

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Valproate sodium Sandoz 500 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid.

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 333 mg naatriumvalproaati ja 145 mg valproehapet, mis kokku vastab 500 mg naatriumvalproaadile.

INN. *Acidum valproicum*.

Teadaolevat toimet omav abiaine: 47 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett.

Valge, piklik, toimeainet prolongeeritult vabastav tablett, poolitusjoonega.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Primaarselt generaliseerunud epilepsiahood:

- tüüpilised ja atüüpilised absansid (*petit mal*);
- müokloonilised hood;
- toonilis-kloonilised hood (*grand mal*);
- toonilis-klooniliste hoogude ja absanside segavormid;
- atoonilised hood.

Partsiaalsed hood:

- üksikud (fokaalsed) kui ka kompleksed (psühhomotoorsed) sümptomid;
- sekundaarselt generaliseerunud epilepsiahood, eelkõige akineetilised ja atoonilised hood.

Primaarselt generaliseerunud epilepsiahoogude puhul sobib enamasti monoteeraapia. Partsiaalsete hoogude, samuti sekundaarselt generaliseerunud epilepsiahoogude ning primaalselt generaliseerunud ja partsiaalsete hoogude segavormide puhul tuleb sagedamini rakendada kombineeritud ravi.

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 Valproate sodium Sandoz'ele.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Epilepsia

Tõhus annus ja pikaajalise ravi kestus tuleb välja selgitada individuaalselt. Eesmärk on püsida hoovaba minimaalseima annusega (see on eriti oluline raseduse ajal). Annuse sobitamise perioodis on soovitatav patsiente jälgida. Kuigi päevaannuse, plasmasisalduse ja ravitoime vahel ei ole ühest

korrelatsiooni näidatud, on üldjuhul ravi eesmärk saavutada plasmatase vahemikus 40...100 mikrogrammi/ml (300...700 mikromol/l) naatriumvalproaati. Siinjuures ei saa aga välistada soodsamat toimet väiksema või suurema plasmasisalduse puhul, seda eelkõige lastel.

Kui kasutatakse annuseid 35 mg või enam naatriumvalproaati kg kehakaalu kohta, on soovitatav ravimi sisaldust plasmas jälgida.

Mõnedel juhtudel saavutatakse täielik ravivastus pärast 4...6-nädalast ravi, mistõttu ei tohi päevaannuseid väga kiiresti suurendada.

Mitte ületada naatriumvalproaadi maksimaalset ööpäevast annust 60 mg naatriumvalproaati kg kehakaalu kohta.

Kui toimub üleminek toimeainet kohe vabastavatelt ravimvormidelt Valproate sodium Sandoz 300 mg/500 mg toimeainet prolungeeritult vabastavatele tablettidele, tuleb jälgida, et toimeaine sisaldus seerumis püsiks piisavana.

Üldjuhul võib kasutada järgmist annustamisskeemi:

Monoteraapia

Algannus

Täiskasvanud ja lapsed

Ravi alustatakse annusega 10...15 mg naatriumvalproaati kg kehakaalu kohta ööpäevas, mida võetakse kahe või enama annusena toidukorra ajal; annust suurendatakse järk-järgult kord nädalas 5...10 mg naatriumvalproaati võrra kg kehakaalu kohta ööpäevas, kuni soovitud ravitoime on saavutatud.

Säilitusannus

Keskmiselt võetakse annus 20...30 mg naatriumvalproaati kg kehakaalu kohta päevas järgmistes vahemikes:

Täiskasvanud: 9...35 mg naatriumvalproaati kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Lapsed: 15...60 mg naatriumvalproaati kg kehakaalu kohta ööpäevas.

Optimaalne ööpäevane säilitusannus võetakse tavaliselt 1...2 annusena toidukordade ajal.

Lapsed kehakaaluga alla 20 kg

Selles patsientide rühmas tuleb kasutada muud valproaadi ravimvormi, sest annust tuleb tiitrida.

Järgmiselt on toodud soovitatavad naatriumvalproaadi keskmised ööpäevased annused (tabel on mõeldud suuniseena):

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

Kombineeritud ravi

Kui Valproate sodium Sandoz 500 mg toimeainet prolungeeritult vabastavaid tablette lisatakse juba võetavatele ravimitele või asendatakse varasemad ravimid, tuleb kaaluda vajadust annust vähendada või varasemat ravimit (eelkõige fenobarbitooni puhul) muuta, et ennetada võimalikke kõrvaltoimeid (vt lõik 4.5). Kui varasem ravim jäetakse ära, tuleb seda teha järk-järgult.

Teiste antiepileptikumide (fenobarbitoon, fenütoin, primidoon ja karbamasepiini) ensüüme aktiveeriv toime on pöörduv, mistõttu tuleb valproehappe sisaldust seerumis määrata ligikaudu 4...6 nädala möödudes eelpool nimetatud antiepileptikumi viimasest annusest ning vajadusel päevaannust vähendada.

