

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

▼ Овој лек е предмет на дополнително следење. Со тоа се овозможува брзо откривање на нови безбедносни информации. Можете да помогнете ако пријавите какви било несакани дејства на лекот. За начинот на пријавување на несаканите дејства видете го делот 4.8

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE LP/НАТРИУМ ВАЛПРОАТ ТЕВА САНТЕ ЛП 500 mg таблета со продолжено ослободување

2.КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

VALPROATE DE SODIUM TEVA SANTE LP 500 mg таблета со продолжено ослободување

Една таблета со продолжено ослободување содржи 333 mg натриум валпроат и 145 mg валпроична киселина (еквивалентно на вкупно 500 mg натриум валпроат).

За целосна листа на ексципиенси, погледнете го дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблета со продолжено ослободување

Бели, издолжени филм-обложени таблети со разделна линија на двете страни. Таблетата може да се подели на еднакви половини.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Епилепсија. Генерализирани епилептични напади како што се тоничко-клонички напади (grand mal), аспанс (petit mal), миоклонички напади и атонични напади.

Парцијални (фокални) напади.

Лекувањето на манични епизоди поврзани 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 Натриум Валпроат Тева Санте ЛП при третман на акутна манија треба да се земе 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, неговата телесна тежина и индивидуалната чувствителност. Таблетите може да се кршат, но не смее да се цвакаат ниту да се дробат.



Терапевтската ефикасност обично се постигнува при ниво на активната супстанција во плазмата од 40 – 100 mg/l (300 – 700 μ mol/l). Оптималната плазматска концентрација е индивидуална, а веројатно е различна и кај исто лице во различни временски периоди.

За да се постигне оптимално дозирање, пациентите кои не примаат други антиепилептици, дозата треба постапено да се зголемува на секои 2 до 3 дена.

При премин од некој друг лек на лекот Натриум Валпроат Тева Санте ЛП или при додавање на лекот Натриум Валпроат Тева Санте ЛП на сегашната терапија, замената треба да се спроведе постапено така што да се постигне оптималното дозирање на лекот Натриум Валпроат Тева Санте ЛП во исто време кога дозата на другиот лек ќе се намали или ќе престане да се зема. Кај повеќето пациенти кои претходно биле лекувани со фармацевтски форми на валпроат кои не овозможуваат прилагодено ослободување, почетокот на лекувањето со форма на лек со прилагодено ослободување може да се спроведе веднаш или во рок од неколку дена. Лекувањето треба да се продолжи со иста доза која била претходно применувана.

Доколку е потребно, терапијата може да се комбинира со други антиепилептици, кои треба постапено да се воведуваат.

Дозирање

Почетната доза за повеќето пациенти (со телесна тежина помеѓу 60 и 100 kg) што обично изнесува помеѓу 10 и 15 mg/kg дневно, што одговара на 2 – 5 таблети од 300 mg или 1 до 3 таблети од 500 mg. Иницијалната доза понатаму постапено се зголемува до оптимална доза и се аплицира поделена во 1 – 2 дневни дози.

Возрасните пациенти обично земаат доза од 20 до 30 mg/kg/ден што одговара на количество од 4 – 10 таблети од 300 mg или 2 – 6 таблети од 500 mg за пациенти со телесна тежина од 60 – 100 kg.

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

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

Манични епизоди поврзани со биполарни нарушувања

Возрасни пациенти

Докторот кој го води пациентот треба индивидуално да му ја одреди дозата и да го следи за време на лекувањето. Препорачана почетна дневна доза е 750 mg. Покрај тоа, за време на клиничките испитувања употребата на почетна доза од 20 mg натриум валпроат на килограм телесна тежина (20 mg/kg) покажала прифатлива безбедност. Формулациите со прилагодено ослободување на активната супстанција може да се даваат еднаш или двапати на ден.

Дозата за најкраток временски период треба да се зголеми до најниската терапевтска доза која дава задоволителен клинички ефект. Зависно од клиничкиот одговор, дневната доза треба да се прилагоди до најниската ефективна доза, индивидуално за секој пациент.

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 поврзани со биполарни нарушувања, треба да се прилагоди за секој пациент индивидуално, при што мора да се применува најниска ефективна доза.

Девојчиња и жени во репродуктивен период

Лекувањето со валпроат мора да го започне и да го следи специјалист со искуство во лекување епилепсија или биполарно нарушување. Валпроат кај девојчиња и жени во репродуктивен период смее да се применува само ако другите терапии не се ефикасни или ако пациентката не ги поднесува.

Валпроат се пропишува и се дава во согласност со програмата на превенција на бременост при употреба на валпроат (дел 4.3 и 4.4.).

Валпроат треба да се пропише како монотерапија и во најниска ефикасна доза, по можност во формулација со продолжено ослободување. Дневната доза треба да се подели на најмали две посебни дози (видете дел 4.6).

Пациенти со бубрежна инсуфициенција

Кај пациенти со бубрежна инсуфициенција може да биде потребно да се намали дозата или да се зголеми дозата кај пациенти на хемодијализа. Валпроат може да се дијализира (видете дел 4.9). Дозирањето треба да се прилагоди во согласност со клиничкото следење на пациентот (види дел 4.4).

Ефикасноста на лекот Натриум Валпроат Тева Санте ЛП за лекување манични епизоди поврзани со биполарни нарушувања не е утврдена кај пациенти на возраст под 18 години. За информации за безбедност кај деца видете дел 4.8.

4.3 Контраиндикации

Натриум Валпроат Тева Санте ЛП е контраиндициран во следните ситуации:

Лекување епилепсија

- За време на бременост освен ако не постои друго соодветно лекување (видете ги деловите 4.4 и 4.6).
- Кај жени во репродуктивен период освен ако се исполнети условите на програмата за превенција на бременост (видете ги деловите 4.4 и 4.6).

Лекување биполарно нарушување

- За време на бременост (видете ги деловите 4.4 и 4.6).
- Кај жени во репродуктивен период, освен ако се исполнети условите на програмата за превенција на бременост (видете ги деловите 4.4 и 4.6).

Лекување епилепсија и биполарно нарушување:



- Хепатална инсуфициенција (вклучително и пациенти со акутен или хроничен хепатитис и пациенти со лична или семејна анамнеза на тежок хепатитис, посебно хепатитис поврзан со употреба на лекови).
- Пречувствителност на натриум валпроат или на некоја од помошните состојки наведени во дел 6.1.
- Порфирија
- Пациенти со митохондријални нарушувања предизвикани од мутации на нуклеарниот ген кој ја кодира митохондријалната ензимска полимераза γ (POLG), како на пр. Alpers-Huttenlocher синдром, и кај деца на возраст под две години кај кои постои сомневање за нарушувања поврзани со POLG (види дел 4.4)
- Пациенти со познато нарушување на циклусот на уреа (види дел 4.4).

4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба Програма на превенција на бременост

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

Натриум Валпроат Тева Санте ЛП е контраиндициран во следните случаи:

Лекување на епилепсија

- При бременост, освен ако не е достапна соодветна алтернативна терапија (види дел 4.3 и 4.6).
- Кај жени во репродуктивен период, освен ако не се исполнети условите од програмата за превенција на бременост (види дел 4.3 и 4.6).

Лекување на биполарни нарушувања:

- При бременост (види дел 4.3 и 4.6).
- Кај жени во репродуктивен период, освен ако не се исполнети условите од програмата за превенција на бременост при употреба на валпроат (види дел 4.3 и 4.6).

