

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 150 mg, gastroresistentsed pehmekapslid
CONVULEX 300 mg, gastroresistentsed pehmekapslid
CONVULEX 500 mg, gastroresistentsed pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Convulex 150 mg gastroresistentne pehmekapsel sisaldab 150 mg valproehapet.
Üks Convulex 300 mg gastroresistentne pehmekapsel sisaldab 300 mg valproehapet.
Üks Convulex 500 mg gastroresistentne pehmekapsel sisaldab 500 mg valproehapet.

INN. *Acidum valproicum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentsed pehmekapslid.
Vanaroosad, ovaalsed zelatiinkapslid gastroresistentse kattega.

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 ravi. 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.

Epilepsia:

Soovitav algannus on 15 mg/kg ööpäevas, mida suurendatakse 5...10 mg/kg kaupa 1-nädalaste intervallide järel, kuni patsient on krambivaba.

Convulex 500 mg gastroresistentsed pehmekapslid sobivad eriti hästi patsientidele, kes saavad juba ravi valproehappega ja vajavad suuri annuseid, samuti ravimi manustamiseks õhtuti, et tagada terapeutilise taseme säilimine kuni hommikuni.

Üldine annustamisjuhised: 30 mg kehakaalu kg kohta ööpäevas.

Keskmine ööpäevane annus lastel, noorukitel ja täiskasvanutel:

Kehakaal	Convulex 150 mg	Convulex 300 mg	Convulex 500 mg
7,5...14 kg	1...3 kapslit	---	---
14...21 kg	2...4 kapslit	1...2 kapslit	---
21...32 kg	4...6 kapslit	2...3 kapslit	---
32...50 kg	---	3...5 kapslit	1...3 kapslit
50...90 kg	---	---	3...4 (5) kapslit

Reeglina tuleb ööpäevane annus jagada mitmeks väiksemaks annuseks. Monoteraapia puhul valproehappega võib ööpäevase koguanuse manustada ka üks kord päevas õhtul (maksimaalselt 15 mg/kg päevas).

Näidustatud võib olla ravimi sisalduse määramine veres (nt ravimi manustamise kontrollimiseks, võimaliku mürgistuse kindlakstegemiseks; vt 5.2 Farmakokineetika).

Eelnevalt ravi saanud patsientidel tuleb eelmise krumbivastase ravimi annust vähendada järk-järgult.

Manustamisviis:

Gastroresistentsed pehmekapslid tuleb sisse võtta tervelt koos vähesese vedelikuga, söögi ajal või pärast sööki.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus valproehappe, naatriumvalproaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes;
- Äge või krooniline hepatiit;
- Tõsine maksafunktsiooni häire isiklikus või perekondlikus anamneesis, eriti ravimitega seotud hepatiit;
- Porfüüria.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Tütarlapsed/naissost 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 tekkeohu 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 teratogeensusohu ja arenguhäirete tekkeohu,

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

Harva on tekkinud ülrasket maksakahjustust, mis mõnikord on lõppenud surmaga. Kõige suurema riskigrupi moodustavad kombineeritud antikonvulsivset ravi saavad imikud ja alla 3 aasta vanused väikelapsed raskekujuliste krambiseisunditega, eriti ajukahjustuse, vaimse arengupeatuse ja/või kaasasündinud metaboolse või degeneratiivse haiguse olemasolul. Üle 3 aasta vanustel lastel on maksakahjustuse tõenäosus juba oluliselt väiksem ja väheneb veelgi vanuse suurenedes.

Enamikul juhtudest tekkis maksakahjustus ravi esimese 6 kuu jooksul.

Maksafunktsiooni testid, hüübimisnäitajate (veritsusaeg, Quick'i test, plasma fibrinogeen, trombotsüütide arv, trombotsüütide agregatsioon, tromboelastogramm) ning seerumi amülaasi- ja lipaasisalduse määramine tuleb teha enne ravi alustamist ning samuti pärast iga annuse suurendamist ning 2-kuuliste intervallide järel ravi ajal.

