

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Convulex[®] 150 mg zarnās šķīstošās mīkstās kapsulas

Convulex[®] 300 mg zarnās šķīstošās mīkstās kapsulas

Convulex[®] 500 mg zarnās šķīstošās mīkstās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 **Convulex 150 mg** kapsula satur 150 mg valproiskābes (*Acidum Valproicum*).

1 **Convulex 300 mg** kapsula satur 300 mg valproiskābes (*Acidum Valproicum*).

1 **Convulex 500 mg** kapsula satur 500 mg valproiskābes (*Acidum Valproicum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Zarnās šķīstošās mīkstās kapsulas.

150 mg kapsulas

vecrozā krāsas ovālas formas želatīna kapsulas ar zarnās šķīstošo apvalku un uzrakstu „150”.

300 mg kapsulas

vecrozā krāsas ovālas formas želatīna kapsulas ar zarnās šķīstošo apvalku un uzrakstu „300”.

500 mg kapsulas

vecrozā krāsas ovālas formas želatīna kapsulas ar zarnās šķīstošo apvalku un uzrakstu „500”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Epilepsijas

Primāri un sekundāri ģeneralizētu epilepsijas lēkmju, kā arī parciālu epileptisku lēkmju terapija.

Bipolāri traucējumi

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

4.2. Devas un lietošanas veids

Kapsulas lieto nesakošļātas ēšanas laikā vai pēc ēšanas, uzdzerot šķidrumu.

Individuālai dozēšanai **Convulex** pieejamas dažādās formās un stiprumos.

Epilepsija

Parasti preparāta dienas deva jāsadala vairākās daļās. Valproiskābes monoterapijas gadījumā kopējo dienas devu drīkst ieņemt arī vienu reizi dienā– vakarā (ja deva nepārsniedz 15 mg/kg ķermeņa masas dienā).

Nepieciešamās dienas devas lielums variē atkarīgi no pacienta vecuma un ķermeņa masas. Optimālā deva galvenokārt ir atkarīga no krampju kontroles un regulāri noteikt aktīvās vielas koncentrāciju plazmā parasti nav nepieciešams.

Tomēr šādi mērījumi var būt noderīgi, ja krampju kontrole nav pietiekama vai, ja pastāv aizdomas par nevēlamām blakusparādībām (skatīt apakšpunktu 5.2. “Farmakokinētiskās īpašības”).

Monoterapija

Pieaugušie: terapiju uzsāk ordinējot 600 mg (5-10 mg/kg ķermeņa masas) dienā, ko turpmāk pakāpeniski palielina par 5-10 mg/kg ar 3-7 dienu intervālu līdz pacientam tiek panākta krampju kontrole. Parasti tas ir devu robežās no 1000 mg līdz 2000 mg (20-30 mg/kg ķermeņa masas) dienā. Ja neizdodas panākt adekvātu krampju kontroli šajās devu robežās, devu turpmāk var palielināt līdz 2500 mg dienā.

Bērni: sākumā lieto 10-20 mg/kg ķermeņa masas dienā. Vēlāk devu ar 3 līdz 7 dienu starplaiku palielina par 5 – 10 mg/kg ķermeņa masas, līdz tiek panākta krampju kontrole. Parasti tas notiek devu robežās no 20 līdz 30 mg/kg ķermeņa masas dienā (orientācijai ir jāņem vērā arī tabulā ieteiktās devas). Ja, lietojot šādas devas, pietiekamu kontroli sasniegt nav iespējams, devu drīkst palielināt līdz 35 mg/kg ķermeņa masas dienā. Atsevišķos gadījumos var būt nepieciešamas devas, kas pārsniedz 40 mg/kg ķermeņa masas dienā.

Bērniem, kuriem nepieciešamas preparāta devas, kas lielākas par 40 mg/kg ķermeņa masas dienā, regulāri jākontrolē klīniski nozīmīgie asins ķīmiskie un hematoloģiskie parametri.

Bērni ar ķermeņa masu virs 20 kg ieteicamā sākuma deva parasti ir 300 mg dienā.

Gados vecāki pacienti: valproāta farmakokinētika var mainīties gados vecākiem pacientiem. Devas nosaka pamatojoties uz krampju kontroli.

Ieteicamās valproāta dienas devas (tabula orientācijai):

Vecums	Ķermeņa masa (kg)	Vidējā deva	
		mg dienā	ml dienā
3 - 6 mēneši	≈ 5,5 – 7,5	150	0,5 ml
6 - 12 mēneši	≈ 7,5 - 10	150 - 300	0,5-1 ml
1 - 3 gadi	≈ 10 - 15	300 - 450	1-1,5 ml
3 - 6 gadi	≈ 15 - 20	450 - 600	1,5-2 ml
7 - 11 gadi	≈ 20 - 40	600 - 1200	2-4 ml
12 - 17 gadi	≈ 40 - 60	1000 - 1500	ap 3,5-5 ml
Pieaugušie (tostarp gados vecāki pacienti)	≥ 60	1200 - 2100	4-7 ml

Pacienti ar nieru mazspēju un/vai aknu darbības traucējumiem: var būt nepieciešams samazināt devu. Tā kā aktīvās vielas koncentrācijas mērījumi plazmā var būt maldinoši, deva ir jāpielāgo atbilstoši klīniskajai ainai. (skatīt arī 5.2. "Farmakokinētiskās īpašības").

