

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Absenor 300 mg ilgstošās darbības tabletes
Absenor 500 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena tablete satur 300 mg vai 500 mg nātrija valproāta (*Natrii valproas*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tabletes.

300 mg tablete: Balta vai gandrīz balta, apaļa, izliekta, apvalkotā ilgstošās darbības tablete, diametrs 12,7 mm.

500 mg tablete: Balta vai gandrīz balta, kapsulas formas, apvalkotā ilgstošās darbības tablete, izmērs 9,8 x 20,7 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Generalizētas epilepsijas primārā forma

- tipiski un atipiski absansi (*petit mal*)
- miokloniskas lēkmes
- toniski-kloniskas lēkmes (*grand mal*)
- jauktas toniski-klonisku lēkmju un absansu formas
- atoniskas lēkmes

Var lietot arī epilepsijas gadījumā, kad nav adekvātas atbildes reakcijas uz citiem pretepilepsijas līdzekļiem, kā:

Parciāla epilepsija

- ar atsevišķiem (fokāliem) un kompleksiem (psihomotoriskiem) simptomiem
- ģeneralizētas epilepsijas sekundārās formas, īpaši akinētiski un atoniski krampji

Generalizētas epilepsijas primārās formas gadījumā bieži iespējama monoterapija. Parciālas epilepsijas gadījumā, kā arī ģeneralizētas epilepsijas sekundārās formas un primāras ģeneralizētas un parciālas epilepsijas jauktas formas gadījumā biežāk tiek uzsākta kombinētā terapija.

Māniju ārstēšanai bipolāro afektīvo traucējumu gadījumā

Mānijas epizodes ārstēšana bipolāru traucējumu gadījumā, kad litija preparāti ir kontraindicēti vai pacients tos nepanes. Attiecībā uz pacientiem, kuriem novērota atbildreakcija pret nātrija valproāta lietošanu akūtas mānijas ārstēšanai, jāapsver ārstēšanas turpināšana pēc mānijas epizodes.

4.2 Devas un lietošanas veids

Šīs ilgtermiņa terapijas efektīvā deva un ilgums jānosaka individuāli; terapijas mērķis ir atbrīvošanās no lēkmēm ar minimālo efektīvo devu, īpaši grūtniecības laikā. Devas pielāgošanas laikā ieteicams pacientu novērot. Kaut arī starp diennakts devu, plazmas līmeni un terapeitisko efektu būtiska korelācija nav pierādīta, vēlams sasniegt nātrija valproāta plazmas koncentrāciju no 40 līdz 100 mikrogrami/ml (300-700 mikromoli/l). Tomēr arī zemāks vai augstāks plazmas līmenis var nodrošināt labvēlīgu rezultātu, īpaši bērniem.

Ja deva sasniedz vai pārsniedz 35 mg nātrija valproāta uz ķermeņa masas kilogramu dienā, ieteicams kontrolēt zāļu līmeni plazmā.

Dažos gadījumos pilna atbildes reakcija uz ārstēšanu tiek sasniegta pēc 4-6 nedēļām. Tāpēc paaugstināt diennakts devu virs vidējiem rādītājiem nevajadzētu pārāk ātri.

Nevajadzētu pārsniegt maksimālo nātrija valproāta diennakts devu - 60 mg/kg diennaktī.

Mainot iepriekš lietotu zāļu formu (ātras darbības) uz Absenor ilgstošās darbības tabletēm, jānodrošina, lai būtu adekvāta koncentrācija serumā.

Parasti lieto šādas devas:

Monoterapija

Sākuma deva:

Pieaugušie, pusaudži un bērni

Sākumā 10 – 15 mg nātrija valproāta uz ķermeņa masas kilogramu dienā divās vai vairākās devās ēšanas laikā; devu ik pēc nedēļas paaugstina par 5-10 mg nātrija valproāta uz ķermeņa masas kilogramu dienā, kamēr tiek sasniegts vēlamais terapeitiskais efekts.

Balstdeva:

Lieto vidēji 20-30 mg nātrija valproāta uz ķermeņa masas kilogramu dienā.

Pieaugušiem un pusaudžiem: 9-35 mg nātrija valproāta uz ķermeņa masas kilogramu dienā.

Bērniem: 15-40 mg nātrija valproāta uz ķermeņa masas kilogramu dienā.

Optimālā diennakts balstdeva parasti tiek lietota vienā reizē vai dalīta divās devās un lietota ēšanas laikā.

Bērni ar ķermeņa masu līdz 20 kg

Šai pacientu grupai jālieto alternatīva valproāta zāļu forma, jo nepieciešama devas titrēšana.

Gados veci cilvēki

Valproāta farmakokinētika gados veciem cilvēkiem var būt izmainīta. Devu nosaka lēkmju kontrole (Skatīt apakšpunktu 5.2).

Ieteicamas šādas vidējās nātrija valproāta diennakts devas (rādītāji tabulā ir orientējoši):

| Vecums | Ķermeņa masa (kg) | Vidējā deva (mg/dienā) |
|----------------------------------|-------------------|------------------------|
| 7-11 gadi | ~ 20- 40 | 600 – 1200 |
| 12 – 17 gadi | ~ 40 – 60 | 1000 – 1500 |
| Pieaugušie un gados veci cilvēki | ≥ 60 | 1200 -2100 |

Lietošana nieru bojājuma gadījumā

Pacienti ar nieru bojājumu var būt nepieciešama devas mazināšana, jo serumā var paaugstināties brīvās valproiskābes līmenis (skatīt apakšpunktus 4.4 un 5.2).

Precīza devas kalkulācija mg/kg ķermeņa masas nav obligāta. Ja ir laba zāļu panesība, daži pacienti, kam nepieciešamas zemākas devas, diennakts devu var lietot vienā reizē.