Bipolaarse meeleoluhäire korral esinevad mania episoodid

Täiskasvanud

Ööpäevane annus peab olema määratud ja kontrollitud individuaalselt raviarsti poolt. Soovitav ööpäevane algannus on 750 mg. Lisaks, kliinilistes uuringutes kasutatud algannus 20 mg valproaati/kg näitas samuti piisavat ohutusprofiili. Toimeainet prolongeeritult vabastavaid ravimvorme võib anda üks või kaks korda ööpäevas. Annust tuleb suurendada nii kiiresti kui võimalik väikseima terapeutilise annuseni, mis tagab soovitud kliinilise ravitoime. Ööpäevane annus tuleb kohandada kliinilise ravivastusega, et saavutada väikseim toimiv annus individuaalsele patsiendile. Keskmine ööpäevane annus jääb tavaliselt vahemikku 1000 ja 2000 mg valproaati. Patsiente, kes saavad ööpäevaseid annuseid, mis ületavad 45 mg/kg/päevas, tuleb hoolikalt jälgida. Bipolaarse meeleoluhäire korral esineva mania episoodi ravi peab olema individuaalselt kohandatud kasutades väikseimat toimivat annust.

Lapsed ja noorukid

Valproate sodium Sandoz'e ohutust ja efektiivsust ei ole hinnatud bipolaarse meeleoluhäire puhul esineva mania episoodide ravis alla 18-aastastel patsientidel.

Patsientide erigrupid

Eakad

Valproaadi farmakokineetika võib eakatel patsientidel olla muutunud. Annus tuleb määrata toimest lähtuvalt (vt lõik 5.2).

Neerukahjustusega patsiendid

Neerukahjustusega patsientidel võib olla vaja annust vähendada, sest vaba valproehappe sisaldus seerumis võib tõusta (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Annust mg/kg kohta ei ole vaja alati täpselt välja arvutada. Mõnedel patsientidel, kes saavad väiksemaid annuseid, võib päevaannuse manustada ka ühe korraga, kui patsient talub ravimit hästi.

Manustamisviis

Tabletid - või poolitatud tabletid (vajadusel) - tuleb sisse võtta klaasi puhta veega (gaseeritud joogid ei sobi) ning neelata tervelt alla. Kui ravi alguses või hiljem tekivad seedeelundite ärritusnähud, tuleb tablette võtta koos toiduga või peale sööki.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus naatriumvalproaadi, valproehappe või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.
- Maksa- ja/või pankrease funktsiooni häire.
- Raske maksafunktsiooni häire esinemine patsiendil või tema perekonnas, eriti ravimite tagajärjel.
- Hepaatiline porfüüria.
- Hemorraagiline diatees.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hematoloogia

Enne ravi algust ning enne kirurgilisi või hambaravi protseduure/operatsioone ning spontaansete hematoomide või verejooksude korral on soovitatav kontrollida verepilti, sh trombotsüütide arvu, veritsusaaega ja hüübimisnäitajaid (vt lõik 4.8).

Luuüdi kahjustus

Varasema luuüdi kahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida.

Maksafunktsiooni häire

Teatatud on harvadest raske maksakahjustuse juhtudest, mis on tekkinud naatriumvalproaadi võtmise järel. Mõnedel juhtudel on need lõppenud surmaga.

Suurim maksakahjustuse oht on imikutel ja alla kolme-aastastel lastel, kes põevad rasket epilepsiat, eelkõige epilepsiat kombinatsioonis aju väärengute, vaimse mahajäämuse, pärilike degeneratiivsete haiguste ja /või teadaolevate ainevahetushäiretega (nagu näiteks karnitiini puudus, uurea tsükli ensüümide puudus) ja/või anamneesis maksafunktsiooni häirega. Risk on suurim esimesel kuuel ravikuul. Üle kolme-aastastel risk väheneb vanuse tõustes. Hepatotoksilisuse risk on suurem, kui kasutatakse kombineeritud ravi teiste antiepileptikumidega, seda eelkõige väga väikestel lastel. Hepatotoksilisuse ohu tõttu ei soovitata alla kolme-aastastel lastel samaaegselt kasutada salitsülaate.

Alla kolme-aastastel lastel soovitatakse Valproate sodium Sandoz määrata monoterapiana. Neil juhtudel tuleb aga enne ravi algust kaaluda oodatava kasu ja võimaliku maksa- ning pankrease kahjustuse suhet.

Valproate sodium Sandoz't ei tohi tavaolukorras kasutada alla 3-aasta vanustel lastel esimese rea preparaadina. Valproate sodium Sandoz't tuleb väikelastel kasutada ettevaatusega ning ainult juhul kui saadav kasu ületab võimalikud riskid. Võimalusel tuleb eelistada monoterapiat kasutamist.

Kliinilised sümptomid

Varases diagnoosis on esmatähtsad kliinilised sümptomid. Eelkõige tuleb tähelepanu pöörata haigusseisunditele, mis võivad eelneda ikterusele:

- mittespetsiifilised sümptomid, nagu astenia, anoreksia, apaatia, somnolentsus, millega mõnikord kaasneb korduv oksendamine ja kõhuvalu;
- krampihoogude taasteke või ägenemine;
- veritsusaja pikenemine.

