај пациенти на возраст под 18 години. За безбедносни информации од употреба на Депакине Хроно кај деца видете дел 4.8.

#### *Пациенти со ренална инсуфициенција*

Кај пациенти со ренална инсуфициенција може да е потребно да се намали дозата или пак да се зголеми кај пациентите на хемодијализа. Валпроат може да се дијализира (види дел 4.9). Дозата треба да се прилагоди во согласност со клиничките параметри на пациентот (види дел 4.4).

### **4.3.Контраиндикации**

- Хепатална инсуфициенција (вклучително пациенти со акутен или хроничен хепатитис и пациенти со лична или семејна анамнеза на тежок хепатитис, посебно хепатитис поврзан со употреба на некој лек)

- Преосетливост на натриум валпроат или на некој од ексципиентите

- Порфирија

- Пациенти со митохондријални нарушувања предизвикани од мутации на нуклеарниот ген кој го кодира митохондријалниот ензим полимераза  $\gamma$  (POLG), како на пр. Alpers-Huttenlocher-ов синдром и кај деца на возраст под две години кои се суспектни за POLG-асоцирани нарушувања (видете дел 4.4).

- Пациенти со познато нарушување на циклусот на уреа (видете дел.4.4)

- Пациенти со некорегиран примарен системски недостаток на карнитин (видете дел 4.4 Пациенти со зголемен ризик од недостаток на карнитин)

Депакине Хроно е контраиндициран за употреба во следните ситуации:

#### **Третман на епилепсија**

- при бременост освен ако не е достапна соодветна алтернативна терапија (видете дел 4.4 и 4.6).
- кај жени во репродуктивен период освен доколку не се исполнети условите од програмата за превенција на бременост при употреба на валпроат (видете дел 4.4 и 4.6).

#### **Третман на биполарни нарушувања**



- при бременост (видете дел 4.4 и 4.6).
- кај жени во репродуктивен период освен доколку не се исполнети условите од програмата за превенција на бременост при употреба на валпроат (видете дел 4.4 и 4.6).

#### 4.4.Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања

##### Оштетување на црниот дроб

Пред почеток со терапијата треба да се направат тестови за функцијата на црниот дроб, и треба периодично да се следи за време на првите 6 месеци од терапијата, посебно кај високо ризичните пациенти. Следењето на функцијата на црниот дроб треба да продолжи доколку е потребно кога ќе се појават промени поврзани со истовремена употреба на лекови кои влијаат на црниот дроб (зголемување на дозата или воведување на нов лек) (видете исто така во дел 4.5 за ризикот од оштетување на црниот дроб со салицилати, други антиепилептици и канабидиол).

При употреба на валпроати пријавени се случаи на тешко хепатално оштетување кое може да има фатален исход. Во најголем број случаи, ваквите оштетувања на хепарот се случуваат за време на првите 6 месеци на терапијата. Најризични пациенти се деца на возраст под 3 години со тешка епилепсија, а посебно, со епилептични нарушувања кои се поврзани со оштетување на мозокот, пречки во развојот и/или конгенитални метаболни или дегенеративни болести. Вакви метаболни нарушувања се митохондријалните нарушувања, како недостаток на карнитин, пореметување на циклусот на уреа и POLG мутациите (видете во деловите 4.3 и 4.4). После 3-годишна возраст, ризикот значително се намалува, а потоа прогресивно опаѓа со возраста.

Кај децата на возраст под 3 години се препорачува монотерапија со лекот, но пред почетокот на третманот треба да се процени потенцијалната корист од употреба на Делакине Хроно наспроти ризикот од појава на хепатално оштетување или панкреатитис (видете исто така дел 4.5). Заради ризикот од појава на хепатална токсичност кај децата на возраст под 3 години треба да се избегнува истовремена употреба на ацетилсалицилна киселина (видете дел 4.5).

Во случај на нагла појава на наузеа, повраќање, анорексија, летаргија или неадекватна контрола на епилептичните напади треба да се направи испитување на функцијата на црниот дроб и функцијата на панкреасот (видете дел 4.8).

##### Панкреатитис

Пријавени се случаи на панкреатитис кај пациенти кои примале натриум валпроат. Во многу ретки случаи, пријавена е појава на тежок панкреатит со фатален исход. На највисок ризик се изложени малите деца (0-2 години). Ризикот се намалува со зголемување на возраста на пациентот. Поголем ризик имаат пациенти со тешки форми на епилепсија или невролошко оштетување при терапија со повеќе антиепилептици. Хепаталното оштетување при панкреатитис го зголемува ризикот од фатален исход. Ако кај пациентот се јави акутна абдоминална болка, треба веднаш да се направи испитување и во случај на панкреатитис, треба да се прекине со третманот.

##### Тешки кожни несакани реакции и ангиоедем

Пријавени се тешки несакани реакции на кожата (Severe cutaneous adverse reactions - SCARs) како Stevens-Johnson-ов синдром, токсична епидермална некролиза и реакција на лекот со еозинофилија и системски симптоми (DRESS синдром), еритема мултиформе и ангиоедем поврзани со третманот со валпроат. Пациентите мора да бидат информирани



и внимателно да се следат за знаци и симптоми на тешки кожни манифестации. Доколку се забележат знаци на тешки кожни реакции или ангиоедем, потребна е итна евалуација и лекувањето мора да се прекине ако се потврди дијагнозата на тешка кожна реакција или на ангиоедем.

#### *Други мерки на претпазливост*

Пред започнување на терапијата, пред операција и во случаи на спонтани модрици или крварење се препорачува испитување на крвта (број на крвни клетки, заедно со број на тромбоцити, време на крварење и коагулациони тестови) (видете дел 4.8. Несакани дејства).

Кај пациенти со ренална инсуфициенција, може да е потребно да се намали дозата, заради зголемувањето на нивото на слободна валпроична киселина во серумот.

Употребата на валпроат исклучително ретко доведува до појава на имунолошки нарушувања, но сепак истите треба да бидат земени во предвид кај пациентите со системски еритематозен лупус.

Пациентите треба да се предупредат за можното добивање на телесна тежина во почетокот на терапијата, па затоа треба да се препорача соодветна диета за минимизирање на овој ризик (видете дел 4.8. Несакани дејства).

Наглиот прекин на терапијата со Депакине Хроно може да резултира со зголемена зачестеност на епилептичните напади дури и со појава на статус епилептикус.

#### **Програма за превенција на бременост**

Валпроат има висок тератоген потенцијал и постои висок ризик од конгенитални малформации и невро-развојни нарушувања кај деца кој биле изложени на валпроат *in utero* (видете дел 4.6).

Депакине Хроно е контраиндициран за употреба во следните ситуации:

#### **Третман на епилепсија**

- при бременост освен ако не е достапна соодветна алтернативна терапија (видете дел 4.3 и 4.6).
- кај жени во репродуктивен период освен доколку не се исполнети условите од програмата за превенција на бременост при употреба на валпроат (видете дел 4.3 и 4.6).

#### **Третман на биполарни нарушувања**

- при бременост (видете дел 4.3 и 4.6)
- кај жени во репродуктивен период освен доколку не се исполнети условите од програмата за превенција на бременост при употреба на валпроат (видете дел 4.3 и 4.6).

#### **Услови на програмата за превенција на бременост**

Докторот треба да е сигурен дека:

- е направена индивидуална проценка на секоја пациентка, и пациентката е



вклучена во дискусијата и спремна да соработува и ги има сите потребни информации за терапевтските опции. Докторот треба да се осигура дека пациентката ги разбира постоечките ризици и мерките кои треба да се превземат за да се минимизираат ризиците поврзани со третманот.

- кај сите пациентки треба да се процени потенцијалот за забременување.
- пациентката ги разбира и прифаќа ризиците за конгенитални малформации и невролошко-развојни нарушувања вклучително и големината на овие ризици кои постојат кај деца кои биле изложени на валпроат *in utero*.
- пациентката ја разбира потребата да се направи тест за бременост пред почеток со терапијата како и за време на терапијата доколку е потребно.
- пациентката е информирана да користи контрацепција и дека е способна да се придржува до примената на ефикасна контрацепција (за повеќе податоци погледнете во делот за контрацепција во текстот подолу), без прекин на контрацептивните мерки во текот на целиот третман со валпроат.
- пациентката ја разбира потребата од редовни (најмалку еднаш годишно) контроли за време на терапијата од страна на доктор специјализиран за третман на епилепсија или биполарни нарушувања.
- пациентката ја разбира потребата од брзо и навремено консултирање со нејзиниот доктор во случај на планирање на бременост со цел на време да се дискутираат опциите и префрлувањето на алтернативна терапија пред зачнувањето и пред прекин на контрацептивните мерки.
- пациентката ја разбира потребата од итно консултирање на нејзиниот доктор во случај на бременост.
- пациентката го добила Прирачникот за пациентки.
- пациентката потврдила дека ја разбира опасноста поврзана со употребата на валпроат како и потребните мерки на претпазливост кои треба да се превземат (Годишен образец за утврдување на ризикот).