Kombinēta terapija

Ja Absenor ilgstošās darbības tabletes tiek lietotas kombinācijā ar citām zālēm vai iepriekš lietotu zāļu aizvietošanai, jāapsver, vai nav nepieciešams samazināt iepriekš lietoto zāļu devu (īpaši fenobarbitāla), lai izvairītos no nevēlamām blakusparādībām (skatīt apakšpunktu 4.5). Ja jāpārtrauc iepriekš lietoto zāļu lietošana, tas jādara pakāpeniski.

Tā kā citu pretepilepsijas līdzekļu, kā fenobarbitāls, fenitoīns, primidons un karbamazepīns, enzīmus inducējošā iedarbība ir atgriezeniska, valproiskābes līmenis serumā jāmēra apmēram 4-6 nedēļas pēc pēdējās šāda pretepilepsijas līdzekļa lietošanas, un, ja nepieciešams, pakāpeniski jāsamazina diennakts deva.

Mānijas epizodes bipolāru traucējumu gadījumā

Pieaugušajiem:

Dienas deva katrā konkrētajā gadījumā jānosaka un jākontrolē ārstējošajam ārstam. Ieteicamā sākumdeva ir 750 mg dienā. Turklāt klīnisko pētījumu laikā ir pierādīts, ka arī 20 mg/kg ķermeņa masas lielai nātrija valproāta sākumdevai ir raksturīgas pieņemamas drošības īpašības. Ilgstošās darbības zāļu formas var lietot vienreiz vai divreiz dienā. Lai sasniegtu vismazāko terapeitisko devu, kas nodrošina vēlamu klīnisko efektu, deva jāpalielina pēc iespējas straujāk. Lai katram konkrētajam pacientam noteiktu vismazāko efektīvo devu, dienas deva jāpielāgo atbilstoši klīniskajai atbildreakcijai.

Vidējais nātrija valproāta dienas devas lielums parasti ir robežās no 1000 līdz 2000 mg. Pacienti, kas saņem par 45 mg/kg ķermeņa masas lielākas dienas devas, rūpīgi jāuzrauga. Turpmākā mānijas epizožu ārstēšana bipolāru traucējumu gadījumā jāpielāgo individuāli, lietojot vismazāko efektīvo devu.

Bērniem un pusaudžiem:

Absenor lietošanas drošība un efektivitāte, ārstējot mānijas epizodes bipolāru traucējumu gadījumā pacientiem, kuri jaunāki par 18 gadiem, nav noteikta.

Lietošanas veids

Tabletes jānorij veselas ar pietiekamu šķidruma daudzumu (piemēram, glāzi ūdens). Tabletes nedrīkst sakošļāt vai sasmalcināt. Ja terapijas sākumā vai tās laikā parādās kuņģa kairinājuma pazīmes, tabletes jālieto ēšanas laikā vai pēc ēšanas.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret nātrija valproātu vai jebkuru no palīgvielām. Hronisks vai akūts hepatīts. Smaga aknu disfunkcija, īpaši zāļu izraisīta, personīgajā vai ģimenes anamnēzē. Smaga aizkuņģa dziedzera disfunkcija. Porfīrija. Tendence uz asiņošanu.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Brīdinājumi

Jauna pretepilepsijas līdzekļa lietošanas uzsākšana retos gadījumos var būt saistīta ar paasinājumu vai jauna tipa lēkmju attīstību.

Ziņots par smagu aknu bojājumu gadījumiem ar iespējamu letālu iznākumu. Visaugstākā riska pacientu grupā ietilpst zīdaiņi un bērni līdz 3 gadu vecumam ar smagu epilepsiju, īpaši bērni ar aizkavētu mentālo attīstību, smadzeņu bojājumiem, ģenētiskas izcelsmes deģeneratīvām vai metaboliskām slimībām vai aknu slimību anamnēzē. Šai pacientu grupā valproiskābe jāordinē monoterapijā un ar īpašu piesardzību. Citu pretepilepsijas līdzekļu vienlaikus lietošana paaugstina risku. Ja vienlaikus attīstās hepatīts vai pankreatīts, paaugstinās letāla iznākuma risks. Vairumā gadījumu hepatotoksicitātes gadījumus novēro pirmo 6 terapijas mēnešu laikā, parasti no 2. līdz 12. nedēļai. Bērniem, kas vecāki par 3 gadiem, hepatotoksicitātes incidence ievērojami samazinās, pakāpeniski samazinoties proporcionāli vecumam.

Pirms terapijas uzsākšanas nepieciešams iegūt detalizētu slimību un ģimenes anamnēzi, un laboratorisko analīžu rezultātus, īpaši tos, kas attiecas uz metaboliskiem traucējumiem, hepatopātiju, aizkuņģa dziedzera bojājumiem un koagulopātijām. Klīniskais stāvoklis un laboratoriskie parametri regulāri jākontrolē, īpaši pirmo 6 terapijas mēnešu laikā (skatīt arī apakšpunktu "Laboratorijas testu kontrole")

Agrīna hepatotoksicitātes diagnoze balstīta uz klīnisko ainu. Jāņem vērā galvenokārt simptomi un pazīmes, kas var parādīties vēl pirms dzeltes. Pacienti un/vai viņu ģimenes locekļi jāinformē, ka, parādoties šādiem simptomiem, kas varētu liecināt par hepatotoksicitāti, nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība:

- *Nespecifiski vispārēji simptomi un pazīmes* (parasti parādās pēkšņi) kā miegainība, astēnija, apjukums, nemiers, anoreksija, sāpes vēderā, vemšana, nepatika pret ierastiem ēdieniem vai valproiskābi, tendence uz asiņošanu, tūska.
- *Epilepsijas lēkmju recidīvs*, neraugoties uz pareizi turpinātu terapiju.