Peale selle on soovitatav patsienti või lapsevanemaid nendest sümptomitest hoiatada ja juhendada, et nende tekkimisest tuleb viivitamatult teavitada raviarsti.

Maksafunktsiooni jälgimine hepatotoksilisuse suhtes

Maksafunktsiooni tuleb jälgida enne ravi algust ja perioodiliselt esimesel kuuel ravikuul. Eelkõige tuleb tähelepanu pöörata ebatavaliselt pikale tromboplastiini ajale, mis viitab valgusünteesi häirele. Oluliselt muutunud maksafunktsiooni näitajate (transaminaasid ja/või bilirubiin ja/või fibrinogeeni koagulatsioonifaktorid) korral tuleb ravi katkestada. Ettevaatusabinõuna tuleb samuti ära jätta salitsülaadid (kui neid kasutatakse), sest valproehappest tingitud hepatotoksilisus võib väga meenutada Reye sündroomi.

Nagu enamike antiepileptikumide puhul ei pruugi mööduv transaminaaside isoleeritud tõus ravi alguses kliinilisi sümptomeid tekitada.

Sellisel juhul on soovitatav teha lisauuringuid (sh PTT määramine); kaaluda võib annuse muutmist ja vajadusel korrata uuringuid.

Pankreatiit

Harva on teatatud raskest pankreatiidist, mis võib lõppeda surmaga. See oht on eelkõige väikestel lastel. Oht väheneb vanuse kasvades. Riskitegurid võivad olla rasked krampihood, neuroloogilised kõrvalreaktsioonid kombineerituna teiste antiepileptikumidega. Maksapuudulikkuse ja pankreatiidi kombinatsioon suurendab surma riski.

Valproehappe ravi ajal tekkinud ägedat kõhuvalu tuleb seetõttu viivitamatult uurida ning pankreatiidi korral naatriumvalproaat ära jätta.

Ravi viivitamatut katkestamist tuleb samuti kaaluda, kui ilmneb mõni alltoodud sümptomitest: seletamatu üldseisundi halvenemine, maksa- ja/ või pankrease kahjustuse kliinilised nähud, hüübimishäired, ALAT või ASAT analüüside 2- kuni 3-kordne tõus kliiniliste nähtudeta (arvestada võimalikku maksaensüümide aktivatsiooni, tingituna kaasuvatest ravimitest); ALAT või ASAT analüüside mõõdukas (1- kuni 1,5-kordne) tõus koos ägeda infektsiooniga, millega kaasneb palavik; hüübimisnäitajate oluline halvenemine, annusega seotud kõrvaltoimete teke.

Neuroloogiliste sümptomitega hüperammoneemia

Kui kahtlustatakse ensüümihäiret uurea tsüklis, tuleks enne ravi algust teha ainevahetusuuringuid, pidades silmas valproehappest tingitud hüperammoneemia riski.

Valproehapet tarvitavaid patsiente, kellel tekib hüperammoneemia tuleb samuti hinnata uurea tsükli häirete suhtes.

Kui valproehappe võtmine tuleb toksilisuse nähtude (süvenev apaatia, somnolentsus, oksendamine, hüpoteensioon, krampihhoogude sagenemine) tõttu lõpetada järsku, tuleb ravi ära jättes manustada piisavas annuses muud antiepileptikumi.

Diabeetikud

Naatriumvalproaadi kasutamine võib anda valepositiivseid reaktsioone, kui uriinis määratakse ketokehasid standardisel nitroprussiidmeetodil.

Kilpnäärme hormoon

Sõltuvalt valproaadi plasma kontsentratsioonist võib kilpnäärme hormoon asendada plasma proteiini ja suurendada nende metabolismi, mis võib viia valedele hüpotüreoidismi diagnoosi järeldusteni.

Koostoime karbapeneemidega

Valproehapet/naatriumvalproaati ei soovitata koos karbapeneemidega kasutada (vt lõik 4.5).

Neerukahjustus

Eriline ettevaatus on vajalik neerupuudulikkuse ja hüpoproteineemiaga patsientide puhul. Neerukahjustusega patsientidel võib olla vaja annust vähendada, sest vaba valproehappe sisaldus plasmas võib suureneda (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kehakaalu suurenemine

Patsiente tuleb teavitada, et ravi alguses võib kehakaal suureneda ning selle vähendamiseks tuleb võtta kasutusele vastavad abimeetmed (vt lõik 4.8). Et see on polütsüstilise munasarja sündroomi riskitegur, tuleb kehakaalu suurenemist hoolikalt jälgida.

Krampihhoogude esilekutsumine

Naatriumvalproaat ei soodusta toonilis-klooniliste või kompleksete hoogude teket, mis on oluline absansidega patsientidele.

Ravim võib soodustada astaatilis-müoklooniliste hoogude teket, kuigi see on harv.

Immuunsüsteemi reaktsioonid

Kuigi harva, võib valproehape vallandada süsteemse erütematoosse luupuse ja põhjustada selle ägenemist. Seetõttu tuleb süsteemse erütematoosse luupusega patsientidel kaaluda naatriumvalproaat tablettide võtmisest saadavat kasu võimalike riskide suhtes.