Овие услови се однесуваат и за жени кои моментално не се сексуално активни, освен во случаи кога докторот што го препишува лекот смета дека постојат убедливи причини кои укажуваат дека не постои ризик од бременост.

#### Деца од женски пол

- Докторот кој го препишува лекот мора да се осигура дека родителите/старателите на децата од женски пол ја разбираат обврската да се обратат кај специјалист кога девојчето кое употребува валпроат ќе добие прв менструален циклус (менарха).
- Докторот кој го препишува лекот мора да се осигура дека родителите/старателите на децата од женски пол кои имале менарха се детално информирани за ризикот од конгенитални малформации и невро-развојни нарушувања вклучително како и за големината на овие ризици кои постојат кај деца кој биле изложени на валпроат *in utero*.
- Кај пациентките со менструален циклус (менарха), специјалистот кој ја води терапијата мора еднаш годишно да ја процени потребата од третман со валпроат и да се земе во предвид можната алтернативна терапија. Доколку валпроат е единствениот соодветен терапевтски пристап, пациентката треба да се информира за потребата од примена на ефикасна контрацепција и сите останати фактори поврзани со употребата на валпроат за време на бременост кои се наведени во програмата за превенција на бременост. Специјалистот треба

максимално да се потруди доколку е можно да ги префрли децата од женски пол на алтернативна терапија пред да станат возрасни.

### **Тест за бременост**

Бременоста мора да се исклучи пред почеток на третманот со валпроат. Терапијата со валпроат не смее да се иницира кај жени во репродуктивен период без претходно да им се направи тест за бременост (плазматски негативен тест за бременост) кој ќе го потврди медицинско лице со цел да се исклучи ненамерна употреба за време на бременост.

### **Контрацепција**

Жените во репродуктивен период на кои им е препишана терапија со валпроат мора да користат ефикасна контрацепција без прекин во текот на целиот третман со валпроат. Овие пациентки треба да имаат детални податоци за заштита за време на бременост и да се советуваат околу контрацептивните мерки доколку не применуваат ефикасна контрацепција. Треба да применуваат најмалку еден ефикасен метод на контрацепција (препорачливи се методите кои не зависат од корисникот како на пример интра-утерино медицинско помагало или имплант) или два комплементарни методи на контрацепција, меѓу кои и метод со бариера.

При изборот на контрацептивниот метод, треба да се земат во предвид индивидуалните околности на секоја пациентка. Пациентката треба да е вклучена во изборот на методот со цел да се осигура придржување до избраните контрацептивни мерки. Дури и да има аменореа, таа мора да ги следи сите совети за ефикасна контрацепција.

### **Производи кои содржат естрогени**

При истовремена употреба со производи кои содржат естрогени, вклучително хормонални контрацептиви кои содржат естроген, постои потенцијален ризик од намалување на ефикасноста на валпроат (видете дел 4.5). На почеток или при прекин на терапијата со производи кои содржат естроген, докторот кој го води лекувањето треба да го следи клиничкиот одговор на пациентот (контролата на нападите или промените во расположението). Валпроат не ја намалува ефикасноста на хормоналната контрацепција.

### **Годишна евалуација на третманот од страна на доктор специјалист**

Докторот специјалист треба најмалку еднаш годишно да направи проценка дали терапијата со валпроат е најсоодветен избор за пациентката. Докторот специјалист треба да и го објасни годишниот образец за прифаќање на ризикот поврзан со терапијата на пациентката на почеток од третманот како и при секоја годишна проценка за да се осигура дека пациентката ја разбира содржината на образецот.

### **Планирање бременост**

Доколку пациентката која употребува валпроат за третман на епилепсија планира бременост, специјалистот кој го води лекувањето мора да ја ре-евалуира терапијата со валпроат и да размисли за примена на алтернативна терапија. Треба да се превземат сите можни мерки за пациентката да се префрли на соодветна алтернативна терапија пред зачнувањето и пред прекин на контрацепцијата (видете дел 4.6). Доколку не е можно да се изведе префрлање на алтернативна терапија, пациентката треба да се упати на дополнително советување во однос на можниот ризик за плодот со цел да ги има сите потребни информации кога ќе ја носи одлуката за планирање семејство. Доколку пациентката која употребува валпроат за третман на биполарно нарушување

планира бременост, мора да се обрати за совет кај специјалистот кој и го води лекувањето. Терапијата со валпроат треба да се прекине и доколку е потребно, пациентката да се префрли на алтернативна терапија пред зачнување и пред прекин на контрацепцијата.

### **Во случај на бременост**

Доколку пациентката која употребува валпроат забремени за време на третманот мора веднаш да се обрати кај специјалист кој ќе ја ре-евалуира терапијата со валпроат и ќе ги разгледа алтернативните терапевски опции. Пациентките кои употребуваат валпроат за време на бременост и нивните партнери треба да се упатат на доктор специјализиран од областа за тератогени нарушувања за проценка и советување за изложеноста за време на бременост (видете дел 4.6).

### **Фармацевтот мора:**

- да осигура дека при секое издавање на лекот, ќе издаде картичка за пациентката и ќе осигура дека пациентката ја разбира нејзината содржина;
- да ја советува пациентката дека не треба сама да ја прекинува терапијата со валпроат и дека во случај на планирање на бременост или суспектна бременост треба веднаш да го информира специјалистот кој и го води лекувањето.

### **Едукативни материјали**

Со цел да им се излезе во пресрет на здравствените работници и пациентите во избегнувањето на изложување на валпроат за време на бременост, носителот на одобрието за пуштање на лекот во промет обезбеди едукативни материјали за да се истакнат предупредувањата за можните ризици од третманот. Овие материјали содржат информации во врска со употребата на валпроат кај жени во репродуктивен период и детален опис на Програмата за превенција на бременост. На сите жени во репродуктивен период кои употребуваат валпроат треба да им се даде Прирачник за пациентки и картичка за пациентки.

На почеток на третманот со валпроат како и за време на годишната ре-евалуација на терапијата од страна на специјалист, треба да се применува годишниот образец за утврдување на ризикот.

### **Употреба кај машки пациенти**

Податоците од ретроспективна обсервациона студија укажуваат на зголемен ризик од невро-развојни нарушувања (NDDs - neuro-developmental disorders) кај деца чии татковци биле третирани со валпроат во тек на 3 месеци пред зачнување во споредба со децата чии татковци биле третирани со ламотригин или леветирацетам (видете дел 4.6).

Како мерка на претпазливост, препишувачите треба да ги информираат машките пациенти за потенцијалниот ризик (видете дел 4.6) и да разговараат за потребата за ефективна контрацепција, вклучително и за партнерката, во текот на терапијата со валпроат и најмалку 3 месеци по прекин на терапијата. Машките пациенти не смеат да донираат сперма во текот на терапијата и најмалку 3 месеци по прекин на терапијата.

Машките пациенти кои се на терапија со валпроат треба да бидат редовно проценувани од страна на нивниот препишувач со цел евалуирање дали валпроатот останува најсоодветен третман за пациентот. За машките пациенти кои планираат да зачат дете, потребно е да се разгледаат и дискутираат други терапевтски алтернативи со

пациентите. Случаите треба да се евалуираат индивидуално. Се препорачува да се побара совет од доктор кој е специјализиран за третман на епилепсија или биполарни нарушувања.

Достапни се едукативни материјали за здравствени работници и машки пациенти. На машките пациенти кои примаат валпроат потребно е да им се даде прирачник за пациентите.

#### Самоубиствени идеи и однесување

Пријавени се случаи на самоубиствено однесување и идеи кај пациенти на терапија со антиепилептици во повеќе индикации. Мета-анализите на податоци од рандомизирани, плацебо-контролирани клинички студии со антиепилептици, исто така покажаа слабо зголемување на ризикот за самоубиствени идеи и однесување. Механизмот за овој ризик не е познат и достапните податоци не го исклучуваат можниот зголемен ризик со употребата на валпроат.