Ja rodas aizdomas par hepatotoksicitāti, nekavējoties jāveic klīniskā izmeklēšana un atbilstoši laboratorijas testi. Tā kā asins analīzes rādītāji ne vienmēr ir izmainīti, bet aknu enzīmu rādītāji atsevišķos gadījumos var būt paaugstināti neatkarīgi no aknu disfunkcijas, ir svarīgi izvērtēt anamnēzi un klīnisko ainu. Ja ir aizdomas par hepatotoksicitāti, nātrija valproāta lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Ziņots par akūta pankreatīta gadījumiem ar iespējamu letālu iznākumu. Šādus gadījumus var novērot neatkarīgi no pacienta vecuma un terapijas ilguma. Pankreatītu ar nevēlamu iznākumu visbiežāk novēro maziem bērniem, pacientiem ar smagu epilepsiju, smadzeņu bojājumiem vai pacientiem, kas lieto vairākus pretepilepsijas līdzekļus vienlaikus. Vienlaikus aknu mazspēja paaugstina letāla iznākuma risku.

Pacienti un/vai viņu ģimenes locekļi jāinformē, ka, parādoties simptomiem, kas varētu liecināt par pankreatītu (sāpes vēderā, slikta dūša un vemšana), nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība. Pacientiem ar simptomiem, kas liek domāt par pankreatītu, nepieciešama medicīniska izmeklēšana, tai skaitā seruma lipāzes un/vai amilāzes noteikšana. Ja ir aizdomas par pankreatītu, nātrija valproāta lietošana nekavējoties jāpārtrauc.

Saņemti ziņojumi par pašnāvības domām un pašnāvniecisku uzvedību pacientiem, kas tiek ārstēti ar pretepilepsijas līdzekļiem dažādu indikāciju gadījumā. Arī randomizētu placebo kontrolētu pētījumu meta analīze sniedz datus par nedaudz paaugstinātu pašnāvības domu un pašnāvniecisku uzvedības risku, lietojot pretepilepsijas līdzekļus. Šā riska rašanās mehānisms nav zināms, un pieejamie dati neizslēdz iespēju, ka šāds paaugstināts risks pastāv arī nātrija valproāta lietošanas gadījumā.

Tāpēc jāuzrauga, vai pacientam nerodas pašnāvības domas un pašnāvnieciskas uzvedības simptomi, un jāapsver atbilstoša ārstēšana. Pacientam un viņa aprūpētājiem jāiesaka vērsties pie ārsta, ja pacientam rodas pašnāvības domas vai pašnāvnieciskas uzvedības simptomi.

Piesardzība**Pacienti ar zināmu urīnvielas cikla enzīmu deficītu**

Nātrija valproāts paaugstina hiperamoniēmijas risku pacientiem ar urīnvielas cikla traucējumiem, tāpēc pacientiem ar šāda veida traucējumiem nevajadzētu to lietot. Urīnvielas cikla traucējumu izvērtējumu pirms terapijas uzsākšanas vajadzētu veikt pacientiem, kuriem anamnēzē ir: 1) neizskaidrojama letarģija vai koma, vai paaugstināts seruma amonija līmenis; 2) neizskaidrojami hepatogastrointestināli simptomi (anoreksija, vemšana, citolīzes epizodes); 3) jaundzimušā vai bērna nāve ģimenes anamnēzē. Ja parādās tādi simptomi kā apātija, miegainība, vemšana, hipotensija vai epilepsijas lēkmes kļūst biežākas, jānosaka amonija un nātrija valproāta seruma līmenis un, ja nepieciešams, jāpārtrauc terapija vai jāsamazina zāļu deva.

Laboratorijas testu kontrole

Pirms terapijas uzsākšanas vienlaikus ar rutīnas testiem jāveic arī laboratorijas testi, kas atspoguļo aknu un aizkuņģa dziedzera funkcijas un asins koagulāciju. Četras nedēļas pēc terapijas uzsākšanas laboratorijas testi jāatkārto, jānosaka kopējā asinsaina, trombocīti, koagulācijas rādītāji, aminotransferāzes, sārmainā fosfatāze, bilirubīns un amilāze. Svarīgākie aknu funkcijas testi ir proteīnu sintēzi, īpaši protrombīna līmeni, raksturojošie testi; jāņem vērā arī fibrinogēna, citu koagulācijas faktoru, bilirubīna un aknu enzīmu izmaiņas.

Ja pacientiem, kuriem nav redzamas klīniskas patoloģijas, laboratorijas testu rezultāti nav izmainīti vai arī izmaiņas ir minimālas, citas specifiskas izmeklēšanas metodes nav nepieciešamas. Klīnisko stāvokli un laboratorijas testu rezultātus pirmo sešu terapijas mēnešu laikā ieteicams kontrolēt katru mēnesi.

Ja pacientiem, kuriem nav redzamas klīniskas patoloģijas, laboratorijas testu rezultāti ir būtiski izmainīti, testi jākontrolē atkārtoti trīs reizes maksimāli ar divu nedēļu intervālu, pēc tam vienu reizi mēnesī līdz 6. terapijas mēnesim. Ja transamināžu (ASAT/ALAT) līmenis trīs reizes pārsniedz normas augšējo robežu, nopietni jāapsver terapijas pārtraukšana, arī tad, ja nav klīnisku simptomu. Ja izmainīti laboratorijas rādītāji konstatēti pacientiem, kuriem ir klīniski simptomi, terapija jāpārtrauc nekavējoties.

Uzskata, ka pēc 12 terapijas mēnešiem, ja netiek konstatētas novirzes no normas, pietiek ar 2-3 kontroles izmeklēšanām gadā.

Pirms ķirurģiskām operācijām, stomatoloģiskām operācijām, hematomas vai spontānas asiņošanas gadījumā papildus jāveic hematoloģiskie testi (pilna asinsaina, ieskaitot trombocītus, asins teces laiks un koagulācijas rādītāji) (skatīt apakšpunktu 4.8). Ja trombocītu skaits atkārtoti ir zemāks par $100 \times 10^9/l$ vai sākas asiņošana, ieteicams samazināt nātrija valproāta devu. Nopietnas asiņošanas vai ievērojami samazināta trombocītu skaita gadījumā jāapsver nātrija valproāta lietošanas pārtraukšana.

