

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

Depakine Chrono 300 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Depakine Chrono 500 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks Depakine Chrono 300 mg tablett sisaldab 199,8 mg naatriumvalproaati ja 87 mg valproehapet, mis vastab 300 mg naatriumvalproaadile.
Üks Depakine Chrono 500 mg tablett sisaldab 333 mg naatriumvalproaati ja 145 mg valproehapet, mis vastab 500 mg naatriumvalproaadile.

INN. *Acidum valproicum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Epilepsia.

Depakine Chrono't kasutatakse järgmiste epilepsiavormide korral:

- generaliseerunud epilepsia vormide ravi: absansid, müokloonilised krambid, toonilis-kloonilised krambid, atoonilised krambid, segatüüpi krambid.
- partsiaalse epilepsia vormide ravi: lihtsad või kompleksed krambid, sekundaarse generaliseerumisega krambid, teatud sündroomid (West, Lennox-Gastaut').

Bipolaarse meeleoluhäire puhul esineva mania episoodi ravi juhul, kui liitium on vastunäidustatud või ei ole talutav. Pärast mania episoodi võib ravi jätkamist kaaluda nendel patsientidel, kes reageerisid ägeda mania ravis valproaadile.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamisel tuleb arvestada patsiendi iga ja kehakaalu, samuti individuaalset tundlikkust ravimile. Tabletti saab poolitada, kuid ei tohi närida või purustada.

Enamikel juhtudel saavutatakse terapeutiline toime plasmakontsentratsioonil 40...100 mg/l (300...700 mikromooli/l). Optimaalne plasmakontsentratsioon varieerub sõltuvalt patsiendist ja tema seisundist.

Tütarlapsed, naissoost noorukid ning rasedumisvõimelised ja rasedad naised

Ravi Depakine Chrono'ga 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. Depakine Chrono't peab eelistatult määrama monoravina ja väikseimas efektiivses annuses, võimalusel toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormina, et vältida järskke kontsentratsioonitõuse vereplasmas. Ööpäevane annus tuleb jagada vähemalt kaheks üksikannuseks.

Suukaudse ravi alustamine Depakine Chrono'ga

Patsientidel, kes samaaegselt teisi antiepileptilisi ravimeid ei kasuta, tuleb annuseid suurendada järk-järgult 2...3-päevaste intervallidega, jõudes optimaalsete annusteni ligikaudu 1 nädalaga.

Patsientidel, keda eelnevalt ravitakse mõne teise antiepileptilise preparaadiga, tuleb ühelt ravimilt teisele üle minna järk-järgult esimese ravimi annust vähendades ning teise ravimi annust suurendades ligikaudu 2 nädala vältel.

Ka teis(t)ele antiepileptilis(t)ele ravimi(te)le valproehappe lisamine, kui see on vajalik, peab toimuma järk-järgult annuseid suurendades (vt lõik 4.5).

Epilepsia

Suukaudse ravi praktilised soovitused

Algannus on soovitatavalt 10...15 mg/kg päevas, mis enamuste 60...100 kg kehakaaluga patsientide puhul vastab 2...5 (300 mg) või 1...3 (500 mg) tabletile päevas, mida suurendatakse järk-järgult optimaalse annuseni.

Enamasti täiskasvanutel kehakaaluga 60 kuni 100 kg jääb optimaalne annus vahemikku 20...30 mg/kg, mis vastab 4...10 (300 mg) või 2...6 (500 mg) tabletile päevas. Kui see ei ole siiski küllaldane haiguse kontrollimiseks, võib annust suurendada. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida, kui ületatakse annust 50 mg/kg.

Lapsed ja noorukid:

Lastel on tavaline annus 30 mg/kg päevas.

Alla 11. aastastel lastel on sobiv kasutada suukaudsetest ravimvormidest siirupit.

Bipolaarse meeleoluhäire puhul esineva mania episoodid:

Täiskasvanud

Ööpäevase annuse peab määrama ja iga patsiendi individuaalset ravi jälgima raviarst.