Заради тоа, пациентите кои се на терапија со натриум валпроат треба постојано да се следат за појава на знаци на самоубиствени идеи и однесување и да се земе во предвид примена на соодветна терапија. Пациентите (и нивните ополномоштени лица) треба да се советуваат да побараат медицинска помош при појава на знаци за самоубиствено однесување или идеи.

#### Пореметување на циклусот на уреа и ризик од хиперамонemiја

Ако постои сомневање за недостаток на ензими во циклусот на уреа, треба да се проценат нивоата на амонијак во крвта пред третманот поради ризик од хиперамонemiја со натриум валпроат (видете во деловите 4.3 и 4.4 Пациенти со зголемен ризик од недостаток на карнитин и Оштетување на црниот дроб).

#### Пациенти со зголемен ризик од хипокарнитинemiја

Администрацијата на валпроат може да го предизвика или да го влоши недостатокот на карнитин, што може да доведе до хиперамонemiја (која може да доведе до хиперамонемична енцефалопатија). Биле пријавени и други симптоми како хепатотоксичност, хипокетотична хипогликемија, миопатија, вклучувајќи и кардиомиопатија и рабдомиолиза, како и Fanconi-ев синдром, посебно кај пациенти со ризик фактори за недостаток на карнитин или претходен недостаток на карнитин. Ризикот од симптоматски недостаток на карнитин во текот на терапијата со валпроат е зголемен кај пациенти со метаболни нарушувања, како карнитин – поврзани митохондријални нарушувања (видете исто така дел 4.4 Пациенти со позната или суспектна митохондријална болест и Пореметување на циклусот на уреа и ризик од хиперамонemiја) и пациенти со намален внес на карнитин преку исхраната, кај пациенти под 10 годишна возраст и кај пациенти кои истовремено земаат лекови коњуигирани со пивалат или други антиепилептици.

Пациентите се охрабруваат веднаш да ги пријават знаците на хиперамонemiја, како атаксија, нарушена свест или повраќање. Ако се забележат симптоми на недостаток на карнитин, треба да се разгледа дополнително земање на карнитин.

Пациентите со системски примарен недостаток на карнитин и коригиран недостаток на карнитин може да се лекуваат со валпроат единствено ако користа од лекувањето со валпроат ги надминува ризиците кај ваквите пациенти и ако нема други опции за лекување. Кај таквите пациенти треба да се следат нивоата на карнитин.

Пациентите со основен недостаток на карнитин-палмитоилтрансфераза- (CPT) тип II треба да се предупредат за поголемиот ризик од рабдомиолиза поврзана



со употребата на валпроат. Кај овие пациенти треба да се земе во предвид дополнително земање на карнитин.

Видете исто така дел 4.5, 4.8 и 4.9.

#### Карбапенеми

Не се препорачува ко-администрација на Депакине Хроно и карбапенеми (видете дел 4.5).

Пациентите со постоечки карнитин палмитоилтрансфераза (КПТ) тип II дефицит треба да се предупредат на поголем ризик од рабдомиолиза при земањето на валпроат.

За време на третманот со Депакине Хроно не се препорачува консумирање на алкохол.

Податоците од некои студии покажуваат дека натриум валпроат ја стимулира репликацијата на ХИВ *in vitro*. Не е утврдена клиничката релевантност на овие податоци.

Бидејќи валпроатот се излучува во најголем дел преку бубрезите делумно во форма на кетонски тела, тестот за екскреција на кетонски тела може да даде лажно позитивни резултати кај пациентите со дијабетес.

#### Пациенти со позната или суспектна митохондријална болест

Валпроат може да ги испровоцира или да ги влоши клиничките знаци на постоечките митохондријални нарушувања предизвикани од мутации на митохондријалната ДНК како и на нуклеарниот ген кој го кодира митохондријалниот ензим полимераза  $\gamma$  (POLG).

Кај пациентите со вродени невро-метаболни синдроми предизвикани од мутации на POLG-генот (како на пр. Alpers-Huttenlocher-ов синдром) пријавена е повисока фреквенција на појава на валпроат-индуцирано акутно хепатално затајување и смртност. Суспектни за POLG-асоцирано нарушување се пациенти со семејна историја на/или со симптоми индикативни за POLG-асоцирано нарушување вклучително (но не и ограничено на): енцефалопатија со непознато потекло, рефракторна епилепсија (фокална, миоклонална), статус епилептикус при клинички преглед, одложен развој, психомоторна регресија, аксонална сензомоторна невропатија, миопатија, церебеларна атаксија, офталмоплегија, или комплицирана мигрена со окципитална аура. Во согласност со актуелната клиничка пракса за дијагностичка евалуација на овие нарушувања, треба да се изведат испитувања за мутација на POLG генот (видете дел 4.3).

#### Влошување на нападите

Како и со другите антиепилептици, некои пациенти може да искушат, наместо подобрување, реверзибилно влошување на фреквенцијата и интензитетот на нападите (вклучувајќи статус епилептикус), или појавата на нови видови на конвулзии со валпроат (види дел 4.8).

#### Депакине Хроно содржи натриум

Депакине Хроно 300 mg:

Овој медицински производ содржи 28 mg натриум во една таблета што соодветствува на околу 1% од дневниот внес на натриум препорачан од Светската Здравствена Организација (2 g на натриум за возрасни лица).



Депакине Хроно 500 mg:

Овој медицински производ содржи 47 mg натриум во една ќесичка што соодветствува на околу 2% од дневниот внес на натриум препорачан од Светската Здравствена Организација (2 g на натриум за возрасни лица).

Дневните дози на Депакине Хроно повисоки од 4500 mg содржат околу  $\geq 20\%$  од највисокиот дневен внес на натриум препорачан од Светската Здравствена Организација (2 g на натриум за возрасни лица). Употребата на овие дози се смета за "висока количина" на натриум. Овој податок треба да се земе во предвид при употреба на лекот кај лица кои се на диета со ограничен внес на натриум.

#### 4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

##### Комбинации при кои може да е потребно прилагодување на дозата:

Ацетилсалицилна киселина, циметидин, етосуксимид, фелбамат, фенобарбитал, фенитоин, флуоксетин, карбамазепин, карбапенеми (како што се ертапенем, имипенем, меропенем, панипенем), ламотригин, лоразепам, нимодипин и примидон.

##### Валпроат може да влијае врз ефектот на следните лекови:

###### **Етосуксимид**

Зголемување на плазматските концентрации на етосуксимид со последователен ризик од појава на несакани ефекти. За време на комбинираната терапија се препорачува следење на концентрацијата на етосуксимид во плазмата.

###### **Фелбамат**

Валпроичната киселина може да го намали средниот клиренс на фелбамат за до 20%.

###### **Фенобарбитал**

Валпроатот го инхибира метаболизмот на фенобарбитал (кој исто така е метаболит на примидон) предизвикувајќи постепено зголемување на плазматските концентрации доколку не се намали дозата. Овој ефект може да се избегне со редовна контрола и следење на плазматската концентрација на фенобарбитал.

###### **Фенитоин**

Валпроатот го намалува врзувањето на фенитоинот за плазма албуминот. При тоа се намалува вкупната плазматска концентрација на фенитоин, но не се менува концентрацијата на слободната фракција од лекот, освен доколку валпроат истовремено не го инхибира и метаболизмот на фенитоинот. При испитување на фенитоин во плазма обично се одредува вкупната концентрација на фенитоин, така да оваа интеракција е важна во проценката на вредноста на концентрацијата. Предност е да се има пристап до одредувањето на слободниот фенитоин во плазмата во текот на ваквата комбинирана терапија. Обично, при почеток на третман со валпроат, нема потреба од прилагодување на дозата на фенитоин.

###### **Карбамазепин**



Валпроичната киселина го инхибира ензимот епоксид хидролаза кој го метаболизира карбамазепин епоксид (активниот метаболит на карбамазепин). Ова резултира со зголемување на плазматските концентрации на епоксид и зголемен ризик од токсичност.

#### **Ламотригин**

Валпроичната киселина го намалува метаболизмот на ламотригин и го зголемува средниот полуживот на ламотригин за скоро два пати. Оваа интеракција може да ја потенцира токсичноста на ламотригин, особено појавата на сериозни кожни реакции (кожен исип). Заради тоа, се препорачува внимателен клинички мониторинг и доколку е потребно прилагодување (намалување) на дозата на ламотригин.

#### **Лоразепам**

Кај пациентите третирани со валпроат биотрансформацијата (глукуронидацијата) на лоразепам е за 40% пониска споредено со контролната група. Кај овие пациенти може да се примени пониска доза лоразепам.