Услови на програмата за превенција на бременост

Лекарот кој го пропишува лекот мора:

- да ги процени поединечните околности на секој случај и да ја вклучи пациентката во расправата за да се осигури нејзиното учество, да расправа за терапевтските можности и да се осигури дека ги разбира ризиците и мерките потребни за минимизирање на ризикот.
- кај сите пациентки да го процени потенцијалот за забременување.
- да биде сигурен дека пациентката ги разбрала и ја препознала важноста на ризикот од конгенитални малформации и невролошко – развојни нарушувања, вклучително и опсегот на тие ризици кај деца кои биле изложени на валпроат *in utero*.

- да биде сигурен дека пациентката ја разбира потребата да се направи тест за бременост пред почеток со третманот како и за време на терапијата, доколку е потребно.
- да биде сигурен дека пациентката е информирана да користи контрацепција и е способна да се придржува кон барањата за примена на ефикасна контрацепција (за повеќе детали погледнете во делот за контрацепција во текстот подолу), без прекин на контрацептивните мерки во текот на целиот третман со валпроат.
- да биде сигурен дека пациентката ја разбира потребата од редовни контроли (најмалку еднаш во годината) за време на терапијата од страна на лекар специјалист за третман на епилепсија или биполарни нарушувања.
- да биде сигурен дека пациентката ја разбира потребата од брзо и навремено консултирање со лекар во случај да планира бременост, за навреме да се дискутираат опциите и да се префрли на алтернативна терапија пред зачнувањето и пред прекин на контрацептивните мерки.
- да биде сигурен дека пациентката ја разбира потребата од итно консултирање со доктор во случај на бременост.
- да биде сигурен дека пациентката добила Прирачникот за пациентки.
- да биде сигурен дека пациентката потврдила дека ја разбира опасноста како и потребните мерки на претпазливост поврзани со употребата на валпроат кои треба да се преземат (Годишен образец за прифаќање на ризик).

Овие услови се однесуваат и на жени кои моментално не се сексуално активни, освен ако лекарот што го пропишува лекот не смета дека има убедливи причини кои укажуваат дека нема ризик од бременост.

Деца од женски пол

- Докторот кој го пропишува 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 го добие првиот менструален циклус.
- Докторот кој го пропишува лекот мора да се осигура дека родителите/старателите на децата од женски пол по првата менструација се детално информирани за ризикот од конгенитални малформации и невролошко – развојни нарушувања вклучително и за значително повисокиот ризик кај деца кои биле изложени на валпроат *in utero*.
- Кај пациентките по првата менструација, специјалистот кој го пропишува лекот мора еднаш годишно повторно да ја процени потребата од третман со валпроат и ја земе 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 негативен наод на тест за бременост (плазматски негативен тест за бременост) кој ќе го потврди лекар со цел да се исклучи несакана употреба за време на бременоста.

Контрацепција

Жените во репродуктивен период на кои им е пропишан валпроат мора непрекинато да користат ефикасна контрацепција во текот на целото времетраење на третманот со валпроат. На овие пациенти мора да им се обезбедат сеопфатни информации за превенција на бременост и треба да им се даде совет за контрацепција доколку не користат ефикасна контрацепција. Треба да се користи најмалку еден ефикасен метод на контрацепција (препорачливи се методите кои не зависат од корисникот како на пример интра – утерина влошка или имплант) или две комплементарни форми на контрацепција, вклучувајќи метода со бариера. При изборот на контрацептивен метод треба да се проценат и индивидуалните околности преку вклучување на пациентот во дискусијата, со што се гарантира нејзиниот учество и придржување кон избраните мерки. Дури и ако има аменореја, пациентката мора да ги следи сите совети за ефикасна контрацепција.

Лекови кои содржат естроген

Истовремена примена со лекови кои содржат естроген, вклучувајќи хормонски контрацептивни средства кои содржат естроген, потенцијално може да доведе до намалување на ефикасноста на валпроат (видете дел 4.5). Лекарот кој го пропишува лекот мора да го следи клиничкиот одговор на лекување со валпроат (контрола на епилептични напади или контрола на расположението) при започнување или при прекин на лекувањето со лекови кои содржат естроген.

Спротивно на тоа, валпроат не ја намалува ефикасноста на хормонските контрацептиви.

Годишна евалуација на лекување од страна на лекар-специјалист

Специјалистот треба најмалку еднаш годишно да процени дали лекувањето со валпроат е најдобар избор за пациентката. Лекарот специјалист треба да ѝ го објасни Годишниот образец за прифаќање на ризикот поврзан со терапијата на

почетокот на третманот како и при секоја годишна процена 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 размисли за примена на алтернативна терапија. Треба да се преземат сите можни мерки за пациентката да се префрли на соодветна алтернативна терапија пред зачнувањето и пред прекин на контрацепцијата (види дел 4.6). Доколку не е можно да се изведе префрлање на алтернативна терапија, пациентката треба дополнително да се советува во однос на можниот ризик за плодот со цел да се поддржи нејзината информирана одлука за планирање на семејство.

Доколку пациентката која употребува валпроат за третман на биполарно нарушување планира бременост, мора да се посветува со специјалист за лекување со биполарно нарушување, а лекувањето со валпроат мора да се прекине и ако е потребно да се замени со друга алтернативна терапија пред зачнување и пред прекин на контрацепција.

Во случај на бременост

Доколку пациентката која употребувала валпроат забремени за време на третманот, мора веднаш да се упати на специјалист за повторна процена на терапијата со валпроат и ќе ги разгледа алтернативните терапевтски опции. Пациентките кои применуваат валпроат за време на бременост и нивните партнери треба да се упатат на лекар специјалист со искуство во тератогени нарушувања за процена и советување врзано со изложеност во бременост (видете дел 4.6).

Фармацевтот мора:

- да биде сигурен дека при секое издавање на лекот, ќе издаде картичка за пациентката и ќе биде сигурен 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 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 ставање на лекот во промет треба да обезбеди едукативни материјали за дополнително да ги нагласи предупредувањата и да обезбеди насоки врзани за примена на валпроат кај жени во репродуктивен период како и детали од програмата за превенција на бременост. На сите жени во репродуктивен период кои се лекуваат со валпроат треба да им се даде Прирачник за пациентки и картичка за пациентки.

Годишниот образец за прифаќање на ризикот треба да се користи на почетокот на лекувањето и во текот на секоја годишна процена на лекувањето со валпроат од страна на лекар специјалист.

Тешко оштетување на функцијата на црниот дроб

Услови за појава

Пријавени се случаи на тешко оштетување на црниот дроб кои понекогаш биле фатални. Во повеќето случаи таквите оштетувања на црниот дроб се појавуваат главно во текот на првите 6 месеци од лекувањето. Доенчиња и деца на возраст под три години со тешки конвулзивни нарушувања, оштетување на мозокот и/или конгенитален метаболички или дегенеративни болести со ментална ретардација се најмногу изложени на тој ризик, особено во случаи на антиконвулзивно лекување со повеќе лекови. По третата година животот ризикот од појава на оштетување на црниот дроб значително се намалува и постепено опаѓа со годините.