Soovitatav ööpäevane algannus on 750 mg. Ohutusprofiilist lähtuvalt on kliinilistes uuringutes osutunud valproaadi sobivaks algannuseks ka 20 mg/kg. Toimeaine prolongeeritud vabanemisega ravimvormi võib manustada üks või kaks korda ööpäevas. Annust tuleb suurendada nii kiiresti kui võimalik väikseima terapeutilise annuseni, millelega tagatakse soovitud kliiniline ravitoime. Päevaannus tuleb kohandada kliinilise ravivastusega, et iga patsiendi korral kohandataks väikseimat efektiivset annust.

Keskmsed päevaannused varieeruvad vahemikus 1000...2000 mg valproaati. Patsiente, kes saavad päevaannuseid, mis ületavad 45 mg/kg/päevas, tuleb hoolikalt jälgida.

Bipolaarse meeleoluhäire puhul esineva mania episoodide ravi peab olema individuaalselt kohandatud kasutades väikseimat efektiivset annust.

Lapsed ja noorukid:

Depakine Chrono ohutust ja efektiivsust ei ole bipolaarse meeleoluhäire puhul esineva mania episoodide ravis alla 18-aastastel patsientidel hinnatud.

4.3 Vastunäidustused

- Äge hepatiit

- Krooniline hepatiit.
- Raskekujuline hepatiit isiklikus või perekonnaanamneesis, eriti ravimitega seotud hepatiit.
- Ülitundlikkus naatriumvalproaadi või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- Hepaatiline porfüüria.

Valproaat on vastunäidustatud patsientidele, kellel on teadaolevad mitokondriaalsed häired, mida põhjustavad mutatsioonid mitokondriaalse ensüümi polümeraasi-gamma (POLG) kodeerivas tuumageenis, nt Alpersi-Huttenlocheri sündroom, ning alla kaheaastastel lastel, kellel kahtlustatakse POLG geeniga seotud häiret (vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Spetsiaalsed hoiatused

Maksafunktsiooni häired

Riskigrupid: harva on tekkinud ülirasket maksakahjustust, mis mõnikord on lõppenud surmaga. Kõige suurema riskigrupi moodustavad kombineeritud antikonvulsiivset ravi saavad imikud ja alla 3 aasta vanused väikelapsed raskekujuliste krampiseisunditega, 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.

Sümptomid: maksakahjustuse varasel diagnoosimisel on kliinilised sümptomid üliolulised. Eriti tuleb silmas pidada järgnevaid seisundeid, mis võivad eelneka ikterusele (eriti riskigrupi patsientidel):

- mittespetsiifilised ja tavaliselt ootamatult ilmnevad sümptomid, nt astenia, isutus, letargia, uimasus, mõnikord koos korduva oksendamise ja kõhuvaluga;
- krampihoogude 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.

Diagnoosimine: enne ravi alustamist ja ravi esimese 6 kuu jooksul tuleb regulaarselt kontrollida maksafunktsiooni, sealhulgas määrata protrombiiniaega ja valgusünteesi. Protrombiiniaja lühenemisel alla normi, eriti teiste patoloogiliste tulemuste samaaegsel esinemisel (fibrinogeeni- ja koagulatsioonifaktorite sisalduse vähenemine, bilirubiinisalduse suurenemine, transaminaaside aktiivsuse suurenemine) tuleb Depakine-ravi katkestada.

Ettevaatusabinõuna on soovitatav katkestada salitsülaatide samaaegne manustamine, sest viimased metaboliseeruvad samade maksaensüümide vahendusel.

Pankreatiit

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

Ägeda kõhuvaluga patsientidel tuleb koheselt teha meditsiiniline läbivaatus. Pankreatiidi korral tuleb ravi valproaadiga lõpetada.

Enesetapumõtted ja suitsidaalne käitumine

Antiepileptilisi ravimeid erinevate näidustuste puhul kasutanud patsientidel on teatatud enesetapumõtetest ja suitsidaalsest käitumisest. Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute metaanalüüs näitas, et antiepileptikumide 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.

Seepärast tuleb patsiente jälgida enesetapumõtete ja suitsidaalse käitumise nähtude osas ning vajadusel rakendada sobivat ravi. Patsiente (ning nende hooldajaid) tuleb teavitada, et enesetapumõtete või

suitsidaalse käitumise tekke korral peavad nad pöörduma arsti poole.