Lamotrigiini ja valproehappe kombinatsioon suurendab (raskete) nahareaktsioonide riski, seda eelkõige lastel.

Suitsidaalsete mõtete ja käitumise risk

Suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist on esinenud erinevatel näidustustel antiepileptikume saavatel patsientidel. Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute meta-analüüs näitas, et antiepileptikume kasutavate patsientide hulgas on suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise

risk suurenenud. Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise tekkemehhanism naatriumvalproaati saavatel patsientidel ei ole teada, kuid olemasolevate andmete põhjal ei saa seda riski ka välistada. Seega peaks patsiente suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise osas jälgima ja vajadusel rakendama vastavat ravi. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada, et suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise tekke korral peavad nad pöörduma arsti poole.

Iga Valproate sodium Sandoz 500 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett sisaldab 2,045 mmol (47 mg) naatriumi. Seda tuleb arvestada, kui patsient on piiratud naatriumisaldusega dieedil.

Märkus:

Valproate sodium Sandoz tableti jäljed on sedastatavad väljaheites.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Valproehappe toime teistele ravimitele

Neuroleptikumid, MAO inhibiitorid, antidepressandid ja bensodiasepiinid

Valproehape võib tugevdada teiste psühhotroopsete ravimite toimeid; siia alla kuuluvad neuroleptikumid, MAO inhibiitorid, antidepressandid ja bensodiasepiinid. Seetõttu on soovitatav kliiniline jälgimine. Vajadusel tuleb nende ravimite annuseid kohandada.

Tervetel uuritavatel asendas valproaat diasepaami selle seondumiskohalt plasma albumiinile ja pärssis diasepaami metabolismi. Kombineeritud ravi puhul võib seondumata diasepaami hulk suureneeda ning vaba diasepaami fraktsiooni plasmakliirens ja jaotusruumala väheneda (25%; 20%). Poolväärtusaeg siiski ei muutu.

Tervetel isikutele vähenes valproaadi ja lorasepaami samaaegse ravi korral lorasepaami plasmakliirens kuni 40%.

Kui lastele manustatakse samaaegselt klonasepaami ja valproehapet, võib fenütoiini sisaldus seerumis suureneeda.

Fenobarbitaal

Valproehape suurendab fenobarbitaali sisaldust plasmas (maksa ainevahetuse pärssimise tõttu). Selle tagajärjel võib, eelkõige lastel, tekkida sedatsioon. Seetõttu on esimesel 15 kombineeritud ravi päeval vajalik kliiniline jälgimine ja sedatsiooni tekkides tuleb fenobarbitaali annust kohe vähendada. Vajadusel tuleb määrata fenobarbitaali sisaldust plasmas.

Primidoon

Valproehape suurendab primidooni plasmakontsentratsiooni, millega kaasneb kõrvaltoimete (nt sedatsiooni) sagenemine/tugevnemine. Need mööduvad pikaajalise ravi käigus. Eelkõige kombineeritud ravi alguses on soovitatav kliiniline jälgimine. Annust tuleb vajadusel kohandada.

Fenütoiin

Valproehape vähendab fenütoiini üldkontsentratsiooni plasmas. Peale selle suurendab valproehape fenütoiini vaba vormi sisaldust, mis võib viia üleannustamissümptomite tekkeni (valproehape asendab fenütoiini selle seondumiskohtadelt plasmavalkudel ja aeglustab maksa katabolismi). Seetõttu on soovitatav kliiniline jälgimine. Kui fenütoiini sisaldus plasmas on välja selgitatud, tuleks uurida ka vaba vormi.

Karbamasepiin

Valproaadi ja karbamasepiini kombineeritud ravi korral on teatatud kliinilise toksilisuse tekkest. Valproehape võib tugevdada karbamasepiini toksilist toimet. Kliiniline jälgimine on soovitatav, seda eelkõige kombineeritud ravi alguses. Annust tuleb vajadusel kohandada.

Lamotrigiin

Valproehape võib lamotrigiini metabolismi piirata. Vajadusel tuleb annust kohandada (lamotrigiini annust vähendada).

Lamotrigiini ja valproehappe kombinatsioon suurendab (raskete) nahareaktsioonide riski, seda eelkõige lastel.

Felbamaat

Valproehape võib suurendada felbamaadi sisaldust seerumis ligikaudu 30-50%.

Zidovudiin

Valproehape võib suurendada zidovudiini sisaldust plasmas, mis viib toksilisusnähtude tekkele. Võib tekkida vajadus vähendada zidovudiini annust.

Kodeiin

Valproaat mõjutab kodeiini metabolismi ja proteiinide siduvust.

Teiste ravimite toime valproehappele

Ensüüme aktiveeriva toimega antiepileptikumid (sh fenütoiin, fenobarbitaal, karbamasepiin) vähendavad valproehappe sisaldust seerumis. Kombineeritud ravi korral tuleb annuseid kohandada vastavalt plasmakontsentratsioonidele.