#### **Нимодипин**

Кај пациентите кои се истовремено на терапија со натриум валпроат и нимодипин изложеноста на нимодипин може да се зголеми за 50%. Заради тоа, во случај на хипотензија, дозата на нимодипин треба да се намали.

#### **Оланзапин**

Валпроат може да ја намали плазматската концентрација на оланзапин.

#### **Примидон**

Валпроат може да ја зголеми плазматската концентрација на активниот метаболит на примидон (фенобарбитал)(видете погоре).

#### **Пропофол**

Податоците покажуваат дека валпроат може да го зголеми ефектот на пропофол. Механизмот на оваа интеракција не е целосно разјаснет, но се претпоставува дека е можна инхибиција на метаболизмот на пропофол. Валпроат може да ја зголеми и плазматската концентрација на пропофол. При истовремена употреба, може да се земе во предвид намалување на дозата на пропофол.

#### **Руфинамид**

Валпроат може да ја зголеми плазматската концентрација на руфинамид. При истовремена употреба, особено кај деца, потребно е да се превземат мерки на претпазливост бидејќи ефектот е поизразен кај оваа возрастна група на пациенти.

#### **Зидовудин**

*In vitro*, валпроичната киселина ја инхибира глукуронидацијата на зидовудин. Во еден приказ на случај, со воведување на третманот со валпроична киселина било забележано зголемување на плазматското ниво на зидовудин за 3 пати.

Треба да се избегнува истовремена употреба со лекови кои содржат пивалична киселина како пивампицилин и пивмецилинам.

Депакине Хроно може да го потенцира антикоагулантниот ефект на некои лекови како варфарин и салицилатите.

Депакине Хроно може да го потенцира ефектот на психотропните лекови како: невротропици, MAO инхибитори, антидепресивните лекови и бензодиазепините. Доколку е потребно, дозата треба да се прилагоди.

Депакине Хроно не влијае врз серумската концентрација на литиум.

**Врз ефектот на валпроат може да влијаат следните лекови:**

***Ацетилсалицилна киселина***

Три случаи кои вклучувале деца укажуваат дека ацетсалицилна киселина (12-20 mg/kg на секои 4 часа) може да ја зголеми концентрацијата на слободната и фармаколошки активната валпроична киселина во плазмата.

Антиепилептиците со ензим индуцирачки ефект (вклучително *фенитоин*, *фенобарбитал*, *карбамазепин*) ја намалуваат серумската концентрација на валпроат. Во случај на комбинирана терапија, дозата треба да се прилагоди во согласност со клиничкиот одговор на пациентот и плазматските концентрации на лековите.

При прекин на комбинираната терапија со антиепилептици со ензим индуцирачки ефект и валпроат може да дојде до пораст на плазматската концентрација на валпроична киселина бидејќи се прекинува индукцијата на метаболизмот на лекот.

***Циметидин***

Циметидин ја зголемува плазматската концентрација на валпроична киселина преку инхибиција на неговиот метаболизам. Ова е потврдено за поединечни дози. Доколку нема услови за редовно следење на нивото на валпроична киселина во плазмата треба да се избегнува истовремена употреба на двата лека.

***Еритромицин***

Приказ на случај укажува дека еритромицинот може да доведе до пораст на нивото на валпроична киселина во плазмата преку инхибиција на метаболизмот на лекот.

***Фелбамат***

Комбинираната терапија со фелбамат може да резултира со дозно-зависна редукција на клиренсот на валпроична киселина (до 55%), а со тоа и до пораст на плазматската концентрација на валпроична киселина. Дозирањето на валпроат треба внимателно да се следи.

***Флуоксетин***

Флуоксетин може да го инхибира метаболизмот на валпроат и да ја зголеми плазматската концентрација.

***Карбапенеми (како дорипенем, ертапенем, имипенем, меропенем, панипенем)***

При истовремена употреба со карбапенеми забележано е намалување на нивото на валпроична киселина во крвта со пад од 60-100% на концентрацијата на валпроична киселина во период од 2 дена. Заради брзината на појава и интензитетот на овој ефект се препорачува да се избегнува употреба на карбапенеми кај пациенти чија клиничка состојба е стабилизрана со употреба на валпроична киселина (видете дел 4.4).



### **Холестирамин**

Администриран истовремено, холестирамин може да ја намали плазматската концентрација на валпроат.

### **Мефлокин**

Некои податоци укажуваат дека комбинираната терапија го зголемува ризикот од епилептични напади и конвулзии. Заради тоа, кај пациенти со епилепсија не е соодветно да се употребува мефлокин.

### **Метамизол**

Истовремената употреба на метамизол може да ги намали серумските нивоа на валпроат, што може да резултира со намалување на клиничката ефикасност на валпроатот. Докторот кој го води лекувањето треба да го следи клиничкиот одговор (контрола на напади или контрола на расположението) и доколку е потребно да ја следи серумската концентрација на валпроат.

### **Метотрексат**

Во некои пријави на случаи е опишано значително намалување на серумската концентрација на валпроат по администрација на метотрексат, со појава на конвулзивни напади. Лекарите кои го препишуваат лекот треба да го следат клиничкиот одговор (контрола на нападите или контрола на расположението) и да го земат во предвид следењето на серумските концентрации на валпроат доколку е потребно.

### **Рифампицин**

Рифампицин може да ја намали плазматската концентрација на валпроична киселина, а со тоа и нејзиниот терапевтски ефект.

При истовремена администрација со рифампицин се препорачува клиничко следење и прилагодување на дозата на антиконвулзивот.

### **Други интеракции**

#### **Ризик од хепатално оштетување**

Истовремена употреба на салицилати треба да се избегнува кај деца помлади од 3 години поради ризикот од хепатална токсичност (видете дел 4.4).

Истовремената употреба на валпроат и други антиепилептици го зголемува ризикот од хепатално оштетување, особено кај мали деца (видете дел 4.4)

Истовремената употреба со канабидиол ја зголемува инциденцата на покачување на нивото на трансаминазите. Во клинички студии изведени кај пациенти од сите возрасти кои истовремено примале дози од 10 до 25 mg/kg канабидиол и валпроат, кај 19% од пациентите пријавено е зголемување на нивото на ALT за три пати повеќе од горната нормална граница. При истовремена употреба на валпроат и други антиконвулзиви со потенцијална хепатотоксичност потребно е соодветно мониторирање на хепарот како и намалување на дозите или прекинување на третманот во случај на значителни аномалии на хепаталните параметри (видете дел 4.4).

Истовремената употреба на валпроат и *топирамаат* или *ацетазоламид* била асоцирана со појава на енцефалопатија и/или хиперамонијемија.

Пациентите третирани со оваа комбинација треба да се следат внимателно на појава на знаци и симптоми на хиперамонимична енцефалопатија.

### **Кветиапин**

Истовремената употреба на валпроат и кветиапин може да го зголеми ризикот од неутропенија/леукопенија.

### **Пивалат – коњуиграни лекови**

Треба да се избегнува истовремена употреба на валпроат и пивалат коњуиграни лекови (како цефдиторен пивоксил, адефовир дипивоксил, пивмецилинам и пивампицилин) заради зголемениот ризик од дефицит (недостаток) на карнитин (видете дел 4.4 Пациенти со зголемен ризик на недостаток на карнитин). Ако истовремената употреба не може да се избегне, пациентот треба внимателно да се следи за знаци и симптоми на недостаток на карнитин.

### **Клозапин**

Истовремен третман со валпроат и клозапин може да го зголеми ризикот од неутропенија и клозапин – индуциран миокардитис. Доколку е неопходна истовремена употреба на валпроат и клозапин, потребно е внимателно следење на двата настани.

Делакине Хроно може да го потенцира седативниот ефект на алкохолот.

### **Производи кои содржат естрогени, вклучително хормонални контрацептиви кои содржат естроген**

Естрогените се индуктори на изоформите на UDP-глукуронизил трансферазата (UGT) кои се вклучени во глукуронидацијата на валпроат и може да го зголемат клиренсот на валпроат со последователно намалување на серумската концентрација на валпроат и потенцијален ризик од намалена ефикасност на лекот (видете дел 4.4). Заради тоа, се препорачува следење на серумската концентрација на валпроат.

Сепак, валпроат нема ензим индуцирачки потенцијал и не го намалува ефектот на хормоналните контрацептиви.

