

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Convulex, 50 mg/ml siirup

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml sisaldab 50 mg naatriumvalproaati.

INN. *Acidum valproicum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Abiained: vedel maltitool (E965), propüülparahüdroksübensoaat (E216), metüülparahüdroksübensoaat (E218), naatrium.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6..1

3. RAVIMVORM

Siirup.

Värvitu kuni helekollakas lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Epilepsia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Tütarlapsed, naissoost noorukid ning rasestumisvõimelised ja rasedad naised

Ravi Convulex'iga tohib alustada ja seda peab jälgima arst, kes on kogenud epilepsia või bipolaarse häire ravis. Ravi tohib alustada ainult juhul, kui muu ravi on ebaefektiivne või ei ole talutav (vt lõigud 4.4 ja 4.6) ja kasu/riski suhet tuleb hoolikalt uuesti kaaluda ravi regulaarselt üle vaadates. Convulex'i peab eelistatult määrama monoravina ja väikseimas efektiivses annuses, võimalusel toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormina, et vältida järske kontsentratsioonitõuse vereplasmas. Ööpäevane annus tuleb jagada vähemalt kaheks üksikannuseks.

Convulex siirup sobib eriti hästi väikeste laste raviks tänu meeldivale maitsele, mis hõlbustab manustamist.

Convulex siirup sisaldab suhkruasendajat lükasiini ning seetõttu ei põhjusta ega soodusta kaariese teket.

Convulex siirupit manustatakse suu kaudu söögi ajal või pärast sööki. Convulex siirupi täpseks doosimiseks on pakendis gradueeritud annustamissüstal.

Individuaalseks annustamiseks on saadaval Convulex'i erinevad ravimvormid ja tugevused.

Annustamine

Reeglina tuleb ööpäevane annus jagada mitmeks väiksemaks annuseks. Valproehappega monoterapia korral võib ööpäevase koguanuse manustada ka üks kord päevas õhtuti (maksimaalselt 15 mg/kg päevas).

Ööpäevane annus sõltub vanusest ja kehakaalust. Optimaalse annuse määrab peamiselt kontrolli saavutamine krampihoo üle, tavaliselt ei ole vaja kontsentratsiooni vereplasmas rutiinselt kontrollida. Krampihoo ebapiisava kontrolli või kõrvaltoimete kahtluse korral võib olla vajalik kontsentratsiooni jälgimine vereplasmas (Vt lõik 5.2).

Monoterapia

Lapsed. Ravi alguses manustatakse 10...20 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas, seejärel suurendatakse annust 5...10 mg/kg kehakaalu kohta 3...7-päevase intervalliga, kuni patsient on krambivaba. Üldiselt on ööpäevane annus vahemikus 20...30 mg/kg kehakaalu kohta (vt ka annustamistabel). Kui see ei ole piisav krampide kontrollimiseks, võib annust suurendada kuni 35 mg/kg kehakaalu kohta ööpäevas. Üksikjuhtudel võib ööpäevane annus olla 40 mg/kg kehakaalu kohta. Suurte annuste (üle 40 mg/kg/ööpäev) korral tuleb lastel regulaarselt jälgida kliinilisi ja hematoloogilisi näitajaid.

Lastel kehakaaluga üle 20 kg on soovitatav algannus on 300 mg ööpäevas.

Naatriumvalproaadi soovitatavad ööpäevased annused
(tabelis on orienteeruvad annused)

Vanus	Kehakaal	Keskmine annus	
		mg/ööpäevas	ml/ööpäevas
3...6 kuud	≈ 5,5...7,5 kg	150	0,5 ml
6...12 kuud	≈ 7,5...10 kg	150...300	0,5...1 ml
1...3 aastat	≈ 10...15 kg	300...450	1...1,5 ml
3...6 aastat	≈ 15...20 kg	450...600	1,5...2 ml
7...11 aastat	≈ 20...40 kg	600...1200	2...4 ml
12...17 aastat	≈ 40...60 kg	1000...1500	ca 3,5...5 ml
Täiskasvanud (sh eakad)	≥ 60 kg	1200...2100	4...7 ml

Neerupuudulikkuse ja/või maksatalitlusehäirega patsiendid. Annuse vähendamine võib olla vajalik. Annust kohandatakse vastavalt kliinilisele seisundile, sest kontsentratsioonide jälgimine vereplasmas võib olla eksitav (vt lõik 5.2).

Kombineeritud ravi.

Alustades Convulex'i manustamist patsientidele, kes juba saavad ravi teiste antikonvulsantidega, tuleb nende annust kohandada aeglaselt. Ravi alustamisel suurendatakse Convulex'i lahuse annust järk-järgult, jõudes sobiva annuseni ligikaudu 2 nädala jooksul. Convulex'i kasutamisel koos krambivastaste ravimitega, mis indutseerivad maksaensüüme, nt fenütoiin, fenobarbitaal või karbamasepiin, võib olla vajalik annuse suurendamine 5...10mg/kg/ööpäevas. Pärast maksaensüümi indutseerijate ära jätmist, võib olla kontroll krampide üle võimalik Convulex'i vähendatud annusega. Barbituraatidega samaaegsel manustamisel, eriti sedatsiooni korral (eriti lastel), tuleb vähendada barbituraadi annust.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus valproehappe, naatriumvalproadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

Äge maksahaigus

Raske maksatalitluse häire, eriti ravimitest tingitud, perekondlikus anamneesis.

Manifestne raske pankrease talitlushäire.