Ravi tuleb otsekohe lõpetada juhul, kui tekib üks järgnevalt nimetatud seisunditest: hüpofibrinogeneemia, hüübimishäired, maksensüümide aktiivsuse kolmekordistumine, alkaalse fosfataasi aktiivsuse või seerumi bilirubiinisalduse suurenemine, toksilise hepatiidi sümptomid ja nähud (kõrvalekalded laboratoorses analüüsides koos kliiniliste sümptomitega - mittespetsiifilised ja tavaliselt ootamatult ilmnevad sümptomid, nt astenia, isutus, letargia, uimasus, mõnikord koos korduva oksendamise ja kõhuvaluga, krambihoogude taastekkimine, hoolimata adekvaatsest jätkuvast ravist). Patsiente (laste puhul nende perekonda) tuleb instrueerida, et nad kirjeldatud sümptomite ilmnemisel sellest koheselt arstile teataksid. Läbi tuleb viia patsiendi kliiniline läbivaatus ja teha maksafunktsiooni testid.

Kui ainult maksaensüümide aktiivsus on veidi suurenenud, tuleb annust vähendada ning kontrollida nii maksafunktsiooni kui hüübimisnäitajaid.

Pankreas

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

Pankrease funktsiooni (amülaasi, lipaasi) tuleb kontrollida enne ravi alustamist ja korduvalt valproehappega ravi ajal ning eriti juhul, kui esinevad ebaselge kõhuvalu, orgaanilise kahjustuse sümptomid või hemorraagilised häired. Pankreatiidi esimeste nähtude ilmnemisel (kõrvalekalded laboratoorses analüüsides koos kliiniliste sümptomitega) tuleb ravi otsekohe lõpetada.

Regulaarselt tuleb kontrollida ka neerufunktsiooni ja seerumi ammoniaagisisaldust.

Veri

Verejooksuohu võimaliku suurenemise tõttu peab olema ettevaatlik seoses kirurgiliste sekkumiste ja hambaraviprotseduuridega.

Kehakaal

Convulex 150/300/500 mg põhjustab väga sageli märgatavat kehakaalu tõusu. Kõiki patsiente tuleks sellest ravi alguses teavitada ja kohendada vastavaid meetmeid kaalutõusu minimaliseerimiseks. Ravi ajal tuleks jälgida kehakaalu.

Süsteemne erütematoosne luupus

Harva võib valproaat esile kutsuda süsteemset erütematoosset luupust või süvendada olemasolevat erütematoosset luupust.

Hüperammoneemia

Urea tsükli ensüümi puudulikkuse kahtluse korral, tuleb enne ravi algust uurida ainevahetust valproaadist tingitud hüperammoneemia riski tõttu.

Kilpnäärme hormoonid

Sõltuvalt kontsentratsioonist vereplasmas, võib valproaat seonduda vereplasma valkudega ja suurendada nende metabolismi, mis võib põhjustada ekslikult hüpötüreoidismi diagnoosimist.

Rasedus

Valproehapet soovitatakse kasutada raseduse ajal ainult tõsise vajaduse korral või juhul kui on tekkinud resistentsus teiste ravivõimaluste suhtes, kuna valproehappel on täheldatud potentsiaalset teratogeenset toimet lootele. Raseduse ajal epilepsia ravi jätkamisel tuleks kaaluda võimalikku kasu ja riski suhet.

Epilepsiaga fertiilses eas naistele peab olema tagatud adekvaatne nõustamine ja informatsioon rasedusega seotud riskidest (vt 4.6).

Diabeet

Diabeedi korral võib esineda uurinianalüüsis valepositiivset tulemust, kuna valproaat eritub põhiliselt neerude kaudu, osaliselt ketokehadena.

Epilepsia

Valproehappe kasutamise järsk lõpetamine võib viia krampihoogude sagenemiseni.