### **4.6. Употреба за време на бременост, фертилитет и доење**

#### **Бременост и жени со репродуктивен потенцијал**

##### **Третман на епилепсија**

- Валпроат е контраиндициран во тек на бременост, освен ако нема соодветен алтернативен третман
- Валпроат е контраиндициран кај жени во репродуктивен период, освен ако се исполнети условите од програмата за превенција од бременост (видете во деловите 4.3 и 4.4)

##### **Третман на биполарни нарушувања**

- Валпроат е контраиндициран во тек на бременост
- Валпроат е контраиндициран кај жени во репродуктивен период, освен ако се исполнети условите од програмата за превенција од бременост (видете во деловите 4.3 и 4.4)



### **Тератогени ефекти и ефекти врз развојот по изложување *in utero***

Докажано е дека валпроат ја преминува плацентарната бариера кај животни и луѓе (видете дел 5.2).

### **Ризик асоциран со употреба на валпроат за време на бременост**

Кај жени, монотерапијата и политерапијата со валпроат во комбинација со други антиепилептици, често се асоцирани со абнормален исход на бременоста. Достапните податоци укажуваат дека и монотерапијата и политерапијата со антиепилептици која вклучува валпроат се поврзани со поголем ризик од појава на тешки конгенитални малформации и невро-развојни нарушувања споредено со популацијата која не била изложена на валпроат.

Кај животни, докажани се тератогени ефекти кај мишки, стаорци и зајци (видете дел 5.3).

### **Конгенитални малформации по изложување *in utero***

Податоците од мета-анализите (вклучително регистри и кохортни студии) покажуваат дека околу 11% од децата на мајки со епилепсија кои за време на бременоста примиле валпроат како монотерапија се јавиле тешки конгенитални малформации.

Овој ризик е повисок од ризикот за појава на тешки малформации регистриран кај општата популација (околу 2-3%). Ризикот од појава на тешки конгенитални малформации кај децата кои интраутерино биле изложени на политерапија со валпроат е повисок во однос на ризикот регистриран при изложеност на политерапија со антиепилептици која не вклучува валпроат. При употреба на валпроат како монотерапија ризикот од малформации е дозно-зависен, а достапните податоци укажуваат дека ризикот е дозно-зависен и при употреба на валпроат во политерапија со антиепилептици, но не може да се утврди прагот односно дозата под која се исклучува овој ризик.

Достапните податоци укажуваат на зголемена инциденца на минорни и тешки малформации. Малформации кои најчесто се јавуваат се дефекти на невронската туба, фаџијален дисморфизам, расцеп на усните и непцето, краниостеноза, срцеви, ренални и уrogenитални дефекти, деформитети на екстремитетите (вклучително билатерална аплазија на радиусот) и мултипли аномалии на различните органи и системи.

### **Невро-развојни нарушувања по изложување *in utero***

Податоците покажуваат дека изложеноста на валпроат *in utero* резултира со несакани ефекти врз менталниот и физичкиот развој на изложените деца. Ризикот од појава на невро-развојни нарушувања (вклучително и аутизам) при употреба на монотерапија со валпроат е дозно-зависен, но од достапните податоци не може да се утврди прагот односно дозата под која се исклучува овој ризик. Ризикот од појава на невро-развојни нарушувања кај деца од мајки кои примале валпроат при политерапија со антиепилептици за време на бременост е значајно повисок во однос на ризикот регистриран кај општата популација или кај деца од мајки со епилепсија кои не примале терапија.

Не е точно дефиниран ни гестацискиот период при кој постои ризик од појава на овие ефекти и не може да се исклучи потенцијалниот ризик во текот на целата бременост.

Студиите спроведени кај предшколски деца кои биле изложени на валпроат *in utero* покажуваат дека кај 30-40% од децата се јавува застој во раниот развој како на пример покасно прозборување и проодување, пониски интелектуални способности, слаба вербална комуникација (говорење и разбирање) и проблеми со помнењето.



Коефициентот на интелигенција (IQ) кај школските деца на возраст од 6 години кои биле изложени на валпроат *in utero* бил за 7-10 поени понизок споредено со IQ -то измерено кај деца изложени на други антиепилептици. Иако не може да се исклучи улогата на други фактори, постојат докази дека кај деца изложени на валпроат, ризикот од интелектуално нарушување може да не зависи од IQ-то на мајката.

Постојат ограничени податоци за долгорочниот исход.

Податоците од друга студија укажуваат дека кај децата кои биле изложени на валпроат *in utero* е регистриран зголемен ризик од појава на аутистични нарушувања (за околу 3 пати) и детски аутизам (за околу 5 пати) споредено со неизложената популација од студијата.

Достапните податоци од друга популациона студија покажуваат дека кај децата кои биле изложени на валпроат *in utero* постои зголемен ризик од појава на недостиг на концентрација/хиперактивност (анг. Attention deficit/hyperactivity disorder - ADHD) (за околу 1.5 пати) споредено со неизолжената популација од студијата.

Изложеноста на валпроат *in utero* исто така може да резултира со нарушување на слухот или глувост како последица на малформации на увото и/или носот (секундарни ефекти) и/или како резултат на директен токсичен ефект врз сетилото за слух. Пријавени се случаи и на унилатерална и на билатерална глувост или нарушување на слухот. Не е пријавен исходот за сите случаи. Кај поголемиот број од случаите со познат исход немало подобрување на состојбата.

Интраутерината изложеност на валпроат може да доведе до појава на окуларни малформации (вклучително колобом, микрофталмија) кои се пријавени заедно со други вродени малформации. Овие малформации на окото може да влијаат врз видот.

***Деца од женски пол, женски адолесценти и жени со репродуктивен потенцијал (видете погоре и дел 4.4).***

#### **Ако пациентката планира бременост:**

Доколку пациентката која употребува валпроат за третман на епилепсија планира бременост, специјалистот кој го води лекувањето мора да ја ре-евалуира терапијата со валпроат и да размисли за примена на алтернативна терапија. Треба да се превземат сите можни мерки за пациентката да се префрли на соодветна алтернативна терапија пред зачнување и пред прекин на контрацепцијата (видете дел 4.4). Доколку не е можно да се изведе префрлање на алтернативна терапија, пациентката треба да се упати на дополнително советување во однос на можниот ризик за плодот со цел да ги има сите потребни информации кога ќе ја носи одлуката за планирање семејство.

Доколку пациентката која употребува валпроат за третман на биполарно нарушување планира бременост, мора да се обрати за совет кај специјалистот кој и го води лекувањето кој треба да и ја прекине терапијата со валпроат и доколку е потребно да ја префрли на алтернативна терапија. Треба да се превземат сите можни мерки за пациентката да се префрли на соодветна алтернативна терапија пред зачнување и пред прекин на контрацепцијата.

#### **Бремени жени**

Валпроат е контраиндициран за употреба на третман на биполарни нарушувања за време на бременост.

Валпроат е контраиндициран за третман на епилепсија за време на бременост, освен во случај кога не е достапна соодветна алтернативна терапија за третман на епилепсијата. (видете дел 4.3 и дел 4.4).



Доколку пациентката која употребува валпроат забремени за време на третманот мора веднаш да се обрати кај специјалист кој ќе ја ре-евалуира терапијата со валпроат и ќе ги разгледа алтернативните тераписки опции.

За време на бременост, појавата на тонично клонички напади и статус епилептикус со хипоксија кај мајката може да е поврзана со сериозен ризик од летален исход за мајката и плодот.

Доколку, во исклучителни случаи, и покрај познатиот ризик од употребата на валпроат за време на бременост и после внимателна проценка на алтернативните тераписки опции, се донесе одлука дека мора да се даде валпроат за третман на епилепсија се препорачува:

- Администрација на најниска ефективна дневна доза; дозата треба да се подели и да се аплицира како неколку помали дози во текот на денот. Доколку е можно, да се применува формулација со продолжено ослободување со цел да се избегнат високи концентрации во плазмата (видете дел 4.2).

Сите пациентки кои применуваат валпроат за време на бременост и нивните партнери треба да се упатат на доктор специјализиран од областа за тератогени ефекти на лекот кој ќе направи проценка на можниот ризик и ќе ги советува за можните штетни ефекти од изложување на валпроат за време на бременост. Потребно е да се направи посебен пренатален скрининг за малформации кај плодот, со цел да се детектира можната појава на дефекти на невронската туба или присуството на други малформации.

Употребата на суплементи на фолна киселина пред забременување може да го намали ризикот од појава на дефекти на невронската туба, ризик што постои кај сите бремености. Достапните податоци не потврдуваат дека употребата на фолна киселина го превенира настанувањето на вродени дефекти или малформации како резултат на изложеност на валпроат за време на бременоста.