Maksaporfüüria.

Hüübimishäired või trombotsütopeenia.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tütarlapsed/naissoost noorukid/rasestumisvõimelised naised/rasedus.

Convulex'i ei tohi kasutada tütarlaste, naissoost noorukite, rasestumisvõimeliste naiste ja rasedate raviks, välja arvatud juhul, kui alternatiivsed raviviisid on ebaefektiivsed või ei ole talutavad, seoses selle kõrge teratogeensuspotentsiaali ja arenguhäirete tekkeohtu tõttu vastsündinutel, kes üsasiseselt puutusid kokku valproaadiga. Kasu ja riski suhet tuleb hoolikalt uuesti kaaluda ravi regulaarselt üle vaadates, puberteedieas ja kiireloomuliselt, kui rasestumisvõimeline naine, kes saab ravi Convulex'iga, planeerib rasedust või rasestub.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ja neid tuleb teavitada ohtudest, mis on seotud Convulex'i kasutamisega raseduse ajal (vt lõik 4.6).

Arst peab tagama, et patsient saab kõikehõlmavat teavet ohtude kohta koos asjakohaste teabematerjalidega, nagu patsiendi teabevoldik, mis aitab kaasa ohtude mõistmisele.

Arst peab olema veendunud, et patsient mõistab järgnevat:

- rasedusaegse kokkupuutega seotud riskide, eriti teratogeensusohtu ja arenguhäirete tekkeohtu, olemus ja suurus;
- vajadus kasutada efektiivset rasestumisvastast vahendit;
- vajadus ravi regulaarselt hinnata;
- vajadus otsekohe arstiga nõu pidada arvatava rasestumise või raseduse kahtluse korral.

Kui naispatsient plaanib rasestuda, tuleb võimalusel teha kõik, et minna üle asjakohasele alternatiivsele ravile enne eostamist (vt lõik 4.6).

Ravi valproaadiga võib jätkata ainult pärast kasu ja riski suhte taashindamist arsti poolt, kellel on kogemusi epilepsia või bipolaarse häire ravis.

Maks

Maksatalitluse uuringud tuleb teha enne ravi alustamist ning esimese 6 ravikuu jooksul, eriti riskirühma patsientidel ja varasema maksahaigusega patsientidel. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt ka lõik 4.8).

Maksatalitluse laboriuuringutena tuleb muuhulgas määrata protrombiini aeg, transaminaaside aktiivsus ja/või bilirubiini ja/või fibrinogeeni laguproduktid. Transaminaaside aktiivsus võib esialgu suurenedas; see on tavaliselt mööduv ja taandub annust vähendades.

Patsiente, kellel on biokeemiliste näitajate kõrvalekalded, tuleb kliiniliselt hinnata ja jälgida maksatalitlust kuni näitajate normaliseerumiseni (sh protrombiini aeg). Protrombiini aja märkimisväärse pikenedamise korral, eriti koos teiste laboratoorsete näitajate kõrvalekalletega, tuleb ravi katkestada.

Naatriumvalproaadiga ravitud patsientidel on teatatud maksatalitluse häiretest, k.a maksapuudulikkus, mis lõppes surmaga. Patsientidest on kõige kõrgema riskiga lapsed, eriti vanuses alla 3 aasta ja kaasasündinud metaboolse või degeneratiivse häirega, ajukahjustusega või raskete krampidega seotud vaimse peetusega lapsed. Enamikul juhtudest tekkis maksakahjustus esimese 6 ravikuu jooksul, enamasti 2...12 nädalal ja tavaliselt mitme krambivastase ravimi kasutamisel. Selles patsiendirühmas on soovitatav kasutada monoteraapiat.

Varases staadiumis maksapuudulikkust aitavad kliinilised sümptomid paremini diagnoosida kui laboratoorsed näitajad. Tõsistele või surmaga lõppevatele juhtudele võivad eelneva mittespetsiifilised sümptomid, tavaliselt ootamatu algusega kontrollimatud krambid, jõuetus, nõrkus, letargia, tursed, anoreksia, oksendamine, kõhuvalu, uimasus, nahakollasus. Selliste sümptomite tekkimisel tuleb otsekohe ravi katkestada. Patsiente tuleb juhendada mistahes sellistest sümptomitest arsti kohe teavitama. Täpselt ei ole veel selge, millistel uuringutel oleks ennetav väärtus, kuid valkude sünteesi kajastavatel uuringutel, nt protrombiini aeg, arvatakse sellega seos olevat.

Maksatalitluse häirega patsientidel on soovitatav katkestada salitsülaatide samaaegne manustamine, sest need biotransformeeruvad samade maksaensüümide vahendusel ja suurendavad maksapuudulikkuse tekkeohtu.

Veri

Enne ravi alustamist ja enne kirurgilist protseduuri tuleb teha vereanalüüs (vererakkude arv, veritsus- ning hüübivusaja määramine), et teha kindlaks võimalik veritsusohu (vt lõik 4.8). Varasema luuüdi kahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Pankreas

Väga harva on tekkinud raske pankreatiit, mis on lõppenud surmaga. Risk on suurem väikelastel ning vanuse kasvades see väheneb. Riskifaktoriteks võivad olla raskekujulised krambiseisundid, eelnev neuroloogiline kahjustus või kombineeritud antikonvulsiivne ravi. Maksapuudulikkuse ja pankreatiidi samaaegne esinemine suurendab letaalse lõppe riski.