Fertiilses eas naised

Seda ravimit ei tohi fertiilses eas naised kasutada, v.a juhul, kui see on hädavajalik (nt situatsioonides, kus muud ravid ei ole efektiivsed või ei ole talutavad). Seda tuleb hinnata enne Depakine Chrono esmakordset väljakirjutamist või kui fertiilses eas naine plaanib rasedust. Depakine Chrono kasutamisel fertiilses eas naistel tuleb kasutada efektiivset kontratseptsiooni.

Karbpeneemid

Valproaadi ja karbpeneemide kooskasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Teadaoleva või võimaliku mitokondriaalse haigusega patsiendid

Valproaat võib tekitada või süvendada mitokondriaalse DNA mutatsioonide ja kodeeritud POLG-tuumageeni põhjustatavaid mitokondriaalsete haiguste kliinilisi sümptomeid. Eelkõige on rohkem teatatud valproaadi põhjustatud ägedast maksapuudulikkusest ja maksaga seotud surmajuhtumitest patsientidel, kellel on mitokondriaalse ensüümi polümeraas-gamma (POLG) geeni mutatsioonidest tulenev pärilik neurometaboolne sündroom, näiteks Alpersi-Huttenlocheri sündroom.

POLG geeniga seotud häireid tuleb kahtlustada patsientidel, kelle perekonnas on esinenud või kellel esineb POLG geeniga seotud häirele viitavaid sümptomeid, näiteks ebaselge põhjusega entsefalopaatiat, refraktaarset (fokaalne, müoklooniline) epilepsiat, epileptilist staatust, arenguhäireid, psühhomotoorse arengu mahajäämusi, aksonaalset sensomotoorset neuropaatiat, müopaatiat, tserebellaarset ataksiat, oftalmopleegiat või migreeni koos oksipitaalse auraga. POLG geeni mutatsioone tuleb uurida vastavalt selliste häirete diagnoosimise kehtivatele kliinilistele tavadele (vt lõik 4.3).

Ettevaatusabinõud

Maksafunktsiooni teste tuleb teostada enne ravi alustamist (vt lõik 4.3) ning regulaarselt ravi esimese 6 kuu jooksul, eriti riskigruppi kuuluvate patsientide korral (vt lõik 4.4).

Sarnaselt teistele epilepsiaravimitele võib (eriti ravi alguses) valproaat põhjustada transaminaaside aktiivsuse suurenemist plasmas, mis on sageli mööduva iseloomuga ja kliiniliste sümptomiteta. Sellistel patsientidel soovitatakse maksafunktsiooni põhjalikumalt uurida (eriti määrata protrombiiniaeg). Kaaluda võiks annuse vähendamist ja vajadusel teste korrata.

Enne ravi alustamist, enne operatsiooni või spontaanse verevalumi ning verejooksu tekke korral tuleb teha vereanalüüs (vererakkude ja sh trombotsüütide arvu, veritsus- ning hüübivusaja määramiseks, vt lõik 4.8).

Süsteemse erütematoosse luupuse esinemisel tuleb tõsiselt kaaluda ravi kasu/kahju suhet, kuigi immuunsüsteemi häireid on Depakine'i kasutamisel tekkinud üliharva.

Uureatsükli ensümaatiliste häirete korral võib valproaadi kasutamisel kujuneda hüperammoneemia. Patsiente, kellel nimetatud metaboolset häiret kahtlustatakse, tuleb enne ravi alustamist vastavalt uurida. Lastel, kelle anamneesis on seletamatud hepatodigestiivsed sümptomid (anoreksia, oksendamine, tsütolüüsi juhtumid), letargia või kooma episoodid, vaimne puue või perekonnas esinenud vastsündinu- või lapsea surmad, tuleb enne ravi algust naatriumvalproaadiga teostada ainevahetus uuringud, määrates ammoniaagi seerumitaset tühjakoõhu ja täiskoõhu tingimustes.

Enne ravi alustamist tuleb hoiatada patsienti võimalikust kehakaalu tõusust ravi algul, soovitudes erinevaid võimalusi selle vältimiseks (vt lõik 4.8).

Valproaati kasutavate karnitiin-palmitoüül-transferaasi II puudulikkusega patsiente tuleb hoiatada suurenenud rabdomüolüüsi tekkeohust.

Alkoholi tarvitamine ravi ajal valproaadiga ei ole soovitatav.