#### Жени со репродуктивен потенцијал

Производи кои содржат естрогени

Производите кои содржат естроген, вклучително хормонални контрацептиви кои содржат естроген може да го зголемат клиренсот на валпроат со последователно намалување на серумската концентрација на валпроат и потенцијален ризик од намалена ефикасност на лекот (видете дел 4.4 и 4.5).

#### **Ризик кај новородени:**

- Пријавени се многу ретки случаи на хеморагичен синдром кај новородени од мајки кои примиле валпроат за време на бременоста. Овој синдром е поврзан со појава на тромбоцитопенија, хипофибриногемиија и/или намалено ниво на останатите фактори на коагулација. Исто така, пријавена е афибриногемиија која може да има фатален исход. Овој хеморагичен синдром не е поврзан со дефицит на витаминот К предизвикан од фенобарбитал и ензимски индусери. Заради тоа, кај новородените мора се направи испитување на бројот на тромбоцити и плазматското ниво на фибриноген, да се изведат коагулациони тестови и тестови за факторите на коагулација.
- Пријавени се случаи на хипогликемија кај новородени чии мајки примале валпроат во текот на третиот триместар од бременоста.

- Пријавени се случаи на хипотироидизам кај новородени од мајки кои биле третирани со валпроат за време на бременоста.
- Кај новородените чии мајки примале валпроат во текот на последниот триместар од бременоста може да се јави "withdrawal" синдром (со симптоми како агитираност, иритабилност, хиперекцитираност, нервоза, хиперкинезија, нарушувања на тонусот, тремор, конвулзии и нарушувања во исхраната).

Мажи и потенцијален ризик од невро-развојни нарушувања кај деца чии татковци биле третирани со валпроат во тек на 3 месеци пред зачнување.

Податоците од ретроспективна обсервациона студија во 3 Нордиски земји укажуваат на зголемен ризик од невро-развојни нарушувања (NDDs) кај деца (на возраст од 0 до 11 години) чии татковци биле третирани со валпроат како монотерапија во текот на три месеци пред зачнување во споредба со оние чии татковци биле третирани со ламотригин и леветирацетам како монотерапија со сооднос за опасност (Hazard ratio)(HR) од 1.50 (95% CI: 1.09-2.07). Приспособениот кумулативен ризик од невро-развојни нарушувања во опсег од 4.0% до 5.6% во групата која прилама валпроат наспрема 2.3% до 3.2% во мешовитата група која примала ламотригин/леветирацетам. Студијата не била доволно голема за да се испита поврзаноста на специфични подтипови на невро-развојни нарушувања и ограничувањето на студијата вклучувало потенцијален придружен фактор поврзан со индикацијата и разликите во времетраењето на понатамошното следење на изложените групи. Средното времетраење на понатамошното следење кај деца во групата која прима валпроат било 5 до 9.2 години во споредба со 4.8 и 6.6 години кај деца во групата која примала ламотригин/леветирацетам. Можен е зголемен ризик од појава на невро-развојни нарушувања кај деца од татковци кои биле лекувани со валпроат во период од три месеци пред зачнување. Сепак, причинско-последична врска со валпроат не е потврдена. Дополнително, студијата не го проценила ризикот од појава на невро-развојни нарушувања кај деца од татковци кои го прекинале третманот со валпроат во период подолг од три месеци пред зачнување (сперматогенеза без изложување на валпроат).

Како мерка на претпазливост, препишувачите треба да ги информираат машките пациенти за овој потенцијален ризик и да разговараат за потребата од ефективна контрацепција, вклучително и за партнерката, во текот на терапијата со валпроат и најмалку 3 месеци по прекин на терапијата (видете дел 4.4). Машките пациенти не смеат да донираат сперма во текот на терапијата и најмалку 3 месеци по прекин на терапијата.

Машките пациенти кои се на терапија со валпроат треба да бидат редовно проценувани од страна на нивниот препишувач со цел евалуирање дали валпроатот останува најсоодветен третман за пациентот. За машките пациенти кои планираат да зачат дете, потребно е да се разгледаат и дискутираат други терапевтски алтернативи со пациентите. Случаите треба да се евалуираат индивидуално. Се препорачува да се побара совет од доктор кој е специјализиран за третман на епилепсија или биполарни нарушувања.

#### **Доење**

Валпроат се излучува во мајчиното млеко во концентрации кои изнесуваат од 1% до 10% од серумската концентрација на лекот кај мајката. Забележана е појава на хематолошки нарушувања кај доенчиња на жени кои го примале лекот (видете дел 4.8).



Заради тоа, одлука дали да се прекине доењето или терапијата со Депакине Хроно, треба да се донесе по внимателна проценка на користа од доењето на детето наспроти користа од третманот за мајката.

#### **Фертилитет**

Пријавени се случаи на аменореа, полицистични јајници и зголемено ниво на тестостерон кај жени кои примале валпроат (видете дел 4.8). Употребата на валпроат може да ја наруши плодноста и кај мажи (видете дел 4.8). Во некои случаи, нарушувањата на плодноста се реверзибилни најмалку 3 месеци по прекин со терапијата. Ограничен број на пријавени случаи укажуваат дека со изразено намалување на дозата може да се подобри плодноста. Меѓутоа, во други случаи е непознато дали нарушувањата на фертилитетот кај мажи се реверзибилни.

#### **4.7.Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини**

За време на третманот со Депакине Хроно може да се јави намалена способност за реагирање. Овој податок треба да се земе во предвид во ситуации за кои е потребна поголема внимателност, на пример возење.

#### **4.8.Несакани дејства**

Пријавена е тромбоцитопенија ( $<150\ 000/\text{mm}^3$ ) која често е со транзиторна природа. Пријавени се неколку случаи на фатално хепатално оштетување со хепатална некроза, најчесто кај деца. И покрај тоа што овие пациенти најчесто примале високи дози на натриум валпроат како комбинирана терапија, случаи на хепатална инсуфициенција се пријавени и при монотерапија со натриум валпроат.

#### **Табеларен приказ на несаканите ефекти на лекот**

Класификација на стапките на инциденца: многу чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); повремени ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ретки ( $\geq 1/10000 - < 1/1000$ ); многу ретки ( $< 1/10000$ ); непозната фреквенција на јавување (фреквенцијата не може да се процени од достапните податоци).

Класи на органи и системи	Многу често	Често	Повремено	Ретко	Непозната фреквенција
Неоплазми бенигни, малигни и неспецифицирани (вклучително цисти и полипи)				Миелодиспластичен синдром	
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		Анемија, тромбоцитопенија, намалена адхезија на тромбоцитите, продолжено време на крварење	Панцитопенија, леукопенија	Еозинофилија, затајување на коскената срцевина вклучително аплазија на црвената крвна лоза, агранулоцитоза, макроцитна анемија, макроцитоза	
Нарушувања на ендокриниот систем			Синдром на несоодветна секреција на антидиуретски хормон (SIADH),	Хипотироидизам	

			Хиперандрогенизам (хирзутизам, вирилизам, акни, андрогена алопеција и/или зголемени андрогени)		
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Хипонатриемија Зголемена телесна тежина***		Хиперамониемија** Обезност	Недостаток на карнитин (видете делови 4.3 и 4.4)
Психијатриски нарушувања		Конфузија, халуцинации, агресија, агитираност, нарушена концентрација	Нарушувања на спиењето	Психози, абнормално однесување, психомоторна хиперактивност, нарушена способност за учење.	
Нарушувања на нервниот систем	Тремор	Екстрапирамидални нарушувања, ступор*, сомнолентност, конвулзии*, нарушена меморија, главоболка, нистагмус, вртоглавица	Атаксија, кома, енцефалопатија*, летаргија*, реверзибилен паркинсонизам, парестезија, влошување на нападите (видете дел 4.4)	Реверзибилна деменција асоцирана со реверзибилна церебрална атрофија, когнитивни нарушувања, диплопија	
Нарушувања на увото и внатрешното уво		Глувост			
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања			Плеврална ефузија (еозинофилна)		
Васкуларни нарушувања		Хеморагија	Васкулитис		
Гастроинтестинални нарушувања	Наузеа	Горна абдоминална болка, повраќање, дијареа, нарушувања на гингивите, (воглавно хиперплазија на гингивите), стоматитис,	Панкреатитис (во некои случаи фатален)	Опстипација	
Хепатобилијарни нарушувања		Хепатално оштетување, променети резултати на функционалните хепатални тестови на пр. зголемено ниво на трансaminaзи и фосфати	Тешко хепатално оштетување (пријавени се случаи на хепатална некроза) кај деца под 3 години кои примале мултипла терапија	Тешко хепатално оштетување кај деца на возраст над 3 години	