Patsientidele peab soovitama teavitada otsekohe oma arsti, kui tekivad pankreatiidile viitavad sümptomid (nt kõhuvalu, iiveldus, oksendamine). Sellistel patsientidel tuleb teha hoolikas meditsiiniline läbivaatus (k.a amülaaside sisaldus vereseerumis). Pankreatiidi korral tuleb ravi naatriumvalproaadiga lõpetada. Varasema pankreatiidiga patsiente tuleb hoolikalt jälgida (vt ka lõik 4.8).

Kehakaalu tõus

Valproaat põhjustab väga sageli kehakaalu tõusu; see võib olla märkimisväärne ja progresseeruv. Kõiki patsiente tuleb sellest riskist ravi algul teavitada ning anda juhised asjakohaste kehakaalu langetamise meetmete kohta.

Süsteemse erütematoosse luupuse

Valproaat võib harva põhjustada süsteemse erütematoosse luupuse teket või süvendada olemasolevat süsteemset erütematooset luupust.

Karbapeneemid

Samaaegne ravi valproehappe/naatriumvalproadi ja karbapeneemidega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Hüperammonemia

Uureatsükli ensüümpuudulikkuse kahtluse korral tuleb enne ravi alustamist teha metaboolse seisundi uuringud, sest valproaadiga kaasneb hüperammonemia risk (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb apaatia, unisuse, oksendamise, hüpotensiooni või krambihoogude sagenemise korral jälgida nii ammoniaagi kui ka valproehappe sisaldust vereseerumis.

Kilpnäärmehormoonid

Sõltuvalt kontsentratsioonist vereplasmas võib valproaat kilpnäärmehormoonid sidumiskohtadelt vereplasmavalkudel välja tõrjuda ja suurendada nende biotransformatsiooni, mis võib viia hüpotüreooosi valediagnoosi püsitamiseni.

Enesetapumõtted ja suitsidaalne käitumine

Antiepileptilisi ravimeid erinevate näidustuste puhul kasutanud patsientidel on teatatud enesetapumõtetest ja suitsidaalsest käitumisest. Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute meta-analüüs näitas, et et antiepileptikume kasutavate patsientide hulgas on suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise risk vähesel määral suurenenud (vt ka lõik 5.1). Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise tekkemehhanism naatriumvalproaadiga ravitavatel patsientidel ei ole teada, kuid olemasolevate andmete põhjal ei saa seda riski välistada.

Seetõttu tuleb patsiente jälgida enesetapumõtete ja suitsidaalse käitumise nähtude osas ja vajadusel rakendada sobivat ravi. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada vajadusest pöörduda enesetapumõtete või suitsidaalse käitumise ilmnemisel arsti poole.

Rasedus

Rasestumisvõimelised naised ei tohi alustada ravi naatriumvalproaadiga enne neuroloogiga konsulteerimist. Naatriumvalproaat on valikravimiks teatud tüüpi epilepsia korral, nt generaliseerunud epilepsia müokloonusega või valgustundlikkusega või ilma. Partsiaalse epilepsia korral tohib naatriumvalproaati kasutada ainult nendel patsientidel, kes on resistentsed muu ravi suhtes. Rasedust planeerivad naised peavad konsulteerima erialaspetsialistiga võimaliku teratogeense riski tõttu lootele (vt lõik 4.6).

Diabeediga patsiendid

Valproaat eritub põhiliselt neerude kaudu, osalt ketoainetena, mis võib diabeetikutel põhjustada valepositiivseid tulemusi uriinianalüüsis.

Convulex siirup lastele kunstlikke magusaineid, mistõttu võivad seda kasutada ka diabeetikud. Siiski tuleb arvesse võtta siirupi süsivesikutesisaldust (0,05 leivaühikut/ml).

Epilepsia

Valproaadiga ravi järsk lõpetamine võib põhjustada krambihooegade sagenemist.

Pikaajaline ravi

Pikaajalisel ravi korral kombinatsioonis teiste krambivastaste ravimitega, eriti fenütoiiniga, võivad tekkida ajukahjustuse (entsefalopaatia) sümptomid ja nähud (krambihooegade sagenemine, tahtejõuetus, stuupor, lihasnõrkus, motoorsed häired, parkinsonism, düstoonia, koorea-düskinees, rasked muutused EEG-s).

Convulex siirup sisaldab lükasiini (maltitoolilahus). Päriliku fruktoositalumatusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Valproaadi toime teistele ravimitele

Neuroleptikumid, MAO inhibiitorid, antidepressandid ja bensodiasepiinid

Valproaat võib tugevdada teiste psühhotroopsete ravimite toimet, nt neuroleptikumid, MAO-inhibiitorid, antidepressandid ja bensodiasepiinid.

Seetõttu on soovitatav hoolikas kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine vajadusel.

Kombinatsioonravi klonasepaamiga võib põhjustada absaanse.

Diasepaam

Tervetel vabatahtlikel tõrjus valproaat diasepaami välja sidumiskohtadelt vereplasmavalkudel ja pärssis selle biotransformatsiooni. Samaaegse ravi korral võib vaba diasepaami kontsentratsioon tõusta ning vaba diasepaami kliirens vereplasmas väheneda 25% ja jaotusruumala 20%.

Poolväärtusaeg siiski ei muutu.

Lorasepaam

Tervetel vabatahtlikel, kellele manustati samaaegselt valproaati ja lorasepaami, vähenes lorasepaami kliirens vereplasmas kuni 40%.

Alkohol

Valproaat võib tugevdada alkoholi toimet.