Lapsed

Alla 3 aasta vanuste laste puhul on soovitatav kasutada monoterapiat. Nimetatud patsientidel tuleb alati arvestada naatriumvalproaadiga seonduvat maksakahjustuse või pankreatiidi riski ning enne ravi alustamist hoolikalt kaaluda ravimi kasutamise seotud kasu/kahju suhet.

Alla 3 aasta vanustele lastele ei tohiks maksakahjustuse ohu tõttu samaaegselt ordineerida salitsülaate.

Enesetapumõtted ja suitsidaalne käitumine

Antiepileptilisi ravimeid erinevate näidustuste puhul kasutanud patsientidel on teatatud enesetapumõtetest ja suitsidaalsest käitumisest. Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs näitas, et et antiepileptikume kasutavate patsientide hulgas on suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise risk vähesel määral suurenenud. Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise tekkemehhanism naatriumvalproaati saavatel patsientidel ei ole teada, kuid olemasolevate andmete põhjal ei saa seda riski ka 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.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Valproehape tõrjub fenütoiini, fenobarbitaali ja diasepaami välja seosest plasmavalkudega, mille tagajärjel suureneb nende ainete vaba tase plasmas. Valproehape pärssib diasepaami metabolismi. Patsiente tuleb kliiniliselt jälgida.

Suureneb primidooni sisaldus seerumis, mis võib põhjustada primidooni kõrvaltoimete ilmnemist (nt unisus). Kõrvaltoimed enamasti taanduvad ravi jätkamisel. Patsiendi kliiniline jälgimine on vajalik eriti kombineeritud ravi alustamisel; vajadusel tuleb annuseid korrigeerida.

Etosuksimiidi toime tugevneb.

Fenütoiin, fenobarbitaal ja primidoon põhjustavad valproehappe kliirensi kiirenemist ja plasmakontsentratsiooni vähenemist.

Karbamasepiini samaaegsel manustamisel võib valproehappe plasmakontsentratsioon kas suurenedagi või väheneda. Ilmneda võib karbamasepiini toksilisus.

Harvadel juhtudel võib klonasepaami samaaegne kasutamine esile kutsuda absansiseisundi.

Kombinatsioonravi puhul teiste krambivastaste ravimitega on vajalik ravimite sisalduse määramine veres.

Felbamaadi samaaegne kasutamine põhjustab valproehappe plasmakontsentratsiooni suurenemist.

Lamotrigiini samaaegsel manustamisel suureneb selle eliminatsiooni poolväärtusaeg.

Valproehape potentseerib teatud ravimite (nt barbituraatide, primidooni, neuroleptikumide, antidepressantide ja MAO inhibiitorite) ning alkoholi kesknärvisüsteemi pärssivat toimet.

Trombotsüütide agregatsiooni pärssivate ainete (atsetüülsalitsüülhappe), kumariinitüüpi antikoagulantide ja hepariini toime tugevneb. Jälgida tuleb protrombiinitaset.

Mitmete uuringute andmetel tõrjuvad salitsülaadid valproehappe välja seosest seerumi albumiiniga ja mõjutavad selle metabolismi, mille tagajärjeks võivad olla valproehappe toksilised kontsentratsioonid (see on kliiniliselt oluline eriti lastel). Hepatotoksiliste ravimite samaaegne kasutamine võib potentseerida valproehappe võimalikke kõrvaltoimeid maksale.

Valproaat võib suurendada zidovudiini plasmakontsentratsiooni, ilmneda võivad viimase toksilisuse nähud.

Meflokiin kiirendab valproehappe metabolismi ja omab konvulsiivset toimet. Seetõttu kombinatsioonravi võib esile kutsuda krampe.

Tsimetidiini või erütromütsiiniga koosmanustamisel võib valproaadi plasmataase tõusta (hepaatilise metabolismi aeglustumise tõttu).

Karbapeneemiga (panipeneem, meropeneem, imipeneem) koosmanustamisel väheneb valproehappe plasmakontsentratsioon. On esinenud krambihoogude taastekkimist. Seetõttu tuleb nimetatud ravimite üheaegsel manustamisel jälgida valproehappe plasmakontsentratsiooni.