Felbamaat suurendab vaba valproehappe seerumikontsentratsiooni annusega võrreldes lineaarselt 18%. Valproehappe annused tuleb üle kontrollida.

Meflokiin suurendab valproehappe metabolismi ja on krampe tekitava toimega. Selle tulemusel võib kombineeritud ravi korral tekkida epileptiline hoog.

Maksa ensümaatilist süsteemi pärssiva toimega ravimite (nt tsimetidiin, erütromütsiin või fluoksetiin) samaaegsel kasutusel võib valproehappe seerumisisaldus suurened. Samuti on teatatud juhtudest, kus samaaegsel tarvitamisel fluoksetiiniga valproehappe kontsentratsioon seerumis langes.

Rifamütsiin võib valproehappe kontsentratsiooni seerumis alandada.

Samaaegsel tarvitamisel karbapeneemidega, (nt meropeneem, panipeneem ja imipeneem) on täheldatud valproehappe sisalduse vähenemist seerumis 60...100% ligikaudu 2 päeva jooksul. Sisalduse vähenemise kiire alguse ja ulatuse tõttu ei peeta karbapeneemide manustamist valproehappega stabiliseeritud patsientidele sobivaks ning seetõttu tuleb seda vältida (vt lõik 4.4).

Antikoagulandid, trombolüütikumid

Vitamiin K antagonisti samaaegsel kasutamisel tuleb hoolikalt jälgida tromboplastiini aega (toime tugevneb). Valproehape võib samuti tugevdada atsetüülsalitsüülhappe toimet. Need koostoimed võivad suurendada hemorraagilist diateesi.

Kolestüramiin

Valproaadi imendumine võib väheneda.

Muud koostoimed

Valproehappel ei ole tavaliselt ensüüme aktiveerivat toimet. Naistel, kes kasutavad hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid, ei ole seetõttu oodata östro-progestogeensete ainete tõhususe langust.

Topiramaat

Topiramaadi ja valproehappe samaaegne manustamine on seotud hüperammoneemia tekkega koos entsefalopaatiaga või ilma patsientidel, kes on talunud mõlema preparaadi monoteraapiat. Nimetatud kõrvaltoime ei ole tingitud farmakokineetilisest koostoimest. Patsientidel, kellel on kirjeldatud hüpotermiat, peaks kontrollima ammoniaagi taset veres. Enamusel juhtudel sümptomid ja tunnused mõlema preparaadi kasutamise lõpetamisel taanduvad.

Valproaadi ja tugevalt valkudele seonduvate ainete (nt atsetüülsalitsüülhappe) samaaegsel kasutusel võib suurened valkudele seonduvata valproaadi sisaldus seerumis. Valu ja palaviku korral tuleks

vältida valproehapet sisaldavate ravimite ja atsetüülsalitsüülhappe samaaegset kasutamist, see kehtib eelkõige laste ja imikute kohta.

Varasemast anamneesist teada absansi-tüüpi hoogudega patsientidel tekkisid absansid, kui võeti samaaegselt valproehapet ja klonasepaami.

Alkohol

Valporaat võib tugevdada alkoholi toimet.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Antiepileptikumidega seotud üldised riskid

Fertiilses eas naised vajavad spetsialisti nõuannet ning juhul, kui naine plaanib rasestuda, tuleb antiepileptilise ravi vajadus üle vaadata. Epilepsiavastast ravi ei tohi järsku katkestada, sest see võib vallandada krambid, millel võivad olla tõsised tagajärjed nii emale kui ka sündimata lootele.

Mõned epilepsiaravimid võivad põhjustada folaadi puudust. Soovitatav on võtta folaadi preparaate (5 mg foolhapet päevas). Raseduse ajal on vajalikud prenataalsed diagnostilised uuringud (ultraheliuuring ja alfafetoproteiini määramine), et lootekahjustusi võimalikult vara avastada.

Valproaadiga seotud riskid

Vaatlusandmed inimeste kohta on näidanud, et valproehape võib olla kahjulik sündimata lootele, eriti raseduse esimesel kolmandikul. Valproehappe monoterapiat korraldades on kõrvaltoimete risk 2...3 korda suurem kui ravi mittesaavatel, epilepsiat mittepõdevatel rasedatel. Seda arvestades seostatakse inimestel valproehapet eelkõige *spina bifida* (arvutuslik risk 1..2%) ja teiste väärarendite tekkega, sh hüpospaadia, kraniofatsiaalsed kõrvalkaldeid ja südame ning jalgade-käte väärarengud. Sündimata lootele kahjulike toimete tekke võimalus tundub olevat suurem juhtudel, kui patsient saab ravi kombineerituna teiste epilepsiavastaste ravimitega.

Kui valproehapet kasutada kuni raseduse lõpuni, võib vastsündinul tekkida ärajätunähte.