Fenobarbitaal

Valproaat suurendab fenobarbitaali kontsentratsiooni vereplasmas (biotransformatsiooni pärssimine maksas), mistõttu võib tekkida sedatsioon, eriti lastel. Seetõttu on vajalik pidev kliiniline jälgimine kombinatsioonravi esimese 15 päeva vältel ning sedatsiooni tekkides peab fenobarbitaali annust kohe vähendama. Vajadusel võib määrata fenobarbitaali sisaldust vereplasmas.

Primidoon

Valproaat suurendab primidooni kontsentratsiooni vereplasmas, mis võib lisada primidooni kõrvaltoimeid (nt sedatsioon). Pikaajalisel ravil need kõrvaltoimed tavaliselt mööduvad. Soovitav on hoolikas kliiniline jälgimine, eriti kombinatsioonravi alguses. Vajadusel tuleb annust kohandada.

Fenütoiin

Valproaat vähendab fenütoiini üldkontsentratsiooni vereplasmas. Valproaat suurendab vaba fenütoiini sisaldust vereplasmas ja võib põhjustada üleannustamise sümptomeid (valproaat tõrjub fenütoiini välja sidumiskohtadelt vereplasmavalkudel ning selle biotransformatsioon maksas väheneb). Soovitav on patsiendi hoolikas kliiniline jälgimine. Määra fenütoiini taset vereplasmas, tuleb ennekõike määrata selle vaba fraktsioon.

Karbamasepiin

Valproaadi ja karbamasepiini koosmanustamisel on täheldatud kliinilist toksilisust, sest valproaat võib tugevdada karbamasepiini toksilist toimet. Soovitav on hoolikas kliiniline jälgimine, eriti kombineeritud ravi alguses. Vajadusel tuleb annust kohandada.

Lamotrigiin

Valproaat võib aeglustada lamotrigiini biotransformatsiooni ja pikendada keskmist poolväärtusaega. Vajadusel tuleb annust kohandada (lamotrigiini annust vähendada). Lamotrigiini ja valproaadi kombineerimine võib suurendada (raskete) nahareaktsioonide riski, eriti lastel.

Zidovudiin

Valproaat võib suurendada zidovudiini kontsentratsiooni vereplasmas, suurendades sellega zidovudiini toksilisust.

K-vitamiinist sõltuvad antikoagulandid ja atsetüülsalitsüülhape

Varfariini ja teiste kumariini-tüüpi antikoagulantide hüübimist pidurdav toime ning atsetüülsalitsüülhappe trombotsüütide agregatsiooni pärssiv toime võib tugevneda seoses nende väljatõrjumisega sidumiskohtadelt vereplasmavalkudel valproaadi poolt. Samaaegsel ravil suukaudsete antikoagulantidega tuleb hoolikalt jälgida protrombiini aega.

Felbamaat

Valproaat võib suurendada felbamaadi kontsentratsiooni seerumis kuni 50%.

Temosolomiid

Temosolomiidi ja valproaadi samaaegne manustamine võib põhjustada temosolomiidi kliirensi vähest langust, mis ei ole kliiniliselt oluline.

Teiste ravimite toimed valproaadile

Krambivastaste ravimite (sh fenütoiin, fenobarbitaal, primidoon, karbamasepiin) ensüüme indutseeriva toime tulemusena väheneb valproaadi kontsentratsioon vereplasmas. Kombineeritud ravi korral tuleb annust kohandada vastavalt kontsentratsioonile veres.

Valproaadi ja felbamaadi kombineerimine võib suurendada valproaadi kontsentratsiooni vereplasmas. Seetõttu tuleb vajadusel kohandada naatriumvalproaadi annust.

Meflokviin ja klorokviin võivad alandada krambiläve. Lisaks võib meflokviin vähendada valproaadi taset vereplasmas. Vajadusel tuleb kohandada naatriumvalproaadi annust.

Naatriumvalproaadi ja valke tugevalt siduvate ainete (nt atsetüülsalitsüülhape) samaaegsel kasutamisel võib tõusta vaba valproehappe kontsentratsioon vereplasmas. Valproehapet ja atsetüülsalitsüülhapet sisaldavate ravimite samaaegset kasutamist peab vältima lastel vanuses alla 12 aasta. Täiskasvanutel võib seda kaaluda ainult pärast kasu/riski hoolikat hindamist.

Samaaegsel ravil tsimetidiini või erütromütsiiniga võib valproaadi kontsentratsioon vereplasmas suureneeda (aeglustunud biotransformatsiooni tulemusel maksas).

Karbapeneemidega koosmanustamisel on teatatud valproehappe sisalduse vähenemisest vereplasmas 60%...100% ligikaudu kahe päeva jooksul. Karbapeneemidega koosmanustamisel tekkiv valproaadi sisalduse ulatuslik langus vereplasmas ja järsk algus ei ole valproaadiga stabiliseeritud patsiendil korrigeeritavad ning seetõttu tuleks kooskasutamist vältida (vt lõik 4.4).

Kolestüramiin võib vähendada naatriumvalproaadi imendumist.

Fluoksetiini samaaegne manustamine võib suurendada või mõnikord vähendada valproaadi kontsentratsiooni vereseerumis.

Rifampitsiin võib vähendada valproehappe sisaldust vereseerumis, mille tulemuseks on ravitoime puudumine. Rifampitsiiniga koosmanustamisel võib olla vajalik valproaadi annuse kohandamine.