Ja vienlaikus lieto K vitamīna antagonistus, rūpīgi jākontrolē *INR* rādītājs.

Terapija nekavējoties jāpārtrauc, ja parādās kāds no šiem simptomiem: neizskaidrojama vispārējā stāvokļa pasliktināšanās, aknu un/vai aizkuņģa dziedzera bojājumu klīniskās pazīmes, koagulācijas traucējumi, vairāk nekā 2-3-kārtīga ALAT vai ASAT paaugstināšanās pat tad, ja nav klīnisku pazīmju (jāņem vērā, ka aknu enzīmus var ierosināt citas vienlaikus lietotas zāles), mērena (1- līdz 1,5-kārtīga) ALAT vai ASAT paaugstināšanās, kas saistīta ar akūtu infekciju un drudzi, būtiskas koagulācijas rādītāju izmaiņas, no devas neatkarīgu nevēlamu blakusparādību parādīšanās.

Pediātriskā populācija

Zīdaiņiem un bērniem līdz 3 gadu vecumam terapeitiskais ieguvums jāizvērtē, ņemot vērā hepatotoksitātes un pankreatīta risku. Šai vecuma grupā nātrija valproātu ieteicams lietot monoterapijas veidā. Jāizvairās vienlaikus lietot salicilātu atvasinājumus, jo tas paaugstina hepatotoksitātes un asiņošanas risku (skatīt apakšpunktu 4.5).

Svara pieaugums

Nātrija valproāts bieži izraisa svara pieaugumu, kas var būt izteikts un progresējošs. Uzsākot terapiju, par to jābrīdina visi pacienti un, lai samazinātu svara pieauguma risku, jāpiemēro atbilstošas stratēģijas.

Sievietes un pusaudzes

Pirms uzsākt terapiju ar nātrija valproātu, sievietēm reproduktīvā vecumā jāsaņem speciālista konsultācija, jo šīm zālēm piemīt potenciāla teratogēna iedarbība uz augli (skatīt apakšpunktu 4.6). Pieejami dati, kas liecina, ka nātrija valproāts var palielināt policistisku olnīcu sindroma risku (skatīt apakšpunktu 4.8).

Pacienti ar kaula smadzeņu bojājumiem

Pacienti ar kaulu smadzeņu bojājumiem rūpīgi jānovēro.

Sistēmiskā sarkanā vilkēde

Kaut arī imūnsistēmas reakcijas novērotas reti, medicīniskie produkti, kas satur nātrija valproātu, pacientiem ar sistēmisko sarkano vilkēdi jāordinē tikai pēc rūpīgas gaidāmā labuma un iespējamā riska izvērtēšanas.

Pacienti ar aizdomām par ketoacidozi

Tā kā nātrija valproāts daļēji izdalās ketonvielu veidā, tas var izraisīt viltus pozitīvu reakciju urīna testos ketozes noteikšanai.

Nieru bojājumi

Pacientiem ar nieru bojājumu ieteicams ņemt vērā paaugstināto valproiskābes nesaistītās formas seruma koncentrāciju un attiecīgi samazināt devu.

HIV pacienti

Vairāki pētījumi *in vitro* liek domāt, ka nātrija valproāts var stimulēt HIV replikāciju, bet pētījumos ar HIV inficētu subjektu perifēro asiņu mononukleārajām šūnām nātrija valproātam nebija mitogēnai aktivitātei līdzīgas iedarbības, ierosinot HIV replikāciju. Pētījumos *in vivo* ar cilvēkiem šāda iedarbība nav dokumentēta. Tomēr šo atradi ieteicams ņemt vērā, rutīnas veidā nosakot vīrusu slodzi HIV-pozitīviem pacientiem, kas saņēmuši nātrija valproātu.

Pacientam jāpaskaidro, ka stikla pudelītē ir adsorbents, ko nedrīkst norīt.

Lietošana kopā ar karbapenēmu grupas zālēm

Nav ieteicams lietot vienlaikus valproiskābi/nātrija valproātu un karbapenēmu grupas līdzekļus (skatīt apakšpunktu 4.5).

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Cītu aktīvo vielu ietekme uz nātrija valproāta metabolismu

Karbamazepīns, fenitoīns, fenobarbitāls un primidons samazina valproiskābes seruma koncentrāciju. Ieteicams kontrolēt klīnisko ainu un zāļu seruma koncentrāciju, īpaši kombinētās terapijas sākumā un pārtraucot enzīmus inducējošās aktīvās vielas lietošanu.

Felbamāts izraisa devas atkarīgu, lineāru valproiskābes brīvās formas seruma koncentrācijas palielināšanos par 18%. Ieteicams kontrolēt klīnisko ainu un zāļu koncentrāciju serumā, īpaši kombinētās terapijas sākumā.

Fluoksetīns var paaugstināt nātrija valproāta līmeni serumā. Tomēr ir saņemti ziņojumi par gadījumiem, kad valproiskābes koncentrācija serumā, lietojot vienlaikus ar fluoksetīnu, samazinājās.

Meflohīns. Meflohīns var pazemināt nātrija valproāta līmeni. Nav ieteicams lietot vienlaikus. Ja šāda kombinācija tomēr ir nepieciešama, jānodrošina ļoti rūpīga kontrole.

Ziņots par valproiskābes līmeņa pazemināšanos asinīs, ja tā tiek lietota vienlaikus ar karbanepēmu grupas līdzekļiem, aptuveni divu dienu laikā sasniedzot valproiskābes līmeņa pazemināšanos par 60 – 100 %. Sakarā ar straujo un izteikto līmeņa pazemināšanos, karbanepēmu grupas līdzekļu vienlaikus lietošanu pacientiem, kuru veselības stāvoklis stabilizēts lietojot valproiskābi, neuzskata par pielāgojamu un tāpēc no tās jāizvairās (skatīt apakšpunktu 4.4).