Lapsed

Alla 3 aasta vanuste laste puhul on soovitatav kasutada monoterapiat. Nimetatud patsientidel tuleb alati arvestada Depakine'iga seonduvat maksakahjustuse või pankreatiidi riski ning enne ravi alustamist hoolikalt kaaluda Depakine kasutamise seotud kasu/kahju suhet. (vt lõik 4.4).

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

Neerupuudulikkus

Neerupuudulikkuse korral võib osutada vajalikuks annuse vähendamine, sest vaba valproehappe plasmasisaldus suureneb. Kuna ravimi plasmakontsentratsiooni monitoorimine võib olla eksitav, tuleb annust kohandada kliinilisest vastusest lähtudes (vt lõik 5.2).

Tütarlapsed/naissoost noorukid/rasestumisvõimelised naised/rasedus.

Depakine Chrono't 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 Depakine Chrono'ga, planeerib rasedust või rasestub.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ja neid tuleb teavitada ohtudest, mis on seotud Depakine Chrono 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.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Valproaadi toime teistele ravimitele

Neuroleptikumid, MAO inhibiitorid, antidepressandid ja bensodiasepiinid. Depakine võib teiste psühhotroopsete ravimite toimet potentsioneerida. Seetõttu tuleb nimetatud ravimeid üheaegselt saavaid patsiente hoolikalt kliiniliselt monitoorida ning vajadusel korrigeerida raviannuseid.

Liitium. Depakine Chrono ei avalda toimet vere liitiumi tasemele.

Fenobarbitaal. Depakine suurendab fenobarbitaali plasmakontsentratsiooni (hepaatilise metabolismi pärssimise kaudu), mistõttu võib nende ravimite kooskasutamisel tekkida unisus, eriti lastel. Patsiente tuleb

kliiniliselt monitoorida vähemalt 15 päeva jooksul kombineeritud ravi alustamisest ning unisuse ilmnemisel fenobarbitaali annust vähendada.

Primidoon. Depakine suurendab primidooni plasmakontsentratsiooni, 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.

Fenütoiin. Kuigi valproaat vähendab fenütoiini totaalset plasmakontsentratsiooni, võib ta siiski põhjustada fenütoiini üleannustamise sümptomaatikat, tõrjudes viimase välja sidumiskohtadelt plasmavalkudel ning suurendades vaba fenütoiini sisaldust plasmas. Vajalik on patsiendi kliiniline jälgimine, eriti ravi alguses. Fenütoiini plasmakontsentratsiooni monitoorimisel tuleb määrata selle vaba fraktsioon.

Karbamasepiin. Karbamasepiini ja valproaadi koosmanustamisel on ilmnenu karbamasepiini toksilisust, kuna valproaat võib seda potentseerida. Patsiendi kliiniline monitoorimine on vajalik eriti kombineeritud ravi alustamisel; vajadusel tuleb annuseid korrigeerida.

Lamotrigiin. Valproaat aeglustab lamotrigiini metabolismi ja pikendab poolväärtusaega peaaegu kahekordseks. See koostoime võib suurendada lamotrigiini toksilisust, eriti tõsiste nahalöövete tekkimist. Seetõttu on soovitatav kliiniline jälgimine ja vajadusel lamotrigiini annuse vähendamine.

Zidovudiin. Valproaat võib suurendada zidovudiini plasmakontsentratsiooni, ilmned võivad viimase toksilisuse nähud.

Felbamaat. Valproehape võib vähendada felbamaadi keskmist kliirensit kuni 16 %.

Teiste ravimite toime valproaadile

Antiepileptikumid, mis indutseerivad maksaensüüme (sh fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin), vähendavad valproehappe plasmasisaldust. Kombinatsioonravi korral tuleb annuseid korrigeerida vastavalt plasmakontsentratsioonide monitoorimise tulemusele.

Felbamaat vähendab valproehappe kliirensit 22%...50% ja seega suurendab valproehappe plasmasisaldust. Valproaadi annust tuleb kontrollida.

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

Ulatuslikult plasmavalkudega seonduvate ravimite (nt atsetüülsalitsüülhappe) ja valproehappe koosmanustamisel võib suurendada valproaadi vaba fraktsiooni tase plasmas.

Vitamiin K-st sõltuvate antikoagulantide ja valproaadi koosmanustamisel tuleb hoolikalt jälgida protrombiinitaset.