Muud koostoimed

Naatriumvalproaadi kasutamisel kombinatsioonis uuemate antiepileptikumidega, mille farmakodünaamilised ja farmakokineetilised omadused ei ole hästi teada, peab olema ettevaatlik.

Valproehappe hepatotoksilisuse tugevnemist teiste potentsiaalselt hepatotoksiliste ravimite ja alkoholi toimele ei saa välistada.

Peab arvestama, et valproehape biotransformeerub osaliselt ketokehadeks, mis diabeediga patsiendil võivad uriiniga eritudes anda valepositiivse tulemuse ketoatsidoosi suhtes.

Samaaegne ravi naatriumvalproaadi ja topiramaadiga võib suurendada hüperammoneemia ja/või entsefalopaatia riski. Seetõttu tuleb selliseid patsiente hoolikalt jälgida.

Valproaat ei indutseeri märkimisväärselt maksaensüümide aktiivsust, ei ole ilmnenud mõju suukaudsete kontratseptiivide toimele.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Convulex'i ei tohi kasutada tütarlaste, naissoost noorukite, rasestumisvõimeliste naiste ja rasedate raviks, välja arvatud juhul, kui alternatiivsed raviviisid on ebaefektiivsed või ei ole talutavad. Ravi ajal peavad rasestumisvõimelised naised kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit. Kui naispatsient plaanib rasestuda, tuleb võimalusel teha kõik, et minna üle asjakohasele alternatiivsele ravile enne eostamist.

Valproaadiga seotud oht rasedusele

Valproaat nii monoravimina kui mitmikravi osana on seotud raseduspatoloogiate tekkega. Olemasolevad andmed viitavad, et kaasasündinud väärarendite risk valproaadi kasutamisel mitmikravi osana on suurem kui monoravi korral.

Kaasasündinud väärarendid

Metaanalüüsi (hõlmab nii patsiendiregistreid kui ka kohordiuuringuid) andmed näitavad, et kaasasündinud väärarendiga on 10,73% raseduse ajal valproaadi monoravi saanud epilepsiahaigete naiste lastest (95% usaldusvahemik: 8,16...13,29). See ületab suurte väärarendite tekke tõenäosust üldpopulatsioonis, kus see on ligikaudu 2%..3%. Risk sõltub annusest, kuid annusepiiri, millest väiksemate annuste korral ohtu ei ole, ei ole võimalik kindlaks teha.

Olemasolevad andmed näitavad väiksemate ja suuremate väärarendite tekkesageduse tõusu. Kõige sagedasemad väärarendid on neuraaltoru defektid, näo düsmorfism, huule- ja suulaelõhe, kraniostenooos, südame, neerude ja kuse-suguorganite defektid, käte-jalgade defektid (k.a kodarлуу kahepoolne aplaasia) ja erinevate organsüsteemide mitmed anomaaliad.

Arenguhäired

Andmed näitavad, et üsasisene valproaadiga kokkupuude võib lastel põhjustada kõrvaltoimeid vaimses ja kehalises arengus. Risk on ilmselt annusest sõltuv, kuid annusepiiri, millest väiksemate annuste korral ohtu ei ole, ei ole võimalik kindlaks teha. Täpne riski gestatsiooniperiood ei ole teada ning riski kogu raseduse kestel ei saa välistada.

Uuringud on näidanud varase arengu aeglustumist, nt hilinenud kõne ja kõndimise algust, langenud intellektuaalset võimekust, kesist kõneoskust (rääkimine ja arusaamine) ning mäluhäireid 30%...40%-l eelkooliealistest lastest, kellel oli üsasisene kokkupuude valproaadiga.

Kooliealistel lastel (6-aastased), kellel oli üsasisene kokkupuude valproaadiga, oli intelligentsuskvoot (IQ) keskmiselt 7...10 punkti madalam, kui teiste epilepsiaravimitega kokku puutunud lastel. Ehkki kaasuvate tegurite mõju ei saa välistada, on tõendeid, et valproaadiga kokku puutunud laste intellektikahjustuse risk võib olla ema IQ-st sõltumatu.

Pika-ajaliste tulemuste kohta on vähe andmeid.

Olemasolevad andmed näitavad, et võrreldes uuringu üldpopulatsiooniga on valproaadiga kokku puutunud lastel suurem risk autismispektri häirete (ligikaudu kolmekordne) ja lapsee autismi (ligikaudu viiekordne) tekkeks.

Piiratud hulgal andmed viitavad, et looteas valproaadiga kokku puutunud lastel võib olla suurem tõenäosus aktiivsuse- ja tähelepanuhäire tekkeks.

Tütarlapsed, naissoost noorukid ja rasestumisvõimelised naised (vt ülal ja lõik 4.4)

Kui naine planeerib rasedust

- Lapseootel naise rasedusaegsed toonilis-kloonilised krampid ja epileptiline seisund koos hüpopksiaga võivad olla eriti eluohtlikud rasedale ja lootele.
- Rasestuda kavatsevatel või rasedatel naistel tuleb uuesti hinnata valproaadiga ravimise vajadust.
- Kui naine kavatseb rasestuda, tuleb võimalusel teha kõik, et minna üle asjakohasele alternatiivsele ravile enne eostamist.