Rifampicīns paaugstina nātrija valproāta klīrensu un samazina nātrija valproāta līmeni serumā.

Eritromicīns un izoniazīds var paaugstināt nātrija valproāta līmeni serumā.

Acetilsalicilskābe antipirētiskās devās var aizvietot nātrija valproātu vietās, kur tas saistās ar plazmas olbaltumvielām, un inhibēt nātrija valproāta metabolismu.

Cimetidīns var paaugstināt nātrija valproāta līmeni serumā.

Nātrija valproāta ietekme uz citu aktīvo vielu metabolismu

Lamotrigīns. Nātrija valproāts aizkavē lamotrigīna metabolismu, paaugstinot lamotrigīna pusizvades periodu, seruma koncentrāciju un toksicitāti. Nav ieteicams lietot vienlaikus. Ja šāda kombinācija tomēr ir nepieciešama, jāsamazina lamotrigīna deva. Nepieciešams rūpīgi kontrolēt klīnisko ainu un zāļu koncentrāciju serumā. Uzmanība galvenokārt jāpievērš nopietnām ādas reakcijām un, ja tādas parādās, nekavējoties jāpārtrauc lamotrigīna lietošana.

Karbamazepīns. Nātrija valproāts var aizkavēt karbamazepīna un karbamazepīna-10.11-epoksīda metabolismu. Lietojot karbamazepīnu vienlaikus ar nātrija valproātu, ziņots par klīniskiem toksicitātes gadījumiem.

Fenitoīns. Nātrija valproāts aizvieto fenitoīnu vietās, kur tas saistās ar plazmas olbaltumvielām, akūti paaugstinot nesaistītā fenitoīna koncentrāciju plazmā un audos. Ilgstošas lietošanas laikā nesaistītā fenitoīna koncentrācija parasti atgriežas sākotnējā līmenī. Bez tam, nātrija valproāts var inhibēt fenitoīna metabolismu. Ja tiek noteikts fenitoīna līmenis, jāizvērtē nesaistītā forma.

Fenobarbitāls, primidons. Nātrija valproāts inhibē fenobarbitāla un primidona metabolismu. Ja parādās sedācija vai citas barbiturātu intoksikācijas pazīmes, fenobarbitāla (vai primidona) deva nekavējoties jāsamazina. Tāpēc rūpīga uzraudzība īpaši ieteicama kombinētās terapijas pirmo 15 dienu laikā.

Felbamāts, etosuksimīds. Valproiskābe var paaugstināt felbamāta līmeni serumā apmēram par 50%.

Zidovudīns. Nātrija valproāts inhibē zidovudīna metabolismu, kas var paaugstināt zidovudīna toksicitāti.

Amitriptilīns, nortriptilīns. Nātrija valproāts inhibē amitriptilīna un nortriptilīna metabolismu un paaugstina to līmeni serumā.

Nimodipīns. Nātrija valproāts inhibē nimodipīna metabolismu, kas var izraisīt hipotensiju.

Benzodiazepīni. Veseliem brīvprātīgajiem valproāts aizvietoja diazepāmu vietās, kur tas saistās ar plazmas albumīnu, un inhibēja tā metabolismu. Kombinētās terapijas laikā nesaistītā diazepāma koncentrācija var paaugstināties un brīvā diazepāma frakcijas plazmas klīrenss un izkļiēdes tilpums var samazināties (par 25% un attiecīgi 20%). Pusizvades periods paliek nemainīgs.

Veseliem brīvprātīgajiem, vienlaikus lietojot valproātu un lorazepāmu, lorazepāma plazmas klīrenss samazinājās līdz 40%.

Pediātriskā populācijā, vienlaikus lietojot klonazepāmu un valproiskābi, seruma fenitoīna līmenis var paaugstināties.

Vienlaikus lietojot klonazepāmu un valproiskābi, aprakstīti absansu gadījumi.

Citi

Piesardzība jāievēro, vienlaikus lietojot nātrija valproātu un jaunākos pretepilepsijas līdzekļus, kuru farmakokinētiskās un farmakodinamiskās īpašības vēl nav līdz galam izpētītas. Vienlaikus lietojot nātrija valproātu un topiramātu, var palielināties hiperamoniēmijas vai encefalopātijas risks. Ieteicama klīniska novērošana un amonija līmeņa kontrole serumā, īpaši kombinētās terapijas sākumā un parādotes attiecīgiem simptomiem.

Nātrija valproāts var izraisīt trombocitopēniju, trombocītu funkciju traucējumus vai samazināt koagulācijas faktoru līmeni. Tas var paaugstināt hemorāģijas risku, kas saistīts ar antikoagulantu (kā varfarīns) un trombocītu agregāciju kavējošu zāļu (kā acetilsalicilskābe) lietošanu. Nātrija valproāts var aizkavēt varfarīna metabolismu. Lietojot vienlaikus ar antikoagulantiem, ieteicama regulāra asins koagulācijas rādītāju kontrole.

Nātrija valproāta un olanzapīna vienlaikus lietošana var paaugstināt neitropēnijas risku.

Nātrija valproāts var potencēt citu aktīvo vielu (kā antipsihotiskie līdzekļi, MAO inhibitori, antidepresanti un benzodiazepīni) sedatīvo iedarbību.

Potenciāli hepatotoksiski medicīniskie produkti un augu valsts līdzekļi var paaugstināt nātrija valproāta hepatotoksicitāti.

Kontraceptīvo hormonu preparātu efektivitāte, lietojot vienlaikus ar nātrija valproātu, nemazinās, jo tiem nav nozīmīgas enzīmus ierosinošas aktivitātes.

4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

Grūtniecība

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Sievietes reproduktīvā vecumā jāinformē, ka, pirms uzsākt nātrija valproāta lietošanu, nepieciešams plānot un kontrolēt grūtniecības iestāšanos.