Симптоми

Клиничките симптоми се многу важни за рана дијагноза. Особено треба да се обрне внимание на следните состојби кои можат да и претходат на појавата на жолтица особено кај различни пациенти:

- неспецифични симптоми, обично со ненадеен почеток, како астенија, малаксаност, анорексија, летаргија, едем и зашеметеност кои понекогаш можат да бидат проследени со повторено повраќање и болка во абдоменот
- повторливи напади кај пациенти со епилепсија.

Во случај на појава на кој било од наведените симптоми пациентот треба (или семејството во случај на дете) веднаш да го извести лекарот за тоа. Веднаш мора да се направат анализи кои вклучуваат клинички преглед и лабораториска процена на функцијата на црниот дроб, бидејќи овие знаци можат да бидат причина за прекин на примена на лекот.

Откривање

Треба да се направат тестови на функцијата на црниот дроб пред почетокот на лекувањето, потоа периодично во текот на првите 6 месеци од лекувањето, особено кај пациенти со ризик како и кај оние кои имаат анамнеза на нарушување на функцијата на црниот дроб.

Во склопот на вообичаени анализи, најзначајни се оние кои покажуваат синтеза на протеини, особено со протромбинско време. Докажано абнормално ниско протромбинско време, особено ако е поврзано со други биолошки нарушувања (значително снижување на фибриноген и фактор на коагулација, покачено ниво на билирубин и покачени трансаминази) бара прекин на лекувањето со лекот Натриум Валпроат Тева Санте ЛП 500 mg.

Како мерка на претпазливост, треба исто така да се прекине истовремено лекување со салицилати бидејќи имаат ист метаболички пат на разградување.

Како што е случај со повеќето антиепилептици, можно е да се забележи појава на благи покачувања на концентрацијата на ензимите на црното дроб, особено на почетокот на лекувањето, но тие се изолирани и минливи. Кај такви пациенти се препорачуваат потемелни лабораториски анализи (вклучувајќи и протромбинско време) исто така може кога е соодветно да се размисли за

прилагодување на дозата и по потреба да се повторат лабораториските анализи.

Анализи на крвта

Анализите на крвта (крвна слика, вклучуваат број на тромбоцити, време на крвање и тестови на коагулација) се препорачуваат пред почетокот на лекувањето и пред хируршкиот зафат, како и во случај на спонтанa појава на модринки или крвање (видете 4.8).

Бубрежна инсуфициенција

Кај пациенти со инсуфициенција на бубрезите, може да биде неопходно да се намали дозата заради можно покачување на концентрацијата на слободна валпроична киселина во серумот. Бидејќи следењето само на концентрацијата на лекот во плазмата може да наведе на погрешен заклучок, дозата на лекот треба да се прилагоди на наодите од клиничкото следење.

Системски лупус ериматозус

Ретко се забележани нарушувања на имунолошкиот систем во текот на лекувањето со Натриум Валпроат Тева Санте ЛП затоа тоа треба да се земе предвид при лекување на пациентите со системски лупус ериматозус.

Панкреатитис

Кај пациенти лекувани со натриум валпроат забележани се случаи на панкреатитис. Многу ретко е забележана тешка форма на панкреатитис која може да има смртен исход. Малите деца (0 до 2 години) особено се изложени на тој ризик. Ризикот се намалува со возраста. На ризикот се особено изложени и пациенти со тешки конвулзии или невролошко оштетување кои се лекуваат со повеќе антиепилептици. Искуството покажало дека хепаталниот застој со панкреатитис го зголемува ризикот од смртен исход.

Пациентите со акутни абдоминални болки, гадење и повраќање имаат потреба од итна медицинска проценка. Во случај на панкреатитис, примената на валпроат треба да се прекине.

Рабдомиолиза

Пациентите со недостаток на ензим карнитин палмитоилтрансфераза (CPT) тип II кои земаат валпроат треба да се предупредат за зголемениот ризик од појава на рабдомиолиза.

Хиперамониемија

Во случај на сомнение за недостаток на ензим во циклусот на уреа, пред почетокот на лекувањето треба да се одреди вредноста на амонијакот заради ризик од хиперамониемија предизвикана од валпроат.

Покачена телесна тежина

На почетокот на лекувањето пациентите треба да бидат предупредени за ризикот од покачување на телесната тежина и треба да преземат соодветни мерки тоа да се сведе на најмала можна мерка (видете дел 4.8).

Пациенти со дијабетес



Бидејќи валпроат се излучува главно преку бубрезите и тоа еден дел во форма на кетонски тела, тестот на кетони во урината на пациентите со дијабетес може да даде лажни позитивни резултати.

Прекин на лекувањето

Нагло прекинување на лекувањето со лекот Натриум Валпроат Тева Санте ЛП може да вклучува ризик од зголемена зачестеност на напади или дури и на епилептички статус (status epilepticus). Затоа лекот треба да се укине постепено под надзор на специјалист.

Суицидни идеи и однесување

Пријавени се случаи на суицидни идеи и однесување кај пациенти лекувани со антиепилептици за повеќе индикации. Мета-анализите на податоци од рандомизирани, плацебо-контролирани клинички студии со антиепилептици, исто така покажале слабо зголемување на ризикот за самоубиствени идеи и однесување. Причината за оваа појава не е позната, достапните податоци не ја исклучуваат можност од зголемен ризик за валпроат.

Со оглед на наведеното, пациентите треба да се следат заради знаци на суицидни идеи и однесување, и треба да се размисли за соодветно лекување. Пациентите (и старателите) треба да се советуваат веднаш да побараат медицинска помош во случај на појава на знаци на суицидни идеи и однесување.

Карбапенеми

Не се препорачува истовремената употреба на валпроична киселина/натриум валпроат и карбапенеми (видете дел 4.5).

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 γ (POLG). Особено, пријавени се повеќе стапки на акутен хепатален застој индуциран од валпроат и смрт поврзана со црниот дроб кај пациенти со наследен неврометаболички синдроми предизвикани со мутации во генот за митохондрискиот ензим полимераза γ (POLG) (како на пр. синдром на Alpers-Huttenlocher).

Суспектни за нарушување поврзано со POLG се пациенти со семејна анамнеза на/или со симптоми индикативни за нарушување поврзано со POLG вклучително (но не и ограничено на): енцефалопатија со непознато потекло, рефракторна епилепсија (фокална, миоклонална), клиничка слика на епилептичен статус, заостанување во развојот, психомоторна регресија, аксонална сензомоторна невропатија, миопатија, церебрална атаксија, офталмоплегичка, или комплицирана мигрена со окципитална аура. Согласно актуелната клиничка пракса за дијагностичка евалуација на овие нарушувања, треба да се изведат испитувања за мутација на POLG генот (видете дел 4.3).

Некои *in vitro* испитувања покажале дека валпроат го стимулира реплицирањето на ХИВ вирусот, но клиничката важност на тој наод се уште не е утврдена.

Влошување на нападите

Како и со другите антиепилептици, некои пациенти можат да доживеат, наместо подобрување, реверзибилно влошување на зачестеноста и интензитетот на нападите (вклучувајќи status epilepticus), или појава на нови видови напади со валпроат. Во случај на влошувањето на нападите, пациентите треба да се советуваат веднаш да се обратат на лекар (види дел 4.8).

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 (ертапенем, имипенем, меропенем, панипенем), ламотригин, лоразепам, нимодипин и примидон.