Ravi valproaadiga ei tohi katkestada enne kui epilepsia või bipolaarse häire ravis kogenud arst on hinnanud valproaadiga ravi kasu/riski suhet patsiendile. Kui kasu/riski suhte hoolika hinnangu alusel jätkatakse raseduse ajal ravi valproaadiga, on soovitatav:

- Kasutada väikseimat efektiivset annust ja jagada valproaadi ööpäevane annus mitmeks väikseks annuseks, mida manustatakse päeva jooksul. Teiste ravimvormide asemel tuleb eelistada toimeainet prolungeeritult vabastavaid ravimvorme, et vältida järske kontsentratsioonitõuse vereplasmas.
- Foolhappe täiendav manustamine enne rasestumist võib vähendada neuraalsete defektide riski nagu kõikide raseduste puhul. Olemasolevad tõendid ei näita, et see hoiab ära sünnidefektid ja vääramendid, mis on tingitud kokkupuutest valproaadiga.
- Rakendada spetsiaalset prenataalset monitooringut võimalike neuraalsete defektide või teiste vääramendite kindlakstegemiseks.

Riskivastsündinule

- Vastsündinutel, kelle emad on kasutanud valproaati raseduse ajal, on väga harva teatatud hemorraagilise sündroomi juhtudest. Hemorraagilise sündroomiga kaasnevad trombotsütopeenia, hüpfibrinogeneemia ja/või hüübimisfaktorite sisalduse langus. Teatatud on ka afibrinogeneemiast, mis võib lõppeda surmaga. Seda sündroomi peab siiski eristama K-vitamiinist sõltuvate hüübimisfaktorite sisalduse langusest fenobarbitaali ja ensüümindutseerijate mõjul. Seetõttu peab vastsündinutel uurima trombotsüütide arvu, fibrinogeeni taset vereplasmas, hüübivusnäitajaid ja hüübimisfaktorite sisaldust.
- Vastsündinutel, kelle emad on kasutanud valproaati raseduse kolmandal trimestril, on teatatud hüpoplükeemiajuhtudest:
- Vastsündinutel, kelle emad on kasutanud valproaati raseduse ajal, on teatatud hüpotüreosidjuhtudest.
- Vastsündinutel, kelle emad on kasutanud valproaati raseduse viimasel trimestril, võivad tekkida ärajätunähud (ennekõike nt rahutus, ärrituvus, ülirutatus, närvilisus, hüperkineesia, toonuse häired, treemor, krampid ja toitumishäired).

Imetamine

Valproaat eritub rinnapiima kontsentratsioonis mis moodustab 1%...10% kontsentratsioonist ema vereseerumis. Ravi saavate naiste rinnaga toidetavatel vastsündinutel ja imikutel on täheldatud hematoloogilisi häireid (vt lõik 4.8).

Tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada/mitte alustada ravi Convulex'iga, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Valproaadiga ravitavatel naistel on teatatud amenorröast, hulgitsüstilistest munasarjadest ja testosteroonitaseme tõusust (vt lõik 4.8). Valproaat võib kahjustada ka meeste viljakust (vt lõik 4.8). Teatised viitavad, et fertiilsushäired on pöörduvad pärast ravi lõpetamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ravi naatriumvalproaadiga ning kontroll krampide üle võimaldab paljudel juhtudel patsientidel liikluses aktiivselt osaleda.

Patsiente, kes juhivad autot või käsitsevad masinaid, tuleb hoiatada mööduvast uimasusest, eriti kombineeritud epilepsiavastase ravi või bensodiasepiinide samaaegse kasutamise korral.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud alljärgnevalt:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Valproaat pärsib trombotsüütide agregatsiooni teist faasi, mistõttu pikeneb veritsusaeg ja sageli tekib trombotsütopeenia. Need muutused on tavaliselt seotud soovituslikust suurema annusega ja mööduvad. VIII/von Willebrand faktori puudulikkusest tingitud trombotsütopaatia võib samuti põhjustada veritsusaja pikenemist. Üksikjuhtudel võib fibrinogeenisisaldus langeda. Sageli võib tekkida kerge mööduv luuüdi supressiooni. Spontaanse verevalumi või verejooksu tekkel tuleb ravi katkestada seniks, kuni põhjus on leitud. Võib tekkida agranulotsütoos ja mõnikord lümfotsütoos. Harva on teatatud erütrotsüütide hüoplaasiast, leukopeeniast ja pantsütopeeniast; pärast ravi lõppu normaalne verepilt taastus.

Immuunsüsteemi häired

Teatatud on allergilistest reaktsioonidest (lööbest kuni ülitundlikkusreaktsioonideni). Harva on täheldatud süsteemset erütematoosset luupust.

Teadmata: angioödeem, vaskuliit, ravimist tingitud lööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega sündroomiga (ingl DRESS).

Endokriinsüsteemi häired

Harva on täheldatud testosteroonisisalduse tõusu.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Söögiisu suurenemine, ravi valproehappega võib väga sageli põhjustada kehakaalu tõusu, mis võib olla märkimisväärne ja progresseeruv (vt lõik 4.4).

Võib tekkida hüperammoneemia ilma muutusteta maksatalitluse laboratoorsetes näitajates. Sageli võib tekkida isoleeritud ja möödukas hüperammoneemia, mis tavaliselt on mööduv ja ei vaja ravi katkestamist. Siiski võivad kaasuda kliinilised sümptomid nt oksendamine, ataksia ja teadvuse hägustumine. Nende sümptomite ilmnemisel tuleb ravi naatriumvalproaadiga katkestada. On teatatud ka hüperammoneemiast koos neuroloogiliste sümptomitega (vt lõik 4.4).