Kombinēta terapija

Sākot **Convulex** terapiju pacientiem, kuri jau saņem citus pretkrampju līdzekļus, to deva jāsamazina pakāpeniski. Terapija ar **Convulex** jāsāk pakāpeniski, preparāta mērķa devu sasniedzot aptuveni pēc 2 nedēļām. Ja **Convulex** lieto kombinācijā ar pretkrampju līdzekļiem, kas veicina aknu enzīmu aktivitāti, piemēram, fenitoīnu, fenobarbitālu vai karbamazepīnu, devu var būt nepieciešams palielināt par 5 līdz 10 mg/kg dienā.

Kad aknu enzīmu induktori ir atcelti, ir iespējams saglabāt adekvātu krampju kontroli, izmantojot samazinātu **Convulex** devu. Ja vienlaicīgi lieto barbiturātus un īpaši tad, ja novēro sedāciju (sevišķi būtiski tas ir bērniem), barbiturāta deva ir jāsamazina.

Bipolāri traucējumi

Indikācijai „Bipolāri traucējumi” nav veikti kontrolēti klīniskie pētījumi bērniem un pusaudžiem, kā arī pacientiem vecākiem par 65 gadiem.

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 valproiskābes sākumdevai ir raksturīgas pieņemamas drošības īpašības. Ilgstošas darbības zāļu formas var lietot vienreiz vai divreiz dienā. Lai sasniegtu vismazāko terapeitisko devu, kas nodrošina vēlamo klīnisko efektu, deva jāpalielina pēc iespējas straujāk. Lai katram konkrētajam pacientam noteiktu vismazāko efektīvo devu, dienas deva jāpielāgo atbilstoši klīniskajai atbildreakcijai.

Vidējais valproiskābes 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

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

4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret valproiskābi/nātrija valproātu vai kādu no **Convulex** palīgvielām.
- Aktīva aknu slimība.
- Smagi aknu darbības traucējumi ģimenes anamnēzē, jo īpaši, ja tie ir saistīti ar zāļu lietošanu.
- Aknu porfīrija.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aknas: pirms terapijas sākuma, kā arī periodiski pirmo sešu terapijas mēnešu laikā ir jāizdara parastie aknu funkcijas mērījumi. Īpaši tie nepieciešami augstam riskam pakļautiem pacientiem, kā arī pacientiem, kuriem anamnēzē ir aknu slimība. Šādiem pacientiem nepieciešama stingra klīniska uzraudzība (skatīt arī 4.8. "Nevēlamās blakusparādības").

Veicot aknu darbības analīzes, jānosaka protrombīna laiks, transamināzes un/vai bilirubīns un/vai fibrinogēna sadalīšanās produkti. Terapijas sākumā var pieaugt transamināžu koncentrācija. Parasti šī parādība ir pārejoša un izzūd, ja samazina preparāta devu.

Pacientiem ar bioķīmiskām novirzēm nepieciešami atkārtoti klīniski izmeklējumi un aknu funkcijas kontrole (arī protrombīna laika noteikšana), līdz atjaunojas normāls stāvoklis. Tomēr ievērojami pagarināta protrombīna laika gadījumā, jo īpaši tad, ja tas saistīts ar patoloģiskiem citu analīžu rezultātiem, terapija ir jāpārtrauc.

Starp pacientiem, kuru ārstēšanai ir tikusi izmantota valproiskābe, ir bijuši aknu disfunkcijas un mazspējas gadījumi, kuru rezultātā iestājusies nāve. Paaugstinātam riskam ir pakļauti bērni, jo īpaši, ja tie jaunāki par 3 gadiem vai ja tiem ir iedzimtas vielmaiņas vai deģeneratīvas patoloģijas, organiskas smadzeņu slimības vai smagi krampji, kas saistīti ar psihiskās attīstības aizturi. Vairums minēto gadījumu ir novērots pirmo sešu terapijas mēnešu laikā, galvenokārt starp 2. un 12. nedēļu, parasti, lietojot vairākus pretkrampju līdzekļus vienlaicīgi. Šīs pacientu grupas ārstēšanai vēlams izmantot monoterapiju.