Натриум Валпроат Тева Санте ЛП може да влијае врз ефектот на следните лекови:

Антипсихотици, МАО инхибитори, антидепресиви и бензодиазепини

Натриум Валпроат Тева Санте ЛП може да го засили ефектот на психотропни лекови како што се антипсихотици. МАО инхибитори, антидепресиви и бензодиазепини. Затоа се препорачува клиничко следење и прилагодување на дозата доколку е потребно.

Литиум

Натриум Валпроат Тева Санте ЛП нема влијание на нивото на литиум во серумот.

Етосуксимид

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

Фенобарбитал

Валпроатот го инхибира метаболизмот на фенобарбитал (кој исто така е метаболит на примидон) предизвикувајќи постепено зголемување на плазматските концентрации на фенобарбитал. Како последица може да дојде до седација особено кај деца. Затоа пациентот треба да се следи во текот на првите 15 дена на истовремена примена на овие лекови, и да се намали дозата на фенобарбитал доколку дојде до седација. Исто така треба да се одредува нивото на фенобарбитал во плазмата.

Фенитоин:

Валпроат го истиснува фенитоин од неговите места на врзување на плазматските албумини со што се намалува вкупната плазматска концентрација на фенитоин. Покрај тоа, натриум валпроат ја зголемува концентрацијата на слободен фенитоин и може да дојде до симптоми на предозирање (валпроична киселина го истиснува фенитоин од местото на врзување на протеинот во плазмата и го намалува неговиот хепатален катаболизам). Затоа се препорачува клиничко следење и одредување на слободен фенитоин во плазмата.

Карбамазепин

Пријавени се случаи на клиничка токсичност кога валпроат се применува истовремено со карбамазепин бидејќи валпроат може да го засили токсичниот ефект на 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.

Затоа се препорачува клиничко следење особено на почетокот на комбинираната терапија со прилагодување на дозата доколку е потребно.

Ламотригин

Натриум Валпроат Тева Санте ЛП го намалува метаболизмот на ламотригин и го зголемува средниот полуживот на ламотригин за скоро двапати. Оваа интеракција може да доведе до зголемување на токсичноста на ламотригин, особено до појавата на сериозен кожен исип. Затоа, се препорачува внимателно клиничко следење и прилагодување (намалување) на дозата на ламотригин доколку е потребно.

Лоразепам

Кај пациентите третирани со валпроат, разградувањето на лоразепам со глукуронидација се намалува за 40%. Кај овие пациенти може да се примени пониска доза на лоразепам.

Нимодипин

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

Примидон

Натриум Валпроат Тева Санте ЛП го зголемува нивото на примидон во плазмата што ги зголемува неговите штетни ефекти (како што е седација) но со долготрајна примена тие симптоми исчезнуваат. Се препорачува клиничко следење особено на почетокот на комбинираната терапија, со прилагодување на дозата доколку е потребно.

Натриум Валпроат Тева Санте ЛП може да го покачи нивото на активен метаболит примидон во плазмата, на пример фенобарбитал (видете погоре).

Зидовудин

Натриум Валпроат Тева Санте ЛП може да ја зголеми концентрацијата на зидовудин во плазмата што доведува до зголемување на токсичноста на зидовудин.

Фелбамат

Валпроичната киселина може да ја намали средната вредност на клиренс на фелбамат до 16%.

Оланзапин

Валпроичната киселина може да ја намали плазматската концентрација на оланзапин.

Руфинамид

Валпроичната киселина може да го зголеми нивото на руфинамид во плазмата, што зависи од концентрацијата на валпроична киселина. Потребна е претпазливост кај деца бидејќи тој ефект е поголем кај таа популација.

Пропофол

Валпроичната киселина може да доведе до покачување на нивото на пропофол во крвта. При истовремена примена со валпроат треба да се размисли за намалување на дозата на пропофол.

Антикоагуланси зависни од витаминот К

При истовремена примена на валпроична киселина со варфарин и други кумарински антикоагуланси треба внимателно да се следи протромбинското време заради можен зголемен антикоагулантен ефект.

Пивалинска киселина

Треба да се избегнува истовремено лекување со лекови кои содржат пивалинска киселина, како што се пивампицилин и пивмецилилам.

Темозоломид

Истовремената примена на лекот Натриум Валпроат Тева Санте ЛП и темозоломид може незначително да го намали клиренсот на темозоломид но се смета дека наведеното не е клинички значајно.

Врз ефектот на Натриум Валпроат Тева Санте ЛП можат да влијаат следните лекови:

Антиепилептици со ефект на индукција на ензим (вклучувајќи фенитоин, фенобарбитал и карбамазепин) ја намалува концентрацијата на валпроична киселина во серумот. Во случај на комбинирано лекување, треба да се прилагоди дозата зависно од клиничкиот одговор и концентрација на лекот во крвта.

По прекинување на истовремената употреба со антиепилептици со ефект на индукција на ензими, концентрација на валпроат во плазмата може да се зголеми заради престанок на индукцијата на неговиот метаболизам.

Ацетилсалицилна киселина

При истовремена примена на валпроат и лекови кои цврсто се врзуваат за протеини на плазмата (ацетилсалицилна киселина) може да дојде до покачување на нивото на слободна валпроична киселина во серумот. Три случаи кај детската популација укажуваат дека ацетилсалицилната киселина (12 – 20 mg/kg на секои 4 часа) може да ја зголеми концентрацијата на слободниот и фармаколошки активен валпроат во плазмата.

Фенитоин и фенобарбитал

Нивото на метаболитот на валпроичната киселина во серумот може да се зголеми при истовремена примена со фенитоин или фенобарбитал. Затоа пациентите кои се лекуваат со оваа комбинација, треба внимателно да се следат за знаци и симптоми на хиперамонијемија.

Циметидин

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

Еритромицин

Приказ на еден случај укажува дека еритромицинот може да ја зголеми концентрацијата на валпроична киселина во плазмата заради инхибиција на метаболизмот на лекот.

Фелбамат

При истовремена примена на фелбамат со валпроат, се намалува клиренсот на валпроична киселина за 22% до 50% што последователно води до покачување на концентрацијата на валпроична киселина во плазмата. Дозирањето на валпроат треба внимателно да се следи.

Флуоксетин

Флуоксетин може да го инхибира метаболизмот на валпроат и така да влијае на пораст на плазматската концентрација на лекот.

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

При истовремена употреба со карбапенем забележано е намалување на нивото на валпроична киселина во крвта со пад од 60 – 100% на концентрацијата на валпроичната киселина во период од 2 дена. Заради ненадејниот почеток и значајното снижување, се смета дека истовремената примена на карбапенем кај пациенти стабилизирани на валпроична киселина треба да се избегнува (видете дел 4.4). Доколку не може да се избегне лекување со тие антибиотици, треба внимателно да се следи нивото на лекот Натриум Валпроат Тева Санте ЛП во крвта.

Мефлохин, хлорохин

Мефлокин и хлорокин го зголемуваат метаболизмот на валпроична киселина и имаат конвузивен ефект и во комбинирано лекување со валпроат може да доведе до епилептични напади. Затоа мефлокин или хлорокин не треба да се дава на пациенти со епилепсија.

Рифампицин

Рифампицин може да ја намали плазматската концентрација на валпроичната киселина во крвта, што резултира со намалување на терапевтскиот ефект. Затоа, може да биде неопходно да се прилагоди дозата на валпроат кога се применува истовремено со рифампицин.

Инхибитори на протеаза

Инхибиторите на протеаза како што се лопинавир и ритонавир можат да го намалат нивото на валпроат во плазмата при истовремена примена.