Väga harva on teatatud hüponatreemia ja antidiureetilise hormooni liignõrjustuse sündroomi (SIADH) juhtudest.

Psühhiaatrilised häired

Teadmata: depressioon.

Võib esineda kõrgeenenud erksust. Üldiselt on see kasulik, kuid üksikjuhtudel on teatatud agressiivsuse, hüperaktiivsuse ja käitumishäirete tekkest.

Närvisüsteemi häired

Sageli on teatatud paresteesiast.

Sageli on teatatud treemorist; on teateid ataksia ja vertiigo juhtudest, mis on annusest sõltuvad.

Teatatud on sedatiivset toime üksikjuhtudest, tavaliselt kombinatsioonravi ajal teiste krambivastaste ravimitega. Monoravi korral on see tekkinud harva ravi alguses ja tavaliselt on olnud mööduv. Harva on teatatud letargiast ja segasusseisundist, mis mõnikord progresseerus stuuporiks, mõnikord kaasnesid hallutsinatsioonid või krambid. Väga harva on täheldatud entsefalopaatiaid ja koomat. Need toimed on sageli seotud suurte alustusannuste, annuse liiga kiire suurendamise ja teiste krambivastaste ravimite, eriti fenobarbitaali samaaegse kasutamisega. Need on tavaliselt möödunud pärast ravimi ärajätmist või annuse vähendamist.

Väga harva on teatatud mööduvatest ekstrapüramidaalsümptomitest, k.a parkinsonism, või mööduva tserebraalse atroofiaga seotud mööduvast dementsusest.

Harva on teatatud peavalust ja nüstagmidest.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harva on teatatud tinnituse tekkest ja kurtusest (pöörduv või mittepöörduv); põhjuslik seos ei ole kindlaks tehtud.

Seedetrakti häired

Ravi alguses võib sageli tekkida seedetrakti kerget ärritus. Võivad tekkida iiveldus, oksendamine, diarröa, anoreksia ja kõhukinnisus.

Aeg-ajalt on teatatud liigsest süljeeritusest.

Väga harva on teatatud pankreatiidijuhtudest, mis mõnikord on lõppenud surmaga (vt lõik 4.4).

Maksa ja sapiteede häired

Ravi alguses võib transaminaaside aktiivsus mööduvalt tõusta. Harva on teatatud rasket maksakahjustusest pärast valproehappe manustamist, mis üksikjuhtudel on lõppenud surmaga (vt lõik 4.4). Harva on teatatud porfüüriast.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Mõnel patsiendil on täheldatud mööduvat juuste väljalangemist. See toime ei ole ilmselt annusest sõltuv. Tavaliselt taastub juustekasv kuue kuu jooksul, kuid juuksed võivad olla varasemast enam lakkis. Harva on teatatud nahareaktsioonidest, nt eksanteemne lööve.

Väga harva on teatatud hirsutismist ja aknest.

Eriti harva on tekkinud toksiline epidermolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom ja multiformne erüteem.

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Patsientidel keda on pikka aega ravitud valproaati sisaldavate ravimitega on teatatud luu mineraalse tiheduse langusest, osteopeeniast, osteoporoosist ja luumurdudest. Toimemehhanism, millega valproaat mõjutab luu ainevahetust, ei ole kindlaks tehtud.

Neerude ja kuseteede häired

Naatriumvalproaadiga seoses on üksikuid teateid mööduva Fanconi's sündroomi tekkest (proksimaalsete neerutuubulite talitlushäire, mis põhjustab glükoosuuriat, aminohappeuuriat, fosfaatuuriat ja urikosuuriat), mille põhjus ei ole teada.

Teadmata: enurees lastel.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Harva on teatatud munasarja mitmiktsüstidest, samuti menorröast ja düsmenorröast.

Väga harva on tekkinud günekomastia.

Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired

Kaasasündinud väärendid ja arenguhäired (vt lõigud 4.4 ja 4.6)

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga harva on on teatatud ödeemi juhtudest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatatud on juhusliku või tahtliku üleannustamise juhtudest. Kõrgemate kontsentratsioonide puhul vereplasmas, mis ületavad terapeutilist taset 5...6 korda maksimaalset raviannust, ei teki tõenäoliselt muid sümptomeid peale iivelduse, oksendamise ja pööratustunde.

Suure üleannuse korral, kui kontsentratsioon vereplasmas ületab maksimaalset terapeutilist taset 10...20 korda (vt lõik 5.2), võib tekkida kesknärvisüsteemi tõsine pärssimine ja hingamise pidurdumine. Sümptomid võivad siiski märkimisväärselt varieeruda. Väga kõrge kontsentratsiooni

puhul vereplasmas on teatatud krampidest. Teatatud on ajutursest ja koljusisese rõhu tõusust. Väga suurte üleannuste korral on olnud surmajuhte.

Üleannustamise raviks haiglas on soovitatav esile kutsuda oksendamine, teha maoloputus, abistav hingamine ja rakendada muid elufunktsioone toetavaid meetmeid.

Edukas on olnud hemodialüüsi ja hemoperfusiooni kasutamine. Kasutatud on ka naloksiooni intravenoosselt, mõnikord koos suukaudse aktiivsõega.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Epilepsiavastased ained, ATC-kood: N03AG01

Naatriumvalproaat on krambivastane aine.