Agrīnās aknu mazspējas stadijās diagnozes korekcijai noderīgāki ir klīniskie simptomi, nevis laboratoriskie izmeklējumi. Pirms smagām vai letālām aknu patoloģijām ir iespējami nespecifiski simptomi, kas parasti parādās pēkšņi, piemēram, krampju kontroles zudums, savārgums, vājums, letargija, tūska, anoreksija, vemšana, sāpes vēderā, miegainība, dzelte. Minētās parādības ir indikācijas tūlītējai preparāta lietošanas pārtraukšanai. Pacientiem ir jānorāda nekavējoties ziņot par jebkuru no šādām parādībām ārstējošajam ārstam, lai tiktu veikti izmeklējumi. Joprojām nav absolūti skaidrs, kuriem izmeklējumiem ir prognozējoša nozīme, bet šķiet, ka visnozīmīgākās varētu būt analīzes, kuru rezultāti raksturo proteīnu sintēzi, piemēram, protrombīna laika analīze.

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir jāpārtrauc salicilātu vienlaicīga lietošana, jo šo vielu metabolismā iesaistīti tie paši metaboliskie procesi un tādējādi pieaug aknu mazspējas risks.

Hematoloģija: pirms terapijas sākuma, kā arī pirms ķirurģiskām manipulācijām, lai noskaidrotu, vai potenciāli ir iespējamās komplikācijas, kas saistītas ar asiņošanu, ir jāizdara noteiktas asins analīzes (jānosaka asinsaina, asinesteces laiks un koagulācijas tests) (skatīt arī 4.8. "Nevēlamās blakusparādības"). Pacienti, kuriem anamnēzē ir kaulu smadzeņu bojājumi, ir rūpīgi jākontrolē.

Aizkuņģa dziedzeris: ļoti retos gadījumos ir aprakstīts smags pankreatīts, kas var būt arī letāls. Vislielākais letāla iznākuma risks ir maziem bērniem. Palielinoties vecumam, tas samazinās. Smaga pankreatīta riska faktori var būt smagi krampji vai smagas neiroloģiska rakstura patoloģijas kombinācijā ar pretkrampju terapiju. Letāla iznākuma risks pieaug, ja aknu mazspēja iestājas vienlaicīgi ar pankreatītu. Pacientiem jāiesaka nekavējoties konsultēties ar savu ārstu gadījumā, ja attīstās simptomi (piemēram, sāpes vēderā, šķebšanās vai vemšana), kas liecina par pankreatītu. Šādi pacienti rūpīgi jāizmeklē (tostarp arī amilāzes koncentrācija serumā). Ja tiek diagnosticēts pankreatīts, valproiskābes lietošana ir jāpārtrauc. Pacientiem, kuriem anamnēzē ir pankreatīts, nepieciešama stingra klīniska kontrole (skatīt arī 4.8. "Nevēlamās blakusparādības").

Ķermeņa masas pieaugums: valproāti ļoti bieži izraisa ķermeņa masas pieaugumu, kas var būt izteikts un progresējošs. Terapijas sākumā pacienti par šādu iespēju jābrīdina, kā arī jāinformē par piemērotu stratēģiju, lai līdz minimumam ierobežotu svara pieaugumu.

Sistēmiska lupus erythematosus: lai gan reti, valproāts var izraisīt vai saasināt jau esošu sistēmisku lupus erythematosus.

Hiperamoniēmija: pastāvot aizdomām par urīnvielas cikla enzimatisku nepietiekamību, pirms terapijas sākuma jāveic vielmaiņas izmeklējumi, jo pastāv ar valproāta lietošanu saistīts hiperamoniēmijas risks.

Vairogdziedzera hormoni: atkarībā no valproāta koncentrācijas plazmā tas var izspiest vairogdziedzera hormonus no to piesaistes vietas plazmas olbaltumiem un paātrināt to metabolismu, kā rezultātā ir iespējams maldinošs pieņēmums par hipotireoīdisma diagnozi.

Suicīds/suicidālas domas: 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 sasniedz datus par neredz paaugstinātu pašnāvības domu un pašnāvnieciskas uzvedības risku, lietojot pretepilepsijas līdzekļus (skatīt arī 5.1.). Šā riska rašanās mehānisms nav zināms, un pieejamie dati neizslēdz iespēju, ka šāds paaugstināts risks pastāv arī valproiskābes 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, ka pacientam rodas pašnāvības domas vai pašnāvnieciskas uzvedības simptomi.

Grūtniecība: sievietes fertīlā vecumā nedrīkst sākt lietot valproiskābi bez konsultācijas ar neiroloģijas speciālistu. Valproiskābe ir pretepilepsijas izvēles līdzeklis pacientēm ar noteiktiem epilepsijas veidiem, piemēram, ģeneralizētu epilepsiju ar vai bez mioklonusa vai fotosensitivitātes. Parciālas epilepsijas gadījumā valproiskābi atļauts lietot tikai tām pacientēm, kuras ir rezistentas pret citiem terapijas veidiem. Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība, sakarā ar iespējamu teratogēnu preparāta ietekmi uz augli ir jāsaņem speciālista konsultācija (skatīt arī apakšpunktu 4.6. "Grūtniecība un