Холестирамин

При истовремена примена со холестирамин може да дојде до намалување на нивото на валпроат во плазмата.

Лековите кои содржат естроген, вклучувајќи хормонски контрацептиви кои содржат естроген

Естрогените се индуктори на изоформни ензими UDP-глукуронозил трансфераза (UGT) кои се вклучени во глукуронидација на валпроат и може да го зголеми клиренсот на валпроат што доведува до намалување на концентрацијата на валпроат во серумот и потенцијално намалување на ефикасноста на валпроат (видете дел 4.4). Потребно е да се размисли за следење на нивото на валпроат во серумот.

Спротивно на тоа, валпроат нема ефект на индуцирање на ензими и последователно на намалување на ефикасноста на лековите кои содржат естроген/прогестерон кај жени кои примаат хормонална контрацепција.

Метамизол

Метамизол може да го намали нивото на валпроат во серумот при истовремена примена што може да доведе до потенцијално намалување на клиничката ефикасност на валпроат. Лекарите кои го пропишуваат лекот мора да го следат клиничкиот одговор (контрола на напади или контрола на расположение) и доколку е потребно да размислат за следење на валпроат во серумот.

Други интеракции

Топирамат

Истовремената употреба на валпроат и топирамат или ацетазоламид поврзана е со појава на енцефалопатија и/или хиперамониемија. Пациентите кои се лекуваат со оваа комбинација треба внимателно да бидат следени за појава на знаци и симптоми на хиперамониемиска енцефалопатија.

Кветиапин

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

Алкохол

Натриум Валпроат Тева Санте ЛП може да го зголеми седативниот ефект на алкохолот.



4.6 Плодност, бременост и лактација

Валпроат е контраиндициран за лекување биполарно нарушување за време на бременоста. Валпроат е контраиндициран за лекување епилепсија за време на бременост освен ако не постои друго соодветно лекување. Валпроат е контраиндициран за лекување жени во репродуктивен период освен ако се исполнети условите од програмата за превенција на бременост (видете ги деловите 4.3 и 4.4.)

Тератогеност и ефекти на развојот

И монотерапијата со валпроат и политерапијата која вклучува валпроат често се поврзуваа со патолошки исход на бременоста. Достапните податоци укажуваат на зголемен ризик од значајни вродени малформации и невролошко-развојни нарушувања и во монотерапија и во политерапија со валпроат во споредба со популацијата која не е лекувана со валпроат.

Се покажало дека валпроат преминува низ плацентарната бариера кај животинските видови и кај луѓето (видете дел 5.2).

Кај животни: тератогените ефекти докажани се кај глвци, стаорци и зајаци (видете дел 5.3).

Вродени малформации

Мета анализа (вклучувајќи регистри и кохортни испитувања) покажала дека околу 11% деца на жени со епилепсија лекувани со монотерапија со валпроат во текот на бременоста имале значајни вродени малформации. Овој ризик е поголем од ризикот од значајни малформации кај општата популација (околу 2-3%). Ризикот од значајни вродени малформации кај деца по *in utero* изложување на политерапија со антиепилептици вклучувајќи и валпроат е поголем од ризикот од политерапија со антиепилептици кои не вклучуваат валпроат. Во монотерапија со валпроат ризикот зависи од дозата, а достапните податоци укажуваат дека и кај политерапија која вклучува валпроат зависи од дозата. Меѓутоа, не може да се утврди граничната доза под која не постои ризик.

Достапните податоци укажуваат на зголемена инциденција на помали и поголеми малформации. Најчести видови малформации вклучуваат нарушување на невралната цевка, дисморфија на лицето, расцеп на усната и непцето, краниосиностоја, оштетување на срцето, бубрезите, оштетување на екстремитетите (вклучувајќи двострана аплазија на коската на палецот) и поголем број аномалии кои зафаќаат различни телесни системи.

Изложувањето на валпроат *in utero* исто така може да доведе до оштетување на слухот и глвост заради оштетување на увото и/или носот (секундарен ефект) и/или директна токсичност на функцијата на слухот. Опишани се случаи на еднострана и двострана глвост или оштетување на слухот. Исходите не се пријавени за сите случаи. Кога се пријавени исходите, кај повеќето случаи не дошло до опоравување.

Изложувањето на валпроат *in utero* може да доведе до малформации на око (вклучувајќи колобоми, микрофталмос) кои се пријавени заедно со други конгенитални малформации. Овие малформации на око можат да влијаат на видот.

Невролошки развојни нарушувања

Податоците покажуваат дека изложеноста на валпроат *in utero* може штетно да влијае на менталниот и физичкиот развој кај изложени деца. Изгледа дека ризикот од невролошки развојни нарушувања (вклучувајќи и ризик од аутизам) зависи од дозата кога валпроат се применува во монотерапија, но врз основа на достапните податоци не може да се одреди граничната доза под која не постои ризик. Кога валпроат се применува во политерапија со други антиепилептици за време на бременоста, ризиците од невролошки развојни нарушувања кај потомците исто така се значајно зголемени во споредба со оние кај деца од општата популација или родени од мајки со епилепсија кои не се лекувани.

Не е познат точниот гестациски период во кој се присутни тие ризици па не може да се исклучи можноста од постоење ризик во текот на целата бременост.

Кога валпроат се применува во монотерапија, спроведените испитувања кај деца на предшколска возраст изложени на валпроат *in utero* покажуваат дека до 30- 40% од децата имаат застој во раниот развој, како на пр. подоцна почнуваат да зборуваат и одат, имаат послабо развиени интелектуални способности, лоши јазични вештини (говор и разбирање) како и потешкотии во памтењето.

Коефициентот на интелигенција (IQ) мерен кај деца од предшколска возраст (6 годишна возраст) кои биле изложени на валпроат *in utero* просечно бил 7-10 бодови понизок отколку кај деца изложени на други антиепилептици. Иако не може да се исклучи улогата на попречувачките фактори, постојат докази кои покажуваат дека ризикот од нарушување на интелектуалните способности кај деца изложени на валпроат би можел да биде независен од коефициентот на интелигенција на мајката.

Податоците за долгорочни исходи се ограничени.

Достапните податоци од испитувањата кај општата популација покажуваат дека кај деца изложени на валпроат *in utero* постои зголемен ризик од нарушувања од аутистичкиот аспект (приближно 3 пати) и аутизам во детството (приближно 5 пати) во споредба со неизложената популација во испитувањето.

Достапните податоци од друго испитување кај општата популација покажува дека децата изложени на валпроат *in utero* имаат зголемен ризик од развој на нарушувања на хиперактивност и недостаток на внимание (engl. *attention deficit/hyperactivity disorder*, ADHD) (приближно 1,5 пати) во споредба со неизложената популација во испитувањето.

Ако жената планира бременост

За индикација на епилепсија, ако жената планира бременост, специјалист со искуство во лекување епилепсија мора повторно да го процени лекувањето со валпроат и да размисли за други можности на соодветно лекување. Треба да се преземат сите можни мерки пациентката да се префрли на друго соодветно лекување пред зачнувањето и пред укинување на контрацепција (видете дел 4.4.). Ако префрлањето не е можно, жената мора дополнително да се советува во врска со ризикот од употреба на валпроат кај нероденото дете, за да се поддржи нејзината информирана одлука за планирање семејство.