Kõige tõenäolisem toime on gammaaminovõihappe (GABA) pidurdava toime tugevdamine mõju kaudu gammaaminovõihappe sünteesile või biotransformatsioonile. Glutamiinhappe dekarboksülaasi aktiveerimine ja gammaaminovõihappe transaminaasi pärssimine suurendavad oluliselt gammaaminovõihappe kontsentratsiooni sünapsoomides ja sünapilil. Pidurdava virgatsainena takistab gammaaminovõihape aktsioonipotentsiaali pre- ja postsünaptilist levikut ning seeläbi konvulsiivse aktiivsuse levikut. Valproehappe psühhotroopse toime tulemuseks on parem visumotoorne koordinatsioon ja kontsentratsioonivõime.

Mitmetes platseebokontrolliga uuringutes on tõestatud valproaadi efektiivsust ja kiiret toimet maniaepisoodide ravis bipolaarse (maniakaal-depressiivse) häirega patsientidel.

Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs (kokku 199 uuringut 27863 patsiendiga ravirühmades ja 16029 patsiendiga platseeborühmades), mis hõlmas 11 epilepsiaravimi kasutamist epilepsia, psühhiaatriliste häirete (k.a bipolaarne häire, skisofreenia, ärevushäire) või muud seisundite (k.a neuropaatiline valu) raviks, näitas epilepsiaravimitega ravitud patsientidel suuremat suitsiidiriski (suitsidaalsed mõtted ja käitumine) kui platseebot saanutel. Juhud jagunesid ühtlaselt kõikide ravimite vahel ning tekkisid 2. kuni 24. ravinädalal. Suitsidaalsete mõtete ja käitumise risk epilepsiaravi saavatel patsientidel on hinnanguliselt 0,43%, mis on peaaegu kaks korda kõrgem kui 0,24% platseeborühmas, ja vastab 2 täiendavale juhule 1000 epilepsiaravi saava patsiendi kohta platseeboga võrreldes.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Valproaat imendub seedetraktist hästi. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%. Maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub 1...3 tundi pärast manustamist. Toit ei mõjuta imendunud toimeaine kogust. Püsikontsentratsioon vereplasmas saabub 2...4 päeva möödudes, sõltuvalt manustamisintervallist. Efektiivne terapeutiline kontsentratsioon vereplasmas epilepsiaga patsientidel on vahemikus 40...100 mg/l (278...694 µmol/l) ning bipolaarse häire või migreeniga patsientidel 50...125 mg/l (300...750 µmol/l).

Täheldatud on taseme varieeruvust vereplasmas nii samal indiviidil kui ka eri isikute vahel.

Jaotumine

Valproaat seondub seerumvalkudega ligikaudu 80%...95%. Kui kontsentratsioon vereplasmas ületab 100 mg/ml, suureneb vaba fraktsiooni osakaal. Valproaat jaotub peamiselt vere kaudu. Valproaadi kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus on võrreldav seondumata valproaadi kontsentratsiooniga vereplasmas. Valproaat läbib platsentat ja eritub rinnapiima (1%...10% üldkontsentratsioonist vereseerumis).

Biotransformatsioon

Valproaat biotransformeerub maksas peamiselt glükoroniseerumise teel. Valproaat pärsib tsütokroom P450 ensüüme.

Eritumine

Valproaat eritub peamiselt neerude kaudu glükoronidaatidena. Eritumise poolväärtusaeg on 10...15 tundi ja lastel on märkimisväärselt lühem, 6...10 tundi.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel võib farmakokineetika olla muutunud, tingituna suuremast jaotusruumalast ja valkudega seondumise vähenemisest, mille tulemusena võib tõusta vaba ravimi kontsentratsioon.

Neerupuudulikkusega patsiendid

Neerupuudulikkusega patsientidel võib valproaadi farmakokineetika olla muutunud, tingituna valkudega seondumise vähenemisest, mille tulemusena võib tõusta seondumata ravimi kontsentratsioon.

Maksatalitlusehäirega patsiendid

Tsirroosiga ja ägedast pankreatiidist taastuvatel patsientidel võib eritumise poolväärtusaeg märkimisväärselt pikeneda võrreldes kontrollrühmaga, mis viitab kahjustatud kliirensile maksatalitlusehäirega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Kroonilise toksilisuse loomkatsetes rottide ja koertega täheldati spermatogeneesi vähenemist ja testiste atroofiat. Genotoksilisuse katsetes ei täheldatud mutageenset toimet. Kartsinogeensuse katsetes isaste rottidega täheldati nahaaluste fibrosarkoomide esinemissageduse suurenemist. Selliste leidude tähtsus inimeste jaoks ei ole teada. Valproaat oli loomadele ilmselgelt teratogeenne.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumhüdroksiid,
Vedel maltitool (E965)
Metüülparahüdroksübensoaat (E218)
Propüülparahüdroksübensoaat (E216)
Naatriumsahhariin
Naatriumsüklamaat
Naatriumkloriid
Vaarika maitselisand
Virsiku maitselisand
Puhastatud vesi.

6.2 Sobimatus

Ei ole teada.

6.3 Kõlblikusaeg

5 aastat.
Kõlblikusaeg pärast esimest avamist: 6 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida pudel välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 ml pruunist klaasist pudel. Polüetüleenist doseerimissüstal (gradueerituna mg ja ml) koos polüstüreen kolbiga.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Pärast igat kasutamiskorda tuleb doseerimissüstal lahti võtta, ettevaatlikult pesta ja kuivatada.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

G.L. Pharma GmbH
Schlossplatz 1
A-8502 Lannach
Austria

8. MÜÜGILOA NUMBER

450804

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

13.08.2004/27.06.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015