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

Karbareneemid (panipeneem, meropeneem, imipeneem...). Teatatud on valproehappe plasmakontsentratsiooni vähenemisest 60%...100% 2 päeva jooksul, kui valproehapet on manustatud koos karbareneemidega. Kombinatsiooni kasutamisel on esinenud krampe. Plasmakontsentratsiooni kiire alguse ja ulatusliku vähenemise tõttu tuleks vältida karbareneemide manustamist valproehappega ravitavatele patsientidele. Kui ravi nende antibiootikumidega ei ole välditav, tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida valproehappe plasmakontsentratsiooni.

Rifampitsiin võib langetada valproehappe taset vereseerumis, mistõttu terapeutiline toime kaob. Seepärast võib rifampitsiiniga samaaegsel manustamisel vajalik olla valproaadi annuse kohandamine.

Muud koostoimed

Samaaegset valproaadi ja topiramaadi kasutamist on seostatud entsefalopaatia ja/või hüperammoneemilise entsefalopaatiaga.

Kvetiapiin

Valproaadi ja kvetiapiini koosmanustamine võib suurendada neutropeeniat ja leukopeeniat tekkeriski.

Üldiselt ei oma valproaat maksaensüümide indutseerivat toimet. Seega ei vähenda valproaat ka hormonaalsete kontratseptiivide efektiivsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Depakine Chrono't 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 neuraalitoru 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 üsisisene 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 gestatsiooniperioodi 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 üsisisene kokkupuude valproaadiga.

Kooliealistel lastel (6-aastased), kellel oli üsisisene 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 aktiivsus- 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 hüpopoksiga 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 neuraalorüü defektide riski nagu kõikide raseduste puhul. Olemasolevad tõendid ei näita, et see hoiab ära sünnidefektid ja väärendid, mis on tingitud kokkupuutest valproaadiga.

Rakendada spetsiaalset prenataalset monitooringut võimalike neuraalorüü defektide või teiste väärendite kindlakstegemiseks.

Risk vastündinule

- Vastündinutel, kelle emad on kasutanud valproaati raseduse ajal, on väga harva teatatud hemorraagilise sündroomi juhtudest. Hemorraagilise sündroomiga kaasnevad trombotsütopeenia, hüpopfibrinogeneemia 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 vastündinutel uurima trombotsüütide arvu, fibrinogeeni taset vereplasmas, hüübivusnäitajaid ja hüübimisfaktorite sisaldust.
- Vastündinutel, kelle emad on kasutanud valproaati raseduse kolmandal trimestril, on teatatud hüpopglükeemiajuhtudest:
- Vastündinutel, kelle emad on kasutanud valproaati raseduse ajal, on teatatud hüpotüreosijuhudest.
- Vastündinutel, 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 Depakine Chrono'ga, 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

Autojuhte ja masinatega töötajaid peab hoiatama, et ravim võib põhjustada unisust, eriti krambivastase mitmikravi või kombinatsiooni korral bensodiasepiinidega (vt lõik 4.5).

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).

Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired (vt lõik 4.6)

Kaasasündinud väärendid ja arenguhäired (vt lõigud 4.4 ja 4.6)

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: aneemia, trombotsütopeenia (vt lõik 4.4).

Aeg-ajalt: pantsütopeenia, leukopeenia.

Harv: luuüdi puudulikkus, sh puhas erütrotsüütide aplaasia, agranulotsütoos, makrotsüütiline aneemia, makrotsütoos.

Uuringud

Sage: kehakaalu tõus.

Harv: verehüübefaktorite langus (vähemalt ühe), kõrvalekalded koagulatsiooni testides (nagu nt protrombiiniaja pikenemine, aktiveeritud osalise tromboplastiiniaja pikenemine, trombiiniaja pikenemine, INR-i pikenemine), biotiini/biotinidaasi puudulikkus.

Kehakaalu tõusu tuleb hoolikalt jälgida, kuna see on riskifaktoriks polütsüstilisele munasarjasündroomile.

Närvisüsteemi häired

Väga sage: värinad.

Sage: ekstrapüramidaalsed häired, stuupor, unisus, krampid, mäluhäired, peavalu, nüstagm (silmamunade tahtmatud liigutused), mõne minuti vältel peale intravenoossest manustamist võib tekkida peapööritus, mis kaob iseenesest mõne minuti jooksul.