За индикација на биполарно нарушување ако жената планира бременост мора да се консултира со специјалист за лекување биполарно нарушување, а лекувањето со валпроат мора да се прекине и доколку е потребно да се замени со друго соодветно лекување пред прекин на контрацепцијата.

Бременост

Валпроат е контраиндициран за лекување на биполарни нарушувања за време на бременост. Валпроат е контраиндициран за лекување епилепсија за време на бременост, освен ако не постои друго соодветно лекување (видете ги деловите 4.3 и 4.4).

Ако жената која се лекува со валпроат забремени мора веднаш да биде упатена на лекар специјалист за да се согледаат другите соодветни можности на лекување. Тоничко-клоничките напади и епилептичниот статус следен со хипоксија кај мајката во текот на бременоста можат да претставуваат посебен ризик од срмт за мајката и нероденото дете.

Ако и покрај познатиот ризик на валпроат за време на бременоста и по внимателно разгледување на други соодветни можности на лекување, во исклучителни околности и ако бремената жена мора да го продолжи лекувањето на епилепсија со валпроат, се препорачува:

- да се применува најниска ефикасна доза и да се подели дневната доза на неколку помали дози кои се земаат во текот на денот. Формулацијата со продолжено ослободување би можела да биде погодна за лекување отколку другите формулации за да се избегнат високи врвни 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. (видете дел 4.6). Потребно е да се направи посебен пренатален скрининг за малформации кај плодот, со цел да се детектира можната појава на дефекти на невралната туба или присуството на други малформации. Употребата на суплементи на фолна киселина пред забременување може да го намали ризикот од појава на дефекти на невралната туба кое може да се јави кај сите бремености. Не постојат докази дека суплементите на фолна киселина го превенираат настанувањето на вродени дефекти или малформации како резултат на изложеноста на валпроат за време на бременоста.

Жени во репродуктивен период

Лекови кои содржат естроген

Лековите кои содржат естроген, вклучувајќи и хормонски контрацептиви кои содржат естроген можат да го зголемат клиренсот на валпроат, што може да доведе до намалување на концентрацијата на валпроат во срумот и потенцијално намалување на ефикасноста на валпроат (видете ги деловите 4.4. и 4.5).

Ризик кај новороденчето:

- Пријавени се многу ретки случаи на хеморагичен синдром кај новороденчиња од мајки кои примиле валпроат за време на бременоста. Овој синдром е поврзан со појава на тромбоцитопенија, хипофибриногеномија и/или намалено ниво на останатите фактори на коагулација. Исто така, пријавена е и афибриногеномија која може да има фатален исход. Овој хеморагичен синдром не е поврзан со дефицит на витаминот К предизвикан од фенобарбитал и ензимски индуктори. Затоа, кај новороденчиња мора да се направи испитување на бројот на тромбоцити и на плазматското ниво на фибриноген, да се изведат коагулациони тестови и тестови за факторите на коагулација.
- Опишани се случаи на хипогликемија кај новородени чии мајки примале валпроат во текот на третиот триместар од бременоста.
- Опишани 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 третиот триместар од бременоста може да се јави синдром на повлекување (со симптоми како вознемиреност, раздразливост, прекумерно возбудување, нервозни движења, хиперкинезија, нарушување на тонусот, тремор, конвулзии и нарушувања во исхраната).

Доење

Валпроат се излачува 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/новороденчиња на жени кои го примале лекот (види дел 4.8).

Затоа, одлуката дали да се прекине доењето или да се прекине/привремено да се прекине терапијата со лекот Натриум Валпроат Тева Санте ЛП, треба да се донесе по внимателна процена на придобивката од доењето за детето наспроти придобивката од лекувањето за мајката.

Плодност

Пријавени се случаи на аменореја, полицистични јајници и зголемено ниво на тестостерон кај жени кои примале валпроат (види дел 4.8). Примената на валпроат може негативно да влијае и на плодноста на мажите (видете дел 4.8). Нарущувањата на плодноста во некои случаи се реверзибилни најмалку 3 месеци по прекинот на лекувањето. Ограничен број извештаи за случаи укажува дека големо намалување на дозата може да ја подобри плодноста. Меѓутоа во некои други случаи реверзибилноста на машката неплодност не можела да се утврди.

4.7 Влијание врз способноста за управување со возила и ракување со машини

За време на лекувањето со лекот Натриум Валпроат Тева Санте ЛП способноста на реагирање може да биде намалена. Тоа треба да се земе предвид во ситуации кои бараат посебно внимание како што е на пр. управување со автомобил.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства во табелата подолу се класифицирани според органските системи и следната зачестеност: многу чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ - $<1/10$); помалку чести ($\geq 1/1000$ - $<1/100$); ретки ($\geq 1/10\ 000$ - $<1/1000$); многу ретки ($<1/10\ 000$) и непозната зачестеност (не може да се процени од достапните податоци).

Органски систем	Многу чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100$ - $<1/10$)	Помалку чести ($\geq 1/1000$ - $<1/100$)	Ретки ($\geq 1/10000$ - $<1/1000$)
Нарушувања на крвта и лимфниот систем		Анемија, тромбоцитопенија ¹ , намалена адхезија на тромбоцити, продолжено време на крвање	Панцитопенија, леукопенија	Еозинофилија, застој на коскена срж, вклучувајќи аплазија на црвените крвни клетки, агранулоцитоза, макроцитна анемија, макроцитоза
Ендокрини нарушувања			Синдром на несоодветно излучување на антидиуретски хормон (eng.	хипотиреоза (видете дел 4.6)



			Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH - SIADH), хиперандрогенизам (хирзутизам, вирилизам, акни, алопеција од машки тип, и/или зголемување на андрогенот)	
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојки		дисменореја	аменореја	Машка неплодност (видете дел 4.6), полицистични јајници
Психијатриски нарушувања		Состојба на конфузија, халуцинации, агресивност, агитација, нарушување на внимание	Проблеми со спиење	Психоза, абнормално однесување, психомоторна хиперактивност, нарушување на учењето
Нарушувања на нервниот систем	тремор ⁴	Екстрапирамидни нарушувања, ступор ³ , поспаност, конвулзии ³ , оштетување на памтење, главоболка, нистагмус, вртоглавица	Атаксија, кома ³ , енцефалопатија ³ , летаргија ³ , реверзибилен паркинсонизам, парестезија, влошување на конвулзии (видете дел 4.4)	Реверзибилна деменција поврзана со реверзибилна церебрална атрофија, когнитивни нарушувања, диплопија
Нарушувања на васкуларниот систем		крвавење	васкулитис	

Нарушувања на дигестивниот систем	Гадење ⁹	Болка во горниот дел на абдоменот ⁵ , повраќање, пролив ⁵ , нарушување на гингивата (воглавно хиперплазија на гингива), стоматитис	Панкреатитис, понекогаш со смртен исход (видете дел 4.4)	Опстипација
Нарушувања на метаболизмот и исхраната		Хипонатремија, зголемен апетит, губење на апетит (анорексија)		хиперамониемија ⁴ (видете дел 4.4), дебелина
Нарушувања на црниот дроб и жолчка		Оштетување на црниот дроб (видете дел 4.4), промена на вредностите на ензимите на црниот дроб (особено на почетокот на лекувањето, но најчесто минливо)	Тешко оштетување на црниот дроб вклучувајќи и фатален исход (видете дел 4.4) ⁶	
Нарушување на кожата и поткожното ткиво		Пречувствителност, алопеција (транзиторна или дозно зависна) ⁷ , нарушувања на ноктите и лежиштата на ноктите	Ангиоедем, исип, нарушување на косата (промена на текстура, боја и раст на косата)	Токсична епидермална некролиза, Стивенс Џонсонов синдром, еритема мултиформ, DRESS синдром (исип предизвикан од лекот со еозинофилија и системски симптоми)