Ar epilepsiju un pretepilepsijas līdzekļiem saistītais risks

Bērniem, kas piedzimuši epilepsijas slimniecei, kas lieto jebkādas pretepilepsijas līdzekļus, vispārējais iedzimu anomāliju biežums ir apmēram 2-3 reizes lielāks nekā vispārējā populācijā (apmēram 3%). Kaut arī pretepilepsijas terapijas laikā dzimušajiem bērniem

anomālijas novērotas biežāk, nav skaidri zināms, vai šīs anomālijas izraisa pamatslimība vai pretepilepsijas terapija. Visbiežāk ziņots par zaļa lūpu, sirds un asinsvadu sistēmas, un nervu caurulītes anomālijām.

Epidemioloģiskajos pētījumos atklāta saistība starp pretepilepsijas līdzekļu iedarbību uz augli intrauterīnās attīstības periodā un aizkavētas attīstības risku. Šo risku var ietekmēt vairāki faktori, tai skaitā mātes epilepsija un ģenētiskie faktori. Neraugoties uz šo potenciālo risku, pretepilepsijas līdzekļu lietošanu nedrīkst pārtraukt pēkšņi, jo tas var veicināt lēkmju rašanos, kas negatīvi ietekmēs gan māti, gan augli.

Ar nātrija valproātu saistītais risks

Valproiskābe šķērso placentāro barjeru. Tāpat kā citiem tradicionālajiem pretepilepsijas līdzekļiem vispārējais anomāliju risks pirmā trimestra laikā ir paaugstināts. Šķiet, ka nātrija valproāts galvenokārt izraisa nervu caurulītes slēgšanās defektus (kā *meningomyelocele* vai *spina bifida*). Uzskaata, ka nervu caurulītes patoloģijas biežums ir 1-2%. Bez tam ziņots par augļa valproāta sindromu (*FVS*). Sindromam raksturīgas kranio-faciāla patoloģija ar iespējamu attīstības aizkavēšanos, ar vai bez galveno orgānu sistēmu anomālijām. Augļa valproāta sindroma ģenētiskā predispozīcija nav noteikta.

Nemot vērā augšminētos datus

Ja sieviete plāno grūtniecību, jāpārskata nepieciešamība turpmāk lietot pretepilepsijas līdzekļus. Sieviete reproduktīvā vecumā jābūt informētai par ieguvumu un risku, kas viņu sagaida, turpinot lietot pretepilepsijas līdzekļus grūtniecības laikā. Neraugoties uz iespējamo risku, terapiju ar nātrija valproātu nedrīkst pārtraukt bez speciālista konsultācijas, jo pēkšņa terapijas pārtraukšana vai nekontrolēta devas samazināšana var izraisīt epilepsijas lēkmes ar smagām sekām mātei un auglim.

Lietošanai grūtniecības laikā nātrija valproāts jāordinē minimālajā efektīvajā devā, vēlams monoterapijas veidā. Lai izvairītos no augsta zāļu līmeņa serumā, dienas laikā zāles ieteicams lietot vairākās dalītās devās un lietot ilgstošās darbības zāļu formu. Nervu caurulītes defektu biežums palielinās proporcionāli devai, īpaši pārsniedzot 1000 mg dienā.

Folātu substitūcija pirms grūtniecības un grūtniecības laikā var samazināt nervu caurulītes defektu risku augsta riska pacienšu pēcnācējiem. Gadījumā, ja netiek lietoti kontracepcijas līdzekļi, sievietēm jāiesaka regulāri lietot folijskābi.

Agrīnu teratogēnu efektu atklāšanai ieteicama prenatalā uzraudzība (piemēram, ultrasonogrāfija un alfa-fetoproteīna mērījumi).

Risks jaundzimušajam

Jaundzimušajiem, kuru mātes bija lietojušas nātrija valproātu, ļoti retos gadījumos ziņots par hemorāģisko sindromu, kura smagākām formām var būt letālas sekas. Hemorāģiskais sindroms pieskaitāms hipofibrinēmijai un tas jāatšķir no enzīmus ierosinošu pretepilepsijas līdzekļu izraisītas koagulācijas faktoru pazemināšanās, kas saistīta ar K vitamīnu. Jaundzimušajiem ieteicams kontrolēt trombocītu un fibrinogēna līmeni, un koagulācijas faktorus, kā arī veikt koagulācijas testus.

Papildu informācija **māniju ārstēšanai bipolāro afektīvo traucējumu gadījumā**

Izņemot absolūtu indikāciju gadījumus (piemēram, situācijās, kad citas zāles nav efektīvas vai nav panesamas), grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā šo zāļu lietošana nav atļauta. Ja nepieciešama šo zāļu lietošana, jāņem vērā iepriekš minētā informācija un ieteikumi.

Zīdīšanas periods

Nātrija valproāta ekskrecija krūts pienā ir neliela, tā atbilst 1-10% no zāļu līmeņa mātes serumā. Zīdaiņiem, kas tika baroti ar mātes pienu, klīnisku iedarbību neonatālā perioda novērošanas laikā nekonstatēja. Šķiet, ka zīdīšanai valproāta lietošanas laikā nav kontrindikāciju. Lēmums par zīdīšanas atļaušanu terapijas laikā jāpieņem, balstoties uz visiem zināmajiem faktiem.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nātrija valproāts būtiski ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, jo tas var ietekmēt centrālo nervu sistēmu (izraisot reiboni, miegainību un apjukumu). Šāda ietekme ir vairāk iespējama, ja tiek lietotas augstas devas un/vai nātrija valproāts tiek lietots vienlaikus ar produktiem, kas ietekmē centrālo nervu sistēmu (kā citi antikonvulsanti, benzodiazepīni un alkohols).