Rifampitsiin võib langetada valproaadi taset vereseerumis, mistõttu terapeutiline toime kaob. Seepärast võib rifampitsiiniga samaaegsel manustamisel vajalik olla valproaadi annuse kohandamine. Suukaudsete rasestumisvastaste ravimitega ei ole koostoimeid kirjeldatud.

Valproehappe toime laboratoorsetele analüüsidele:

Valproehape eritub osaliselt uriiniga ketometaboliidi kujul, mis võib põhjustada uriini ketokehade testi valepositiivse vastuse saamist diabeetikutel.

Sõltuvalt plasmakontsentratsioonist võib valproehape põhjustada kilpnäärmehormoonide väljatõrjumist seosest valkudega ja nende kiiremat metabolismeerumist. Nii võivad kilpnäärmefunktsiooni testide tulemused anda ekslikult alust hüpotüreoidismi kahtluseks.

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.

Kaasasiindinud väärarendid

Metaanalüüsi (hõlmab nii patsiendiregistreid kui ka kohordiuuringuid) andmed näitavad, et kaasasiindinud 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 kodarluu 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 krambid ja epileptiline seisund koos hüpoksiaga 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.

Risk vastsündinule

- 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 hüpoglükeemiajuhtudest:
- 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, ülierutatus, 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

Reaktsioonikiirus võib väheneda eriti koostoimes alkoholiga ja ravi alguses, mis võib mõjutada patsientide autojuhtimise või masinatega töötamise võimet. Vältida tuleb alkoholi tarvitamist.

4.8 Kõrvaltoimed

Vere ja lümfisüsteemi häired

Valproaat inhibeerib trombotsüütide agregatsiooni teist faasi, mistõttu pikeneb veritsusaeg ja sageli tekib trombotsütopeenia. Need muutused on tavaliselt seotud soovituslikust annusest suuremaga ja mööduvad. VIII/von Willebrand faktori puudulikkusest tingitud trombotsütopaatia võib samuti põhjustada veritsusaja pikenedamist. Üksikjuhul võib esineda fibrinogeeni vähenemist. Sageli on

esinenud kergekujulist mööduvat luuüdi supressiooni. Spontaanse verevalumi või verejooksu tekkel tuleb ravi katkestada seniks, kuni on põhjus leitud. Aeg-ajalt võib esineda agranulotsütoos ja lümfotsütoos. Harva on täheldatud erütrotsüütide hüpoplaasiat, leukopeeniat ja pantsütopeeniat, pärast ravi lõppu normaalne verepilt taastus.

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt on kirjeldatud vaskuliidi teket. On täheldatud allergilisi reaktsioone - lööbest kuni ülitundlikkusreaktsioonini, ravimlööve eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS sündroom), angioödeem. Harva on täheldatud süsteemset erütematoosset luupust.

Lihaskoeletis- ja sidekoe kahjustused

Naatriumvalproaadiga pikaajalist ravi saanud patsientidel on täheldatud luu mineraalse tiheduse vähenemist, osteopeeniat, osteoporoosi ja luumurde. Toimemehhanism, millega naatriumvalproaat luu ainevahetust mõjutab, ei ole kindlaks tehtud.

Endokriinsüsteemi häired

Üksikjuhtudel on täheldatud düsmenorröad või amenorröad. Väga harva on esinenud günekomastiat.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Võib esineda hüperammoneemiat ilma muutusteta maksafunktsiooni näitajates. Sageli võib esineda isoleeritud ja möödukat hüperammoneemiat, tavaliselt on see mööduv ja ei vaja ravi katkestamist. Siiski võivad kaasuda kliinilised sümptomid nt oksendamine, ataksia ja teadvuse hägustumine. Selliste sümptomite ilmnemisel tuleb ravi valproehappega katkestada. On täheldatud ka hüperammoneemiat koos neuroloogiliste sümptomitega (vt lõik 4.4).