Võimaluse korral tuleks raseduse ajal eelistada monoterapiat. Kasutada tuleb valproehappe väikseimat tõhusat annust, jaotatuna mitmeks, ja võimalusel pika toimeajaga ravimvormi, et vältida suuri kontsentratsioone seerumis. Kaasasündinud arenguhäired tunduvad olevat seotud kõrgema ööpäevase kogumise ja suurte üksikannustega. On andmeid, et plasma suur maksimaalne kontsentratsioon ja suured üksikannused võivad põhjustada neuraalsete defekte. Jälgida tuleb plasmakontsentratsioone, sest isegi sama annustamise juures võib ravimi plasmakontsentratsioon raseduse ajal märkimisväärselt kõikuda. Väärarengud on olnud sagedasemad, kui plasmasisaldus on olnud üle 70 mikrogrammi/ml ja annused suuremad kui 1000 mg ööpäevas.

Väga harva on raseduse ajal valproehapet võtnud emade vastsündinutel täheldatud hemoraagilise sündroomi teket, mida on seostatud hüpfibrinogeemiaga. Teatatud on ka afibrinogeemiast, mis võib lõppeda surmaga. Mõlemad on tõenäoliselt seotud koagulatsioonifaktorite vähenemisega. Sündroomi tuleb eristada K-vitamiiniga seotud faktorite vähenemisest, mis on tingitud fenobarbitoonist ja teistest ensüüme aktiveerivatest ravimitega.

Seetõttu tuleb vastsündinutel jälgida trombotsüütide arvu, fibrinogeeni sisaldust plasmas, hüübivusnäitajaid ja hüübivusfaktorite sisaldust.

Bipolaarse meeleoluhäire korral esineva mania episoodi ravi

Seda ravimit ei tohi kasutada raseduse ajal ning fertiilses eas naistel väljaarvatud juhul kui see on hädavajalik (nt olukordades, kus teised ravimid on ebaefektiivsed või ei ole talutavad). Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Valproehape imendub väikestes kogustes rinnapiima. Rinnapiimatoidust saadavat kasu tuleb kaaluda, arvestades (väikest) kõrvaltoimete ohtu imikule. Valproehapet saanud emad võivad last rinnaga toita, kui on tagatud jälgimine kõrvaltoimete (nt unisus, imemisraskused, oksendamine, petehhiad) tekke suhtes.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Valproate sodium Sandoz 500 mg omab tugevat toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Arvestades kõrvaltoimete profiili (vertiigo, väsimus ja somnolentsus), võib oodata negatiivset mõju. Seda tuleb arvestada auto juhtimisel ja masinate käsitlemisel.

Ka epilepsia ise on põhjus olla ettevaatlik nende tegevuste korral, eriti kui puudub pikk krambivaba periood.

Kombineeritud ravi, sh bensodiasepiinide kasutamine, võib seda toimet tugevdada (vt lõik 4.5).

4.8 Kõrvaltoimed

Sageli ilmnevad ravi alguses seedetrakti häired (iiveldus, gastralgia, kõhulahtisus), kuid mõni päev pärast ravi lõpetamist need tavaliselt taanduvad. Neid kõrvaltoimeid saab vähendada Valproate sodium Sandoz'e võtmisega koos toiduga või pärast sööki.

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud esinemissageduse alusel. Sageduste jaotus on järgmine:

Väga sage ($\geq 1/10$)

Sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)

Aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$)

Harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$)

Väga harv ($< 1/10\,000$), sh üksikjuhud

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage

Kerge, täielikult pöörduv müelosupressioon, trombotsütopeenia.

Aeg-ajalt

Verejooks.

Harv

Fibrinogeeni vähenemine; enamasti ei ole kaasnenud kliinilisi sümptome ja patsient on võtnud suuri annuseid (naatriumvalporeaadil on pärssiv toime trombotsüütide agregatsiooni sekundaarsele faasile).

Väga harv

Aeg-ajalt avaldub müelosupressioon raskete vormidena, progresseerudes agranulotsütoosiks, aneemiaks ja pantsütopeeniaks (lümfopeenia, trombotsütopeenia, leukopeenia). Lümfotsütoos.

VIII/Von Willebrandi faktori puudusest tingitud trombotsüütide agregatsioonihäire ja/või trombotsütopaatia tagajärjel tekkinud veritsusaja pikenemine (vt lõik 4.4).

Hüponatreemia.

Immuunsüsteemi häired

Harv

Süsteemne erütematoosne luupus.

Väga harv

Ülitundlikkus.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage

Isoleeritud hüperammoneemia, st sümptomiteta maksafunktsiooni häire. Ravi ei ole vaja katkestada. Mitte-isoleeritud hüperammoneemia kohta vt lõik 4.4.

Harv

Fanconi sündroom (toimemehhanism ei ole veel lõplikult selge), testosterooni taseme tõus.

Närvisüsteemi häired

Sage

Kätevärin, paresteesiad, peavalu.

Teiste antiepileptikumidega kombineeritud ravi ajal on täheldatud väsimust, somnolentsust, apaatiat ja ataksiat.

Aeg-ajalt

Hüperaktiivsus, ärrituvus. Naatriumvalproaat-ravi ajal on kirjeldatud segasuse tekkest ning stuupori või letargia juhtudest, mis on progresseerunud ajutise koomani (entsefalopaatia). Need olid üksikud isoleeritud juhud või ravi ajal tekkinud krampidega juhud. Mainitud sümptomid kadusid ravi lõppedes või annuse vähendamisel. Enamusest juhtudest on teatatud kombineeritud ravi korral (eelkõige fenobarbitaaliga) või annust järsku tõstes.