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Nevēlamās blakusparādības bieži ir devas atkarīgas un pārejošas. Par hepatotoksicitāti, pankreatītu un hematoloģiskiem traucējumiem skatīt apakšpunktu 4.4. Par iedzimtām anomālijām skatīt apakšpunktu 4.6.

Ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), nereti ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:

Bieži

Viegla, pilnīgi atgriezeniska mielosupresija, trombocitopēnija

Retāk

Hemorāģija

Reti

Samazināts fibrinogēna daudzums; parasti bez klīniskiem simptomiem un lietojot īpaši augstas devas (nātrija valproāts inhibē trombocītu agregācijas otro fāzi)

Ļoti reti

Atsevišķos gadījumos mielosupresija var būt smagā formā, progresējot līdz agranulocitozei, anēmijai un pancitopēnijai (limfopēnija, trombocitopēnija, leukopēnija). Limfocitoze. Traucētas trombocītu agregācijas un/vai VIII faktora (*von Willebrand* faktora) deficīta izraisītas trombocitopātijas rezultātā var novērot pagarinātu asins teces laiku.

Imūnās sistēmas traucējumi:

Reti

Sistēmiskā sarkanā vilkēde

Vielmaiņas un uztures traucējumi

Ļoti bieži

Izolēta hiperamoniēmija, bez aknu disfunkcijas simptomiem. Nav nepieciešams pārtraukt terapiju. Par ne-izolētu hiperamoniēmiju skatīt apakšpunktā 4.4.

Reti

Fanconi sindroms (darbības mehānisms līdz šim nav zināms), paaugstināts testosterona līmenis.

Nervu sistēmas traucējumi:

Bieži

Roku trīce, parestēzijas, galvassāpes.

Kombinētās terapijas laikā ar citiem pretepilepsijas līdzekļiem novērots nogurums, miegainība, apātija un ataksija.

Retāk

Hiperaktivitāte, paaugstināta uzbudināmība. Nātrija valproāta lietošanas laikā aprakstīti apjukums, daži stupora vai letarģijas gadījumi, kas progresēja līdz īslaicīgai komai (encefalopātija). Tie bija atsevišķi izolēti gadījumi vai gadījumi, kas bija saistīti ar konvulsiju parādīšanos terapijas laikā. Simptomi izzuda pēc terapijas pārtraukšanas vai devas samazināšanas. Vairums šo gadījumu tika novēroti kombinētās terapijas laikā (īpaši ar fenobarbitālu) vai pēc straujas devas palielināšanas.

Reti

Nistagms un reibonis. Ziņots arī par hiperamoniēmiju, kas saistīta ar neiroloģiskiem simptomiem. Šādos gadījumos nepieciešama tālāka izmeklēšana.

Ļoti reti

Nakts enurēze, halucinācijas, sedācija, ekstrapiramidāli traucējumi.

Ziņots par atgriezenisku demenci, kas saistīta ar atgriezenisku cerebrālu atrofiju. Ziņots par izolētu atgriezenisku parkinsonismu.

Ausu un labirinta bojājumi*Reti*

Dzirdes zudums (atgriezenisks un neatgriezenisks, cēloņsakarība nav noteikta).

Ļoti reti

Troksnis ausīs.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi:*Retāk*

Slikta dūša, vemšana, siekalošanās un kuņģa un zarnu darbības traucējumi, parasti pārejoši un galvenokārt terapijas sākumā.

Reti

Pankreatīts (dažreiz ar letālu iznākumu).

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi:*Retāk*

Aknu disfunkcija, dažreiz ar hiperamoniēmiju un miegainību. Galvenokārt bērniem, var būt ļoti smagā formā ar iespējamu letālu iznākumu. Parasti novēro terapijas pirmo 6 mēnešu laikā.

Ādas un zemādas audu bojājumi*Bieži*

Pārejoša matu izkrišana, mati kļūst plāni.

Reti

Ādas reakcijas, kā ekzantematozi izsitumi; ādas vaskulīts, *erythema multiforme*.

Ļoti reti

Toksiski epidermālā nekrolīze (Laiela sindroms), Stīvena-Džonsona sindroms.

Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības*Bieži*

Neregulāras menstruācijas.

Reti

Amenoreja, policistiskas olnīcas.

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā*Bieži*

Svara pieaugums (skatīt apakšpunktu 4.4) vai svara zudums, paaugstināta apetīte vai apetītes zudums.

Retāk

Nenozīmīgas perifēras tūskas gadījumi.

Reti

Novērots stomatīts, porfirija.

4.9 Pārdozēšana

Izvērtējot jebkuru intoksikācijas gadījumu, jāpatur prātā multiplas intoksikācijas iespēja (piemēram, vairāk nekā viena medicīniskā produkta ieņemšana, iespējams pašnāvības mēģinājums). Starpība starp zāļu ieņemšanas laiku un maksimālā seruma līmeņa sasniegšanas laiku var būt lielāka par 10 stundām, īpaši, ja lietotas ilgstošās darbības zāļu formas.

Simptomi

Nelielas pārdozēšanas gadījumā (seruma koncentrācija līdz 5 reizēm pārsniedz maksimālo terapeitisko līmeni) visbiežāk novēro miegainību, letarģiju, sliktu dūšu, vemšanu, reiboni un tahikardiju. Masīvas pārdozēšanas gadījumā var novērot komu, respiratoru depresiju, metabolisko acidozi, trombocitopēniju un leukopēniju, hipotensiju, lēkmes, hipoglikēmiju, paaugstinātu intrakraniālo spiedienu, elektrolītu līdzsvara traucējumus, muskulatūras vājumu, hiporefleksiju, arefleksiju un kardiovaskulāru disfunkciju. Var būt letāls iznākums.