Нарушувања на бубрезите и уринарниот систем		Инконтиненција на урина	Зголемена зачестеност на мокрење, застој на бубрезите	Енуреза, тубулоинтерстицијски нефритис, реверзибилен, Фанкониов синдром
Општи нарушувања и реакции на местото на примена			замор ⁸ , хипотермија, периферен едем (не сериозен)	
Нарушувања на мускулно-костениот систем и сврзното ткиво			Намалување на минералната густина на костите, остеопенија, остеопороза и фрактура кај пациенти на долготрајна терапија со лекот Натриум Валпроат Тева Санте ЛП (механизам на дејство на лекот Натриум Валпроат Тева Санте ЛП на метаболизмот на костите не е разјаснет)	Системски лупус еритематозус (видете дел 4.4), рабдомиолиза (видете дел 4.4)
Бенигни и малигни неспецифицирани неоплазми (вклучувајќи и цисти и полипи)				Миелодиспластичен синдром
Нарушување на респираторниот систем, градниот кош и медијастинумот			Плеврален излив	
Нарушувања на слухот и лавиринтот		глувост		

Анализи		Зголемување на телесната тежина ⁹ , губење на телесната тежина	Намалување на нивото барем на еден фактор на коагулација, абнормални тестови на коагулација (продолжен PV, APTV, TV и INR) (видете дел 4.4 и 4.6), дефициенција на биотин/дефициенција на биотинидаза
---------	--	---	---

Вродени малформации и нарушувања на развојот (видете дел 4.4 и дел 4.6).

¹ Тромбоцитопенија ($< 150.000 \text{ mm}^3$) често е минлива.

² Невролошки појави, како тремор, често се дозно зависни и можат да се избегнат со намалување на дозата.

³ Опишани се неколку случаи на ступор или летаргија кои понекогаш завршуваат со транзиторна кома/енцефалопатија, изолирана или поврзана со зголемена појава на напади предизвикани од валпроат а нивниот број се намалил по прекин на лекувањето или по намалувањето на дозата. Овие случаи најчесто се појавиле во текот на комбинирано лекување (особено со фенобарбитал или топирамат) или по нагло зголемување на дозата на валпроат.

⁴ Може да се јави изолирана и умерена хиперамониемија без промени на хепаталната функција, при што нема потреба од прекин на терапијата. Пријавена е и хиперамониемија поврзана со невролошки симптоми. Во вакви случаи треба да се размисли за понатамошни анализи. Доколку се јави повраќање, атаксија и заматување на свеста, лекувањето треба да се прекина (видете дел 4.4).

⁵ Гастроинтестинални несакани дејства обично се јавуваат на почетокот на лекувањето но во главно се транзиторни.

⁶ Забележани се неколку случаи на фатално оштетување на црниот дроб со некроза особено кај деца. Во забележаните случаи натриум валпроат често бил применуван во високи дози и во комбинирано лекување, но застој на црниот дроб се јавувал и во текот на монотерапија со натриум валпроат.

Во случај на ненадејно гадење, повраќање, анорексија, летаргија и несоодветна контрола на нападите треба да се следи функцијата на црниот дроб и панкреасот. Зачестеноста на застој на црниот дроб кај деца помлади од 3 години на комбинирано лекување изнесува 1/800, а кај деца од 3 до 11 години 1/7000. Вкупната зачестеност на застој на црниот дроб кај деца од 3 до 11 години изнесувал 1/17000. Застојот на црниот дроб кај постари деца на монотерапија е многу редок. Во последните години бројот на фатални оштетувања на црниот дроб се намалил.

Одредувањето на синтеза на протеини (на пр. протромбинско време) е најдобар ран показател на можна тешка болест на црниот дроб.

⁷ Опаѓање и промена на бојата на косата се често дозно зависни и можат да се избегнат со намалување на дозата.

⁸ Често се јавува замор при комбинирано лекување и често е резултат на

интеракција.

⁹Зголемена телесна тежина е ризик фактор за синдром на полицистични јајници, што треба внимателно да се следи (видете дел 4.4).

Педијатриска популација

Безбедносниот профил на валпроат кај педијатриската популација е споредлив со оној кај возрасните, но некои несакани дејства се потешки или главно се забележуваат кај педијатриската популација. Постои посебен ризик од сериозно оштетување на црниот дроб кај новороденчиња и мали деца, особено на возраст под 3 години. Малите деца се исто така изложени на посебен ризик од панкреатитис. Овие ризици се намалуваат со зголемувањето на возраста (видете дел 4.4). Психијатриски нарушувања, како што се агесија, вознемиреност, нарушување на вниманието, абнормално однесување, психомоторна хиперактивност и нарушување на учењето се главно забележани кај педијатриската популација.

Пријавување на сомневање за несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот 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

Знаците на акутно тешко предозирање (плазматска концентрација 10-20 пати поголема од стандардната терапевтска доза) обично вклучуваат: кома со мускулна хипотонија, хипорефлексија, миоза, нарушена респираторна функција и метаболна ацидоза, хипотензија и циркулаторен колапс/шок. Тешко предозирање обично завршува со поволен исход но забележани се и смртни случаи.

Симптомите можат да бидат различни, а нападите се забележани при високи концентрации на активната супстанција во плазмата. Забележани се случаи на интракранијална хипертензија поврзани со церебрален едем. Присуството на натриум во составот на валпроат, може да доведе до појава на хипернатремија при предозирање.

Болничкото лекување на предозирање треба да биде симптоматско: гастрична лаважа (може да биде ефикасна 10 – 12 часа по внес на лекот, осмотска диуреза и кардио–респираторен мониторинг. Во случаи на тешко предозирање може да се изведе хемодијализа или трансфузија на крв. Може да се примени налоксан којшто се покажал како успешен во неколку изолирани случаи (често се потребни повисоки дози отколку за предозирање со опиоиди). Во случај на напади се дава дијазепам.

5. ФАРМАКОЛОШКИ СВОЈСТВА

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антиепилептици; деривати на масни киселини
АТС код: N03AG01

Антиепилептик со широк спектар на делување.

Валпроат делува главно на централниот нервен систем. Фармаколошките испитувања спроведени кај животни покажале дека Натриум Валпроат Тева Санте ЛП има антиконвулзивни својства во различни експериментални модели на епилепсија (генерализирани и парцијални напади).

Натриум Валпроат Тева Санте ЛП исто така покажал антиепилептичко дејство кај луѓе при различни типови на епилепсија.

Се смета дека главен механизам на неговото дејство е поврзан со зголемена активност на гама-аминобутерна киселина (GABA).

5.2 Фармакокинетски својства

Биотрансформација

Основниот пат на биотрансформација на валпроат е глукуронидација (-40%), главно преку ензимите UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7. Натриум валпроат брзо се апсорбира, а максималната концентрација во плазмата се постигнува во период од 1 – 4 часа и се одржува стабилна во текот на 4 – 14 часа. По перорална примена се апсорбираат околу 85 – 100% од внесената доза. 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 биде продолжен до 60 часа но кај повозрасните деца е сличен на оној кај возрасните пациенти. Не е јасно утврдена корелацијата помеѓу применетата 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 во течност достигнува околу 10% од концентрацијата во плазмата. Околу 90% од натриум валпроат се врзува за протеините. Високиот степен на врзување за протеините може да претставува ризик за појава на клинички значајни интеракции со другите антиепилептици, особено фенитоин (види дел 4.5).