Aeg-ajalt: kooma, entsefalopaatia, letargia, pöörduv parkinsonism, ataksia, paresteesia.

Harv: mööduv dementsus koos pöörduva ajuatroofiaga, kognitiivsed häired.

Stuupor ja letargia, mis on mõnikord viinud mööduva koomani (entsefalopaatia); need olid kas isoleeritult või seoses ravi käigus suurenenud krampide esinemisega, ja need vähenesid ravi katkestamisel või annuse vähendamisel. Sellised seisundid esinevad kõige sagedamini multiteraapiat saavatel patsientidel (eriti

fenobarbitaali või topiramaadiga) või naatriumvalproaadi annuse järsul suurendamisel.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sage: kurtus.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Aeg-ajalt: pleuraalne efusioon (vedeliku kogunemine pleuraõõnde).

Seedetrakti häired

Väga sage: iiveldus*.

Sage: mõnel patsiendil tekib sageli ravi alguses oksendamine, igemete haigus (põhiliselt igemete hüperplaasia), stomatiit, ülakõhu valu, kõhulahtisus, kuid need mööduvad üldiselt paari päevaga ega vaja ravi katkestamist.

Aeg-ajalt: pankreatiit, mõnikord letaalne (vt lõik 4.4).

*Tekib ka mõne minuti jooksul pärast intravenoosset süsti, lahenedes mõne minuti jooksul.

Neerude ja kuseteede häired

Aeg-ajalt: neerupuudulikkus.

Harv: enurees, tubulointerstitsiaalne nefriit, mööduv Fanconi sündroom, kuigi selle tekkemehhanism ei ole veel selge.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: ülitundlikkus, mööduv ja/või annusest sõltuv alopeetsia.

Aeg-ajalt: angioödem, lööve, juuste kahjustused (nt ebatavaline juuste struktuur, juuste värvuse muutused, ebatavaline karvakasv).

Harv: toksiline epidermaalne nekrolüüs, Stevensi-Johnsoni sündroom, polümorfne erüteem, ravimilööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-sündroom).

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Aeg-ajalt: naatriumvalproaadi pikaajalisel kasutamisel luu mineraalse tiheduse vähenemine, osteopeenia, osteoporoos ja luumurdude teke. Toimemehhanismi, millega naatriumvalproaat luu ainevahetust mõjutab, ei ole kindlaks tehtud.

Harv: süsteemne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4), rabdomüolüüs (vt lõik 4.4).

Endokriinsüsteemi häired

Aeg-ajalt: antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH), hüperandrogenism (hirsutism, virilism, akne, mehetüüpi alopeetsia ja/või androgeeni sisalduse suurenemine).

Harv: hüpötüreoidism (vt lõik 4.6).

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: hüponatreemia.

Harv: hüperammoneemia (vt lõik 4.4).

Võib tekkida isoleeritud ja möödukas hüperammoneemia ilma maksafunktsiooni näitajate muutusteta, mis ei vaja ravi katkestamist. Teatatud on ka hüperammoneemiast, millega kaasnevad neuroloogilised häired. Sel juhul on vajalikud edasised uuringud (vt lõik 4.4).

Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Harv: müelodüsplastiline sündroom.

Vaskulaarsed häired

Sage: hemorraagia (vt lõik 4.4 ja 4.6).

Aeg-ajalt: vaskuliit.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Aeg-ajalt: hüpothermia, mõõdukad perifeersed tursed.

Maksa ja sapiteede häired

Sage: maksakahjustus (vt lõik 4.4).

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: düsmenorröa.

Aeg-ajalt: amenorröa.

Harv: viljatus meestel, polütsüstiline munasarjasündroom.

Psühhiaatrilised häired

Sage: segasusseisund, hallutsinatsioonid, agressiivsus*, rahutus*, tähelepanuhäired*.

Harv: ebatavaline käitumine*, psühhomotoorne hüperaktiivsus*, õppimishäired*.

* Neid kõrvaltoimeid on peamiselt täheldatud lastel.

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

Nähud ja sümptomid

Ägeda ulatusliku üleannustamise sümptomiteks võivad olla kooma, lihashüpotoonia, hüporefleksia, mioos, hingamise pärssumine ning ainevahetuslik atsidoos, hüpotsioon ja vereringe kollaps/šokk.