Väga harva on täheldatud hüponatreemiat ja antidiureetilise hormooni liignõrhistuse sündroomi (SIADH).

Psühhiaatrilised häired

Depressioon. Segasusseisund

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harva mööduv või püsiv kurtus.

Närvisüsteemi häired

Aeg-ajalt on esinenud ataksia, vertiigo ja treemor, mis on annusest sõltuvad.

Sedatiivset toimet on täheldatud aeg-ajalt, tavaliselt kombinatsioonis krambivastaste ravimitega.

Monoravi korral on esinenud harva ning ravi alguses ja tavaliselt on olnud mööduv. Harva on täheldatud letargia juhte ja segasusseisundit, progresseerunud stuuporiks aeg-ajalt ja mõnikord on kaasnud hallutsinatsioonid või krambid. Väga harva on täheldatud entsefalopaatiat ja koomat.

Tavaliselt on nendel juhtudel kasutatud suuri algannuseid, liiga kiiret annuse suurendamist või samaaegselt teisi krambivastaseid ravimeid, eriti fenobarbitaali. Need on tavaliselt möödunud pärast ravi lõpetamist või annuse vähendamist.

Väga harva on esinenud mööduvaid ekstrapüramidaalsümptomeid sh parkinsonism või mööduv dementsus, mis on seotud mööduva tserebraalse atroofiaga.

Võib esineda kõrgendatud ärrituvust. Üldiselt on see talutav, kuid üksikjuhtudel on esinenud agressiivsust, hüperaktiivsust ja käitumishäireid.

Tinnitust ja kuulmiskadu (pöörduv või mittepöörduv) on esinenud harva, põhjuslikku seost ei ole leitud.

Harva on täheldatud peavalu ja nüstagme.

Seedetrakti häired

Väga harva on esinenud pankreatiiti, mõnikord on olnud surmaga lõppenud juhte (vt lõik 4.4). söögiisu võib suurened, sageli põhjustab valproehape-ravi märkimisväärse ja progresseeruva kehakaalu languse (vt lõik 4.4). ravi alguses võib esineda seedetrakti kerget ärritust. Võib esineda iiveldust, oksendamist, diarröad, anoreksiat ja kõhukinnisust.

Maksa ja sapiteede häired

Võib esineda transaminaaside mööduvat tõusu. Pärast valproehappe manustamist on harva esinenud tõsist maksafunktsiooni kahjustust, üksikjuhtudel on surmaga lõppenud. Vt ka lõik 4.4. Harva on täheldatud porfüüriat.

Nahk ja nahaaluskoe kahjustused

Mõnel patsiendil on esinenud mööduv juustekadu. See toime ilmselt ei ole annusest sõltuv. Tavaliselt taastub juustekasv kuue kuu jooksul, kuid juuksed võivad olla varasemast enam lakkis. Harva on täheldatud porfüüriat. Väga harva on täheldatud hirsutismi ja aknet.

Harva on esinenud nahareaktsioone, nt eksanteemset löövet. Erandjuhtudel on esinenud toksilist epidermise nekrolüüsi, Stevens-Johnson'i sündroomi ja multiformset erüteemi.

Neerude ja kuseteede häired

Valproehappe-raviga seoses on üksikjuhtudel esinenud mööduvat Fancon'i sündroomi (proksimaalsete neerutuubulite defekt, mis põhjustab glükoosuuria, aminohapeuuria, fosfaaturia ja urikosuuria), mille põhjus ei ole teada.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Amenorröa ja düsmenorröa.

Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired

Kaasasündinud väärendid ja arenguhäired (vt lõigud 4.4 ja 4.6)

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Väga harva on esinenud turseid.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Ägeda üleannustamise korral võib tekkida kooma, millega kaasnevad lihashüpotoonia, arefleksia, mioos, tsentraalne hingamisdepressioon ja ainevahetuslik atsidoos.