Задоволителен терапевтски ефект на валпроична киселина обично се постигнува при серумски концентрации од 300 – 700 $\mu\text{mol/l}$; при дозирањето мора да се земе предвид клиничката состојба на пациентот (види дел 4.2). Натриум валпроат во голема мера се метаболизира и се излачува преку урината како конјугиран метаболит.

Натриум Валпроат Тева Санте ЛП таблети со прилагодено ослободување
Натриум Валпроат Тева Санте ЛП има понизок C_{max} и помала флукуација на концентрација во плазмата во текот на денот во споредба со гастрорезистентни таблети. Врвна концентрација во плазмата се постигнува во рок од околу 7 часа со полуживот на елиминација помеѓу 13 и 16 часа.

Педијатриска популација

Кај деца и адолесценти постари од 10 години, клиренсот на валпроат е сличен на оној забележан кај возрасните. Кај педијатриски пациенти помлади од 10 години системскиот клиренс на валпроат варира зависно од возраста. Кај новороденчиња и доенчиња на возраст до 2 месеци, клиренсот на валпроат е намален во споредба со оној кај возрасните, а најнизок е непосредно по раѓањето. Во прегледот на научната литература, полуживотот на валпроат кај доенчиња под два месеци покажал значителна варијабилност од 1 до 67 часа. Кај деца на возраст од 2-10 години, клиренсот на валпроат е 50% поголем отколку кај возрасните.

Дистрибуција

Премин низ плацентарната бариера (видете дел 4.6)

Валпроат преминува низ плацентарната бариера кај животински видови и кај луѓе.

- Кај животински видови валпроат ја преминува плацентата во слична мерка како кај луѓето.
- Кај луѓето во неколку испитувања е одредувана концентрацијата на валпроат во папочната врвца на новороденчето при раѓањето. Концентрацијата на валпроат во серумот од папочната врвца, која претставува концентрација во серумот на фетусот, била слична или незначително повисока од оние кај мајката.

5.3 Претклинички податоци за безбедност на примена

Токсичност при повеќекратни дози

За време на испитувањето на токсичноста со примена на повеќекратни дози било забележано дека употребата на дози од ≥ 250 mg/kg кај стаорци и од ≥ 90 mg/kg кај кучиња доведува до тестикуларна атрофија и промени во белите дробови и простатата.

Мутагеност и канцерогеност

За време на испитувањата на генотоксичност валпроат не покажал генотоксично дејство.

Испитувањата на канцерогеност биле изведени кај стаорци и глувци. Примената на многу високи дози на валпроат кај машки стаорци резултирала со зачестеност на појава на субкутани фибросаркоми.

Валпроат не бил мутаген во бактерии ниту *in vivo* тестот на клетки на лимфоми кај глувци и не предизвикал поправка на ДНК кај примарните култури на хепатоцити кај стаорци. *In vivo* меѓутоа, добиени се противречни резултати со примена на тератогени дози зависно од начинот на примена. По перорална примена, која е преовладувачки пат на примена кај луѓе, валпроат не предизвикал хромозомска аберација во коскената срж кај стаорци или доминантни смртоносни ефекти кај глувци. Интраперитонеалната инјекција на валпроат го зголемила пукањето на ДНК и хромозомски оштетувања кај глодари. Освен тоа, во спроведените испитувања забележана била зголемена размена на сестрински хроматид кај пациенти со епилепсија изложени на валпроат во споредба со нелекувани здрави испитаници. Меѓутоа, добиени се конфликтни резултати добиени со споредба на податоци кај пациенти со

епилепсија лекувани со валпроат со оние кај пациенти со епилепсија кои не биле лекувани со валпроат.

Клиничката важност на овие наоди врзани за ДНК/хромозоми не е позната.

Неклиничките податоци не покажуваат особен ризик за луѓе врз основа на конвенционални испитувања на канцерогеност.

Репродуктивна токсичност

Валпроат предизвика тератоген ефект (малформација на повеќе органски системи) кај глувци, стаорци и зајци. Забележаните биле абнормалности во однесување кај потомците на глувци и стаорци од првата генерација по изложување *in utero*. Некои промени во однесување забележани се и во втората генерација, а тие биле помалку изразени кај третата генерација на глувци по акутна *in utero* изложеност на првата генерација на тератогени дози на валпроат. Механизмите и клиничката значајност на овие наоди не се познати.

Најчести се малформации на рбетот, ребрата и бубрезите. Кај глувци исто така забележана е егзенцефалија и расцеп на непцето.

Испитувањата кај животни покажале дека изложеноста на валпроат *in utero* доведува до морфолошки и функционални промени на аудитивниот систем кај стаорци и глувци.

Репликација на ХИВ вирусот

Во некои *in vitro* испитувања докажано е дека натриум валпроат ја стимулира репликацијата на ХИВ вирусот. Клиничкото значење на овој наод не е утврдено.

Во токсиколошките студии со повеќе дози, биле пријавени тестикуларна дегенерација/атрофија или абнормалности во сперматогенезата и намалување на тежината на тестисите кај возрасни стаорци и кучиња по перорална администрација на дози од 1250 mg/kg/ден и 150 mg/kg/ден, соодветно.

Кај јувенилни стаорци, намалување на тежината на тестисите било забележано само при дози кои ги надминуваат максималните толерирани дози (од 240 mg/kg/ден интраперитонеално или интравенски) и биле без дополнителни хистопатолошки промени. При толерирани дози не биле забележани дејства врз машките репродуктивни органи (до 90 mg/kg/ден). Врз основа на овие податоци, јувенилните животни не се смета дека се поподложни на тестикуларни настани отколку возрасните животни. Не е познато значењето на овие тестикуларни пронајдоци на педијатриската популација.

Во студија на плодност кај стаорци, валпроат во дози до 350 mg/kg/ден немал влијание врз машкиот репродуктивен систем. Меѓутоа, неплодност кај мажи бил идентификуван како несакан ефект кај луѓето (видете делови 4.6 и 4.8).

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Јадро:

Хипромелоза 4000 mPa · s
Хипромелоза 15.000 mPa · s
Ацесулфам калиум
Силика колоидна хидрат

Обвивка:

Натриум лаурилсулфат
Дибутил себакат
Базен бутилиран метакрилат кополимер
Магнезиум стеарат
Титан диоксид

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

3 години

Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот да се чува во оригинално пакување и на суво место со цел да се заштити од влага. Овој лек е хигроскопен. Таблетите со продолжено ослободување не треба да се вадат од нивната фолија. Треба да се извадат само непосредно пред да се земат. Блистер лентите не треба да се сечат. **Лекот да се чува на места недостапни за деца.**

6.5 ПРИРОДА И СОДРЖИНА НА ПАКУВАЊЕТО

30 таблети со продолжено ослободување (блистер 3 x10)/кутија.

6.6 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ ПРИ ОТСТРАНУВАЊЕ

Нема посебни барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ Скопје
Ул.Никола Парапунов бб 1000 Скопје
Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-833/3 од 26.08.2019

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

08.2019

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ
Јуни 2022 година