Terapija

Nav pieejams specifisks antidots. Klīniskie pasākumi vērsti uz simptomu novēršanu. Atkārtoti jāievada aktivētā ogle un jāveic citi pasākumi, kas samazina absorbciju. Jākontrolē vitāli svarīgās funkcijas, ja nepieciešams, jāievada balstterapija. Nelielas pārdozēšanas gadījumā šāda rīcība parasti ir pietiekama. Masīvas pārdozēšanas gadījumā dažreiz ar panākumiem tiek veikta hemodialīze. Dažreiz intravenozi ievada naloksonu. Var būt efektīva forsētā diurēze. Tā kā absorbcija pārdozēšanas gadījumā parasti ir lēnāka, aktivētā ogle vai kuņģa skalošana absorbcijas novēršanai var būt efektīva pat ilgāku laiku pēc zāļu ieņemšanas (6-12 stundas).

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: Pretepilepsijas līdzekļi, taukskābju atvasinājumi. ATKĶ kods: N03AG01

Nātrijs valproāts ir pretepilepsijas līdzeklis. Pēc ķīmiskās struktūras tas ir sazarotas ķēdes taukskābes, tas strukturāli nav līdzīgs citiem pretepilepsijas līdzekļiem.

Nātrijs valproāta darbības mehānisms nav pilnībā skaidrs. Preklīniskos pētījumos noskaidrots, ka nātrijs valproāts paaugstina inhibitorā neirotransmitera γ -aminosviestskābes (GASS) koncentrāciju sinaptiskajās spraugās. Bez tam, tas iedarbojas uz kairinājuma neirotransmiteriem. Iespējams, ka nātrijs valproāts tieši iedarbojas uz neirona membrānas nātrijs un kālija kanāliem.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Absorbcija

Pēc perorālas lietošanas nātrijs valproāts kuņģī un tievajās zarnās konvertējas par valproiskābi, kas ātri un gandrīz pilnīgi absorbējas. Absolūtā biopieejamība ir 90-100%. Laiks līdz tiek sasniegta maksimāla koncentrācija plazmā, ir atkarīgs no lietotās zāļu formas. Pēc Sodium Valproate Orion Pharma ilgstošās darbības tabletes reizes devas lietošanas laiks līdz maksimālajai zāļu koncentrācijai ir $8,6 \pm 2,0$ stundas (vidējais \pm SD). Ēdiens var palielināt absorbcijas ātrumu, bet nevar ietekmēt apjomu.

Izkliede

Nātrija valproāta saistība ar plazmas olbaltumvielām (galvenokārt albumīnu) ir apmēram 90% līdz 95%. Nesaisītas aktīvās vielas proporcija palielinās gados veciem cilvēkiem, pacientiem ar hipoalbuminēmiju, aknu vai nieru mazspēju un augsta nātrija valproāta seruma līmeņa gadījumā (virs 80-85 mg/l). Izklīdes tilpums atkarīgs no vecuma un parasti ir 0,13-0,23 l/kg, gados jauniem pacientiem - 0,13-0,10 l/kg. Nātrija valproāta līmenis cerebrospinālajā šķidrumā ir apmēram 10% no atbilstošā zāļu līmeņa serumā, bet var novērot būtiskas atšķirības starp atsevišķiem cilvēkiem.

Metabolisms un eliminācija

Nātrija valproāts pirms izdalīšanās ar urīnu lielā mērā metabolizējas aknās. Metabolisms galvenokārt notiek glikuronskābes konjugācijas ceļā. Atlikums metabolizējas galvenokārt β (beta), ω (omega) un ω -1 (omega-1) oksidācijas ceļā. Nav pierādīta autoindukcija, taču citas zāles var palielināt metabolismu, ierosinot aknu mikrosomālos enzīmus. Plazmas klīrenss veselīgiem brīvprātīgajiem ir apmēram 6 līdz 8 ml/kg/h; pacientiem, kas lieto enzīmus ierosinošas zāles, tas ir augstāks (apmēram 15 līdz 20 ml/kg/h). Plazmas koncentrācijas eliminācijas pusperiods veselīgiem brīvprātīgajiem visbiežāk ir 12 līdz 16 stundas; pacientiem, kas lieto enzīmus ierosinošas zāles, eliminācijas pusperiods ir samazināts līdz 4-9 stundām. Dažiem metabolītiem (kā 2-en-valproiskābe) piemīt antikonvulsīva iedarbība, bet tās klīniskā nozīme vēl nav pilnībā noteikta.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Nātrija valproātam konstatēta teratogēna iedarbība, kas izraisa iedzimtas anomālijas, tādas kā nieru un skeleta defekti pelēm, žurkām un trušiem. Pētījumos ar dzīvniekiem konstatēja, ka augsta maksimālā zāļu koncentrācija serumā ir saistīta ar nervu caurulītes slēgšanās defektiem. Hroniskas toksicitātes pētījumi ar žurkām un suņiem liecina par samazinātu spermatogēnēzi un testikulāru atrofiju. Nātrija valproāta ietekme uz sēklinieku attīstību, spermas produkciju un fertilitāti cilvēkam nav zināma.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**6.1 Palīgvielu saraksts**

Tabletes kodols:
Kopovidons
Hipromeloze
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds
Magnija stearāts

Tabletes apvalks:
Polivinilspirts
Titāna dioksīds (E171)
Talks
Sojas lecitīns (E322)
Ksantāna gumija

6.2 Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3 Uzglabāšanas laiks

3 gadi

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Tabletes var uzglabāt tablešu trauciņā vienu nedēļu līdz 25°C.

Stikla pudelīte jātur cieši noslēgta.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Dzintarkrāsas stikla pudelīte (III klase). Stikla pudelīte noslēgta ar uzskrūvējamu vāciņu.

Pudelītē ievietots apaļš, plakanas formas silīcija gelu saturošs adsorbents.

Iepakojuma lielums 100 tabletes.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Somija

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

Absenor 300 mg ilgstošās darbības tabletes: 07-0098

Absenor 500 mg ilgstošās darbības tabletes: 07-0099

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

24.04.2007.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

20.09.2011