Üleannustamise raviks teha maoloputus, manustada aktiveeritud sütt ja teha hemoperfusioon. Hingamisaparaati kasutada ainult intensiivravi tingimustes. Kirjeldatud on naloksooni edukat kasutamist antidoodina.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, rasvhappe derivaadid
ATC-kood: N03A G01

Valproehape on küllastunud üheaheelaline rasvhape, mis erineb oma struktuurilt teistest – epilepsiavastastest ravimitest.

Farmakoloogiliselt näib valproehappe toime olevat tingitud mõjust gammaaminovõihappe (GABA) metabolismile. Glutamiinhappe dekarboksülaasi aktiveerimine ja GABA transaminaasi inhibeerimine põhjustavad GABA kontsentratsiooni olulist suurenemist sünapsoomides ja sünapilil.
Inhibeeriva neurotransmitterina takistab GABA aktsioonipotentiaali pre- ja postsünaptilist levikut

ning seeläbi konvulsiivse aktiivsuse levikut. Valproehappe psühhotroopse toime tulemuseks on parem visuumotoorne koordineatsioon ja kontsentratsioonivõime.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Tänu kapslite enterokattele vabastavad nad toimeainet ainult peensooles, kus see imendub. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 2...3 tundi pärast manustamist. Toit ei mõjuta imendunud toimeaine kogust. Püsikontsentratsioon plasmas saabub 2...4 päeva möödudes, sõltuvalt manustamisintervallist. Epilepsiaga patsientidel on terapeutiline vahemik 50...100 mg/l (ligikaudu 300...600 µmol/l) ning afektiivse psühhoosi või migreeniga patsientidel 50...125 mg/l (300...750 µmol/l).

Seonduvus plasmavalkudega on umbes 80...95%. Valproehappe kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus on korrelatsioonis seondumata ravimi kontsentratsiooniga plasmas. Ainult 1...3% manustatud annusest eritub muutumatul kujul neerude kaudu. Põhiosa ravimist glükuroniseeritakse ja oksüdeeritakse maksas. Metaboliidid erituvad neerude kaudu. Plasma poolväärtusaeg jääb vahemikku 9...16 tundi ja on pikenenud maksakahjustusega patsientidel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetest on ilmnenu, et valproehappel on teratogeenne toime. Inimese terapeutilisest annusest tunduvalt suuremad annused põhjustasid hiirte ja rottide järglastel skeleti väärarenguid, eeskätt roiete ja lülide osas, kuid leiti ka näodeformatsioone ja neuraalsete defekte.

Kroonilise toksilisuse uuringutes, mille käigus manustati rottidele 250 mg/kg ja koertele 90 mg/kg ületavaid annuseid, täheldati testiste atroofiat, seemnejuha degeneratsiooni ja ebapiisavat spermatogeneesi, samuti patoloogilisi muutusi kopsudes ja eesnäärmes.

Mutageensustestid bakteriaalsetes süsteemides ning rottidel ja hiirtel olid negatiivsed. Pikaajalised kartsinogeensuuringud viidi läbi rottide ja hiirtega. Äärmiselt suuri annuseid saanud isastel rottidel täheldati nahaaluste fibrosarkoomide esinemissageduse suurenemist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

Hüdrogeenitud tärklise hüdrolüsaat (sisaldab sorbitooli E420 ja mannitooli E421)

85% glütserool

Želatiin

Titaandioksiid (E 171)

Punane raudoksiid (E 172)

Vesinikkloriidhape

Kapsli kate:

Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeeri (1:1) 30% dispersioon,

Trietüülsitraat

Makrogool 6000

Glütseroolmonostearaat 44-55 tüüp II

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

60 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C. Mitte hoida külmkapis või sügavkülmas.
Hoida välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

100 gastroresistentset pehmekapslit alumiinium/PVC blisterpakendis.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Convulex 150 mg gastroresistentsed pehmekapslid: 443204
Convulex 300 mg gastroresistentsed pehmekapslid: 443304
Convulex 500 mg gastroresistentsed pehmekapslid: 443404

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 28.04.2004
Müügiloa viimase väljastamise kuupäev: 31.03.2014

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015