Ulatusliku üleannustamise prognoos on tavaliselt soodne, kuid on esinenud ka surmajuhtumeid.

Sümptomid võivad indiviiditi varieeruda, ravimi väga suure plasmakontsentratsiooni korral võivad tekkida krambid. On kirjeldatud ka ajutursega seotud koljusisese rõhu tõusu.

Valproaadi ravimvormides sisalduv naatrium võib viia hüpernatreemiani, kui seda võetakse üleannuses.

Ravi

Üleannustamise ravi on sümptomaatiline: maoloputus, kui ravimi sissevõtmisest on möödunud kuni 10...12 tundi, ning südametöö ja hingamisfunktsiooni monitoorimine.

Mõnedel juhtudel on edukalt kasutatud naloksooni. Ulatusliku üleannustamise korral on tulemuslikud hemodialüüs ja hemoperfusioon.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Epilepsiavastased ained.

ATC-kood: N03AG01

Valproaat avaldab oma farmakoloogilist toimet peamiselt kesknärvisüsteemis. Farmakoloogilistes loomuringutes on näidatud naatriumvalproaadi efektiivsust mitmetel epilepsia mudelitel (generaliseerunud ja partsiaalsed krambihood). Ka inimestel on ravimi efektiivsus tõestatud mitmete epilepsiavormide korral.

Valproaadi peamiseks toimemehhanismiks on impulsside võimendamine GABA-ergilises süsteemis.

Kuna valproaat eritub peamiselt neerude kaudu osaliselt ketokehadena, võib ketokehade eritumise test anda diabeetikutel valepositiivseid tulemusi.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Naatriumvalproaat imendub kiiresti, maksimaalne plasmakontsentratsioon saabub 1...4 tunni pärast ja püsib 4...14 tunni jooksul. Naatriumvalproaadi biosaadavus suukaudsel manustamisel on 85...100%. Ravimi poolväärtusaeg on tavaliselt 8...20 tundi, kuid mõnel indiviidil võib ka olla tunduvalt pikem. Neerufunktsioonihäired pikendavad ravimi poolväärtusaega. Poolväärtusaeg võib pikeneda kuni 60 tundi alla kahekuulistel lastel, kuid vanematel lastel ja täiskasvanutel ta on sarnane. Suukaudsel manustamisel kujuneb naatriumvalproaadi püsikontsentratsioon plasmas 3...5 päeva jooksul. Kontsentratsioon tserebrospinaalvedelikus ulatub 10% plasmakontsentratsioonist.

Valproaat seondub ulatuslikult (90%) plasmavalkudega. Kõrge seonduvuse määra suurendab teiste antiepileptiliste ravimitega (eriti fenütoiiniga) kliiniliselt oluliste koostoimete tekkimise riski. (vt lõik 4.5). Tavaliselt terapeutilist efekti saavutatakse plasmakontsentratsioonil 300...700 mikromooli/l, kuid vajalikku plasmakontsentratsioonimäära saab hinnata vaid arvestades kogu kliinilist pilti. (vt lõik 4.2). Naatriumvalproaat eritub põhiliselt uriiniga pärast metaboliseerimist. Depakine Chrono toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid tagavad C_{max} madalamad väärtused ning stabiilsema plasmakontsentratsiooni päeva jooksul võrreldes gastroresistentsete tablettidega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Täiendavad andmed puuduvad.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Depakine Chrono 300 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid: etüütselluloos, hüpromelloos, kolloidne ränihüdraat, naatriumsahhariin, polüakrülaad, makrogool 6000, talk, titaandioksiid. Depakine Chrono 500 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid: etüütselluloos, hüpromelloos, kolloidne veevaba räni, kolloidne ränihüdraat, naatriumsahhariin, polüakrülaad, makrogool 6000, talk, titaandioksiid.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Depakine Chrono 300 mg: 100 tabletti polüpropüleenpurgis.

Depakine Chrono 500 mg: 30 tabletti polüpropüleenpurgis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

sanofi-aventis Estonia OÜ
Pärnu mnt. 139 E/2
11317 Tallinn
Eesti

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Depakine Chrono 300 mg: 151096
Depakine Chrono 500 mg: 151196

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

25.10.1996/25.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015