Нарушувања на кожата и поткожното ткиво		Реакции на преосетливост, транзиторна и/или дозно зависна алопеција, нарушување на ноктите и лежиштето на ноктот	Нарушувања на косата (абнормална текстура на влакното, промени во бојата и растот на влакната), ангиоедем, кожен осип	Токсична епидермална некролиза, Steven-Johnson-ов синдром и еритема мултиформе, DRESS (осип, еозинофилија и системски симптоми асоцирани со употребата на лекот)	Хиперпигментација
Нарушувања на мускулите и сврзното ткиво			Намалена густина на минерали во коската, остеопенија, остеопороза и фрактури кај пациенти на долготрајна терапија со Делакине Хроно (не е утврден механизмот со кој лекот влијае врз метаболизмот на коската).	Системски еритематозен лупус (SLE), рабдомиолиза	
Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем		Уринарна инконтиненција	Зачестено мокрење, ренална инсуфициенција	Енуреза, тубулоинтерстицијски нефритис, реверзибилен Фанкониев синдром	
Нарушувања на репродуктивниот систем и градите		Дисменореа	Аменореа	Неплодност кај мажи, (видете дел 4.6), полицистични јајници	
Општи нарушувања и реакции на местото на администрација		Зголемен апетит, анорексија, губиток на телесна тежина	Хипотермија, слабост, периферни едеми		
Лабораториски анализи				Намалено ниво на (најмалку еден) фактори на коагулација, абнормални резултати на тестовите за коагулација (како пролонгирано протромбинско време, пролонгирано активирано парцијално тромбoplastинско време, продолжен INR), дефицит на	Стезната Pelger-Huet аномалија****



<sup>\*)</sup>Опишани се неколку случаи на ступор или летаргија кои понекогаш завршуваат со транзиторна кома/енцефалопатија, изолирана или поврзана со парадоксална појава на напади предизвикани од валпроат. Овие симптоми се повлекуваат после прекин на третманот или намалување на дозата. Овие случаи се јавуваат почесто кај пациенти кои примаат повеќе лекови (посебно со фенобарбитал или топирамат) или при нагло зголемување на дозата на валпроат.

<sup>\*\*)</sup>Може да се јави изолирана и умерена хиперамонијемија без промени на хепаталната функција, при што нема потреба од прекин на терапијата. Пријавена е и хиперамонијемија поврзана со невролошки симптоми. Во вакви случаи треба да се земат во предвид натамошни испитувања (видете во деловите 4.3 и 4.4 пореметување на циклусот на уреа и ризик од хиперамонемија и Пациенти со зголемен ризик од недостаток на карнитин).

<sup>\*\*\*)</sup> Добивањето на телесна тежина претставува ризик за развивање на полицистичен оваријален синдром и затоа се препорачува внимателно следење на овие пациенти (видете дел 4.4.).

<sup>\*\*\*\*)</sup>Стектната Pelger-Huet аномалија била пријавена во случаи со или без миелодиспластичен синдром.

Гастроинтестиналните несакани ефекти обично се транзиторни. Невролошките несакани ефекти (како тремор) често се дозно-зависни и може да се избегнат со намалување на дозата. Истото се однесува и на опаѓањето на косата и промената на бојата на влакната.

Во случај на нагла појава на наузеа, повраќање, анорексија, летаргија или несоодветна контрола на нападите треба внимателно да се следат хепаталната функција и функцијата на панкреасот. Фреквенцијата на појава на хепатална инсуфициенција при мултипла терапија кај деца под 3 години е 1/800, а кај деца на возраст од 3-11 години е 1/7000. Вкупната фреквенција на појава на хепатална инсуфициенција кај деца на возраст од 3-11 години е 1/17000. Кај постарите деца кои се на монотерапија со валпроат многу ретко се јавува хепатална инсуфициенција. Во последните години, бројот на летални исходи заради хепатално оштетување е намален. Најдобри тестови за рана детекција на можно тешко хепатално оштетување се тестовите за одредување на протеинската синтеза (на пр. протромбинско време).

При мултипла терапија често се јавува слабост, најчесто како последица на интеракција меѓу лековите.

За конгенитални нарушувања и нарушувања во развојот (видете дел 4.4 и 4.6).

#### Педијатриски пациенти

Безбедносниот профил на валпроат кај педијатриските пациенти е сличен како кај возрасните, но некои од несаканите дејства се поизразени или воглавно се јавуваат кај педијатриската популација. Кај доенчиња и мали деца, особено на возраст под 3 години постои посебен ризик од сериозно хепатално оштетување. Малите деца се исто така изложени на зголемен ризик од појава на панкреатитис. Овие ризици се намалуваат со зголемувањето на возраста (видете дел 4.4). Психијатриски нарушувања како агресија,



вознемиреност, нарушување на концентрацијата, абнормално однесување, психомоторна хиперактивност и нарушување на учењето воглавно се забележани кај педијатриската популација.

#### **Пријавување на суспектните несакани дејства**

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Медицинскиот персонал треба да го пријави секое сомнително несакано дејство во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

#### **4.9.Предозирање**

Клинички знаци на масивно акутно труење се: кома, со мускулна хипотонија, хипорефлексија, миоза, нарушена респираторна функција и метаболна ацидоза, хипотензија и циркулаторен колапс/шок.

И покрај тоа што предозирањето со Депакине Хроно обично има добар исход пријавени се и смртни случаи при масивна интоксикација со лекот.

Симптомите при предозирање варираат; при високи концентрации на лекот во плазмата пријавена е појава на напади.

Опишани се неколку случаи на интракранијална хипертензија со церебрален едем. Во случај на предозирање присуството на натриум во составот на лекот, може да доведе до појава на хипернатриемија.

Симптоматски третман на предозирање: гастрична лаважа до 10-12 часа по внес на лекот, осмотска диуреза и кардио-респираторен мониторинг. При тешки случаи на труење може да се изведе хемодијализа и хемоперфузија.

Може да се проба со примена на налоксон (често се потребни повисоки дози во споредено со труење со опииди). За контрола на нападите се дава дијазепам.

Ако при предозирање со валпроат дојде до појава на хиперамонемемија, за да се нормализира нивото на амонијак, може да се администрира интравенски карнитин.

## **5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ**

### **5.1 Фармакодинамски својства**

*Фармакотерапевтска група:* Антиепилептик.

АТС код: N03A G01

Депакине Хроно е антиепилептик со широк спектар на дејство.

#### *Механизам на дејство*

Валпроат ја манифестира својата активност воглавно врз централниот нервен систем. Главниот механизам на дејство најверојатно е поврзан со зголемената GABA-ергична активност.

#### *Фармакодинамиски ефекти*

Фармаколошките студии изведени кај животни покажаа дека Депакине Хроно има антиконвулзивно дејство кај различни модели на експериментална епилепсија (генерализирани и фокални напади на епилепсија).



Во студиите изведени кај луѓе беше докажано антиконвулзивно дејство на Депакине Хроно кај различни форми на епилепсија.

## 5.2 Фармакокинетски својства

### *Ресорпција*

Натриум валпроат брзо се ресорбира, а максимална концентрација во плазмата се постигнува во период од 1-4 часа и се одржува стабилна во текот на 4-14 часа. По перорална администрација се ресорбираат околу 85-100% од внесената доза.

### *Метаболизам*

Кај повеќето пациенти полуживотот на елиминација е 8-20 часа, но кај поединечни случаи може да е значително подолг. Нарушената ренална функција го продолжува полуживотот на елиминација. Кај децата на возраст под два месеци плазматскиот полуживот на елиминација може да е пролонгиран до 60 часа, но кај повозрасните деца е сличен како кај возрасни пациенти. Не е јасно утврдена корелацијата помеѓу аплицираната доза и ефектот односно помеѓу плазматската концентрација и ефектот на лекот. Во повеќето случаи, стабилна концентрација во плазмата се постигнува по 3-5 дена терапија. Концентрацијата на валпроична киселина во цереброспиналната течност изнесува околу 10% од концентрацијата на слободната фракција во плазмата. Валпроат во голем процент се врзува за плазматските протеини (околу 90%). Високиот афинитет за врзување со протеините од плазмата може да претставува ризик за појава на клинички сигнификантни интеракции со другите антиепилептици, особено фенитоин (видете дел 4.5).