Valdavalt kõrgemate annuste juures või kombineerituna teiste antiepileptikumidega teatati veel neuroloogiliste sümptomitega kroonilise entsefalopaatia juhtudest, mille patogeneesi ei ole samuti piisavalt selgeks tehtud.

Harv

Nüstagm ja vertiigo.

Teatatud on ka hüperammoneemiast koos neuroloogiliste sümptomitega. Neil juhtudel tuleb kaaluda lisauuringute vajadust.

Väga harv

Õine enurees, hallutsinatsioonid.

Pöörduv dementsus seoses pöörduva ajuatroofiaga.

Üksikud pöörduvad parkinsonismi juhud.

Agressioon.

Esinemissagedus teadmata

Sedatsioon, ekstrapüramidaalsed häired.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Harv

Kuulmiskadu (pöörduv ja pöördumatu, põhjuslik seos ei ole veel selge).

Väga harv

Tinnitus.

Seedetrakti häired

Aeg-ajalt

Iiveldus, oksendamine, hüpersalivatsioon ja seedetrakti häired (ajutised, ilmnevad ravi alguses).

Harv

Pankreatiit (mõnikord on lõppenud surmaga).

Maksa ja sapiteede häired

Aeg-ajalt

Maksafunktsiooni häired, millega mõnikord on kaasnenud hüperammoneemia ja somnolentsus.

Eelkõige lastel võib see olla väga tõsine ja lõppeda surmaga. See võib tekkida esimesel kuuel ravikuul.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage

Ajutine juuste väljalangemine, juuste hõrenemine.

Harv

Nahareaktsioonid, nagu näiteks eksantematoosne lööve; naha vaskuliit, multiformne erüteem.

Väga harv

Toksiline epidermaalne nekrolüüs (Lyelli sündroom), Stevens-Johnsoni sündroom, juukse struktuuri muutused.

Esinemissagedus teadmata

Angioödeem, ravimlööve eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS sündroom).

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage

Menstruatsioonitsükli häired.

Harv

Amenorröa, polütsüstilised munasarjad.

Väga harv

Günekomastia.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Sage

Kehakaalu tõus (vt lõik 4.4) või langus, söögiisu suurenemine või -vähenemine.

Aeg-ajalt

Kergekujulised perifeersed tursed.

Harv

Stomatiit, porfüüria.

Väga harv

Hüpotermia, mis peale ravi lõpetamist taandub.

Pikaajalisel naatriumvalproaadi ravil olevatel patsientidel on teatatud luu mineraalse tiheduse vähenemisest, osteopeeniast, osteoporoosist ja luumurdudest. Mehhanismi, millega naatriumvalproaat mõjutab luu metabolismi, ei ole välja selgitatud.

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

Sümptomid

Ägeda, ulatusliku (st 10...20 korda üle maksimaalse terapeutilise plasmakontsentratsiooni) üleannustamise kliinilised sümptomid avalduvad tavaliselt koomana, millega kaasneb lihastoonuse langus, hüporefleksia, mioos, segasus, sedatsioon, südame-veresoonkonna ja hingamisfunktsiooni häired, metaboolne atsidoos, hüpernatreemia ja ajuturse.

Need sümptomid võivad aga varieeruda. Väga suurte plasmakontsentratsioonide puhul on teatatud insultide tekkest. Mõnel juhtul on suur üleannustamine lõppenud surmaga.

Nii lastel kui ka täiskasvanutel on suured plasmakontsentratsioonid põhjustanud neuroloogilisi häireid, nagu kalduvus krampide tekkeks ja käitumuslikud muutused.

Ravi

Mürgistuse puhul tuleb rakendada üldtoetavat ravi ning tagada piisav diurees. Et üleannustamise puhul imendumine üldjuhul aeglustub, võib maoloputus anda kasu ka juhul, kui ravimi võtmisest on möödunud pikem aeg (6...12 tundi). Tähelepanu tuleb pöörata aspiratsiooni ennetamisele. Mõnel juhul võib olla vajalik intubatsioon või bronhilavaaž.

Rasketel juhtudel võib teha hemodialüüsi või hemoperfusiooni.

Mõnel juhtul on osutunud edukaks naloksooni kasutus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: epilepsiavastased ained, rasvhappe derivaadid

ATC-kood: N03AG01

Valproehappel ja selle soolal, naatriumvalproaadil, on krambivastane toime.

Toimemehhanism ei ole veel lõplikult selge.

Loomkatsetele tuginedes võib suure tõenäosusega arvata, et osa toimest on selgitatav ajus ja väikeajus neurotransmitteri gamma-aminovõihappe (GABA) sisalduse tõusuga ainevahetuse pärssimise tulemusel. Võimalik on GABA retseptori mõjutamine.

Ravitoime ilmneb mõne päeva, kuid mitte kauem kui ühe nädala möödudes ravi algusest.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Valproehape imendub peensoolest hästi. Suukaudsel manustamisel on biosaadavus ligi 100%.

Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 12 tundi (vahemik 3...24 tundi) pärast suu kaudu manustamist. Suukaudse manustamise järel saavutatakse püsikontsentratsioon plasmas 3...4 päevaga. Plasma poolväärtusaeg on täiskasvanutel 10...15 tundi. Laste puhul on see märkimisväärselt lühem: 6...10 tundi. Vastsündinutel, imikutel ja kuni 18 kuu vanustel lastel on plasma poolväärtusajad vahemikus 10 kuni 67 tundi. Pikimad poolväärtusajad on kindlaks tehtud vahetult pärast sündi. Üle kahe kuu vanustel lastel vastavad poolväärtusajad täiskasvanute näitajatele.

Üleannustamise korral on teatatud poolväärtusaja pikenemisest kuni 30 tunnini.

Kolmandal rasedustrimestril jaotusruumala suureneb ning vastavalt kiireneb ka maksa- ja neeruklirens, mistõttu võib püsiva annuse juures seerumisisaldus väheneda.

Arvestada tuleb ka sellega, et plasmavalkudele seonduvus võib raseduse ajal muutuda ning vaba (terapeutiliselt aktiivse) valproehappe fraktsioon suurened.

Jaotumine

Seonduvus seerumi valkudega on 80...95%. Kui plasmakontsentratsioon ületab 100 mg/l, suureneb vaba fraktsiooni osakaal. Annustega kaasnevates plasmakontsentratsioonides on eri patsientidel suured erinevused. Samal isikul võivad need näitajad 24 tunni jooksul samuti suures ulatuses kõikuda.

Ravim jaotub ainult veres, imendudes kiiresti ekstratsellulaarselt.

Valproehappe kontsentratsioon tserebrospinaalses vedelikus on praktiliselt sama, mis vaba valproehappe sisaldus plasmas.

Valproehape läbib platsenta. Väga väike kogus eritub rinnapiima (1...10% üldkontsentratsioonist).

Biotransformatsioon

Valproehappe ainevahetus toimub ulatuslikult maksas beeta-oksüdatsiooni (üle 40% annusest) ja glükuronidatsiooni (kuni 50% annusest) teel.

Valproehape pärssib UDP-glükuronüültransferaasi ja tsütokroom P450 ensümaatilist süsteemi (eelkõige isoensüümi CYP2C9).

Puuduvad viited, et valproehape aktiveeriks maksaensüüme.

Eritumine

Glükuronidatsiooni ja beeta-transformatsiooni teel konversiooni järgselt eritatakse biotransformatsiooni produktid peamiselt uriiniga.

Patsientide erirühmad

Eakad: suurenenud jaotusruumala ja valkudele seondumise vähenemise tõttu võib eakatel patsientidel valproehappe farmakokineetika olla muutunud, millest on tingitud ravimi vaba fraktsiooni osakaalu suurenemine.

Neerupuudulikkusega patsiendid: valkudele seondumise vähenemise tõttu võib neerupuudulikkusega patsientidel valproehappe farmakokineetika olla muutunud, millest on tingitud ravimi vaba fraktsiooni osakaalu suurenemine.

Maksafunktsioonihäirega patsiendid: tsirroosiga ja ägedast hepatiidist tervenevatel patsientidel olid eliminatsiooni poolväärtusajad oluliselt pikemad kui kontrollrühmas, mis viitas kliirensi mõjutamisele maksafunktsiooni häire korral.

Valproate sodium Sandoz 500 mg eriomadused

Naatriumvalproaadi gastroresistentsete vormidega võrreldes on toimeainet prolongeeritult vabastava Valproate sodium Sandoz 500 mg omadused samasuguste annuste juures järgmised:

- puudub manustamisjärgne viivitusaeg;
- imendumine pikeneb;
- võrreldav biosaadavus;
- üldine ja vaba maksimaalne plasmakontsentratsioon on väiksem (C_{max} ligikaudu 25 % väiksem, kuid suhteliselt püsiv platoofaas 4 kuni 14 tundi pärast manustamist). Sellise platoofaasi juures on valproehappe kontsentratsioonid ühtlasemad ja 24 tunni jaotumine samuti ühtlasem;
- annuste ja plasmakontsentratsioonide vaheline korrelatsioon on lineaarsem (üldine ja vaba fraktsioon).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Valproehappe teratogeensus on tõestatud loomuringutes.

Puuduvad olulised prekliinilised andmed, mida ei oleks käesoleva ravimi omaduste kokkuvõtte muudes lõikudes juba käsitletud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

Kolloidne veevaba ränidioksiid
Kolloidne hüdreeritud ränidioksiid
Etüülselluloos
Hüpromelloos
Sahhariinnaatrium (E 954)

Tableti kate:

Hüpromelloos
Makrogool 6000
Metakrülaadi-etüülakrülaadi kopolümeeri (1:1) 30% dispersioon
Talk
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on pakendatud alumiinium/alumiinium blisterribadesse, mis asuvad karbis.

Pakendi suurused:

20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

517306

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 16.06.2006

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 20.12.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2014