Задоволителен терапевски ефект на валпроична киселина обично се постигнува при серумски концентрации од 300-700  $\mu\text{mol/L}$ ; при дозирањето мора да се земе во предвид клиничката состојба на пациентот (видете дел 4.2).

Главен пат на биотрансформација на валпроат е глукуронидација (~40%), воглавно преку UGT1A6, UGT1A9, и UGT2B7.

### Дистрибуција

Плацентарен трансфер (видете дел 4.6)

Валпроат ја минува плацентарната бариера кај животни и луѓе.

- Кај животни, валпроат ја минува плацентарната бариера во ист степен како кај луѓето.
- Кај луѓе, објавени се неколку студии во кои е проценета концентрацијата на валпроат во папочната врвца на новородени, после партус. Вредностите за плазматската концентрација на валпроат во папочната врвца (кои ја отсликуваат концентрацијата на лекот кај плодот) биле слични или малку повисоки од плазматските концентрации измерени кај мајката.

### Елиминација

Натриум валпроат подлежи на екстензивен метаболизам во црниот дроб и се елиминира преку урината како коњуигирани метаболити.

### Педијатриски пациенти

Клиренсот на валпроат кај деца на возраст над 10 години и адолесценти е сличен со клиренсот пријавен кај возрасни. Кај педијатриските пациенти на возраст под 10 години, системскиот клиренс на валпроат варира во зависност од возраста. Кај новороденчиња и



доенчиња до 2 месечна возраст, клиренсот на валпроат е намален споредено со возрасни пациенти и најниска вредност има непосредно по раѓањето. Прегледот на научната литература, покажува дека полуживотот на валпроат кај доенчиња на возраст под два месеци покажува значителна варијабилност и е со опсег од 1 до 67 часа. Кај деца на возраст од 2-10 години, клиренсот на валпроат е 50% повисок отколку кај возрасните.

#### *Депакине Хроно, филм-обложени таблети со продолжено ослободување*

Депакине Хроно има пониска  $C_{max}$  и помали дневни флукуации во плазматската концентрација споредено со гастрорезистентните таблети. Максимална концентрација во плазмата се постигнува во период од околу 7 часа, а полуживотот на елиминација изнесува од 13-16 часа.

Депакине Хроно се таблети со продолжено ослободување и содржат несолубилен матрикс кој не се ресорбира преку дигестивниот систем и може да се детектира во фецесот.

### 5.3. Претклинички податоци за безбедноста на лекот

#### *Токсичност при повеќекратна апликација*

За време на студиите за токсичност со апликација на повеќекратни дози било забележано дека употребата на дози од 250 mg/kg и повисоки кај стаорци и 90 mg/kg и повисоки кај кучиња доведува до тестикуларна атрофија и промени во белите дробови и простатата.

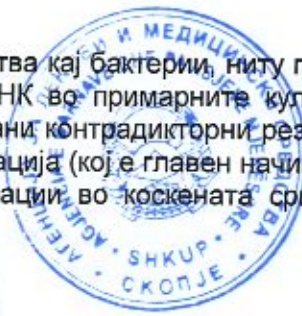
За време на студиите за токсичност со перорална апликација на повеќекратни дози, било забележано дека употребата на дневни дози од 400 mg/kg кај возрасни стаорци и 150 mg/kg кај кучиња доведува до тестикуларна дегенерација/атрофија или абнормалности во сперматогенезата и намалување на тежината на тестисите, поврзано со NOAELs за тестикуларни наоди при дневна доза од 270 mg/kg кај возрасни стаорци и 90 mg/kg кај возрасни кучиња. Споредбите на безбедносните граници врз основа на екстраполираната AUC кај стаорци и кучиња сугерира дека безбедносна граница најверојатно не постои.

Кај млади стаорци, намалување на тежината на тестисите било забележано само при употреба на дози што ја надминуваат највисоката толерирана доза (од 240 mg/kg/ден интраперитонеално или интравенски) и било без никакви поврзани хистопатолошки промени. При примена на толерирани дози (до 90 mg/kg/ден) не биле забележани ефекти врз машките репродуктивни органи. Врз основа на овие податоци, младите животни не се поподложни на тестикуларни промени споредено со возрасните. Не е позната релевантноста и апликативноста на овие резултати кај педијатриската популација.

Во студија за плодност кај стаорци, валпроатот во дози до 350 mg/kg/ден не влијаел врз машкиот репродуктивен капацитет. И покрај тоа, машкиот инфертилитет е потврден несакан ефект кај луѓе (видете во дел 4.6 и 4.8).

#### *Мутагеност и канцерогеност*

*In vitro*, валпроат не покажал мутагени својства кај бактерии, ниту пак во тестот за лимфом кај глувци и не индуцирал поправка на ДНК во примарните култури на хепатоцити кај стаорци. И покрај тоа, *in vivo* се регистрирани контрадикторни резултати, во зависност од начинот на апликација. По перорална апликација (кој е главен начин на апликација кај луѓе) валпроат не индуцирал хромозомски аберации во коскената срцевина на стаорци или доминантни летални ефекти кај глувци.



Интраперитонеалното инјектирање на валпроат кај глодари довело до зголемено кинење на двојната верига на ДНК и оштетување на хромозомите. Дополнително, објавените податоци укажуваат на зголемена размена меѓу сестринските хроматиди кај епилептичните пациенти кои примале валпроат споредено со нетретирани здрави субјекти. И покрај тоа, при споредба на податоците добиени кај епилептични пациенти кои примале валпроат со податоците од нетретирани епилептични пациенти добиени се конфликтни резултати. Не е позната клиничката значајност на овие ДНК-хромозомски промени.

Претклиничките податоци од конвенционалните студии за канцерогеност, не укажуваат на штетни ефекти кај луѓе.

#### *Репродуктивна токсичност*

Тератогени ефекти индуцирани од валпроат (малформации на мултипли органи и системи) кај глувци, стаорци и зајаци.

Во првата генерација на младенчиња на глувци и стаорци кои биле изложени на валпроат *in utero* забележани се бихејвиорални промени. По акутна *in utero* експозиција на првата генерација на тератогени дози валпроат регистрирани се одредени бихејвиорални промени и во втората генерација на младенчиња кои биле веќе послабо изразени кај третата генерација. Не е утврдена причината за овие промени ниту пак нивната клиничка значајност.

Студиите изведени кај животни покажале дека експозицијата на валпроат *in utero* резултирала со физички и функционални абнормалности во аудитивниот систем кај стаорци и глувци.

#### *Репликација на ХИВ*

Податоците од некои студии покажуваат дека натриум валпроат ја стимулира репликацијата на ХИВ во некои *in vitro* студии. Не е утврдена клиничката релевантност на овие податоци.

## **6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ**

### **6.1. Листа на ексципиенси**

#### *Derakine Chrono 300 mg, филм-обложени таблети со продолжено ослободување.*

- етилцелулоза
- хипромелоза
- хидрирана колоидна силика
- сахарин натриум
- полиакрилат
- макрогол
- талк
- титаниум диоксид.

#### *Derakine Chrono 500 mg, филм-обложени таблети со продолжено ослободување.*

- етилцелулоза
- хипромелоза
- безводна колоидна силика
- хидрирана колоидна силика
- сахарин натриум
- полиакрилат



- макрогол
- талк
- титаниум диоксид

#### 6.2. Инкопатибилност

Не е применливо.

#### 6.3. Рок на траење

3 години.

#### 6.4. Начин на чување

Лекот да се чува во оригиналното пакување (осетлив на влага).

#### 6.5. Природа и содржина на пакување

Деракине Chrono 300 mg, филм-обложени таблети со продолжено ослободување.  
Кутија со 100 таблети со продолжено ослободување (2 PP туби x50).

Деракине Chrono 500 mg, филм-обложени таблети со продолжено ослободување.  
Кутија со 30 таблети со продолжено ослободување (PP туба x 30).

#### 6.6. Посебни мерки на претпазливост при отстранување на неупотребените производи односно отпадните материјали

Лековите не треба да се отстрануваат преку отпадната вода и домашниот отпад.

### 7. НОСИТЕЛОТ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

АМИКУС ФАРМА дооел

бул. Партизански Одреди бр.62, лам. Ц, мез.3, влез 1

1000, Скопје; Република Северна Македонија

### 8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

Деракине Chrono 300 mg x 100, филм-обложени таблети со продолжено ослободување /кутија: 11-10807/2 од 09.12.2021 год

Деракине Chrono 500 mg x 30, филм-обложени таблети со продолжено ослободување /кутија: 11-10806/2 од 09.12.2021 год

### 9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

### 10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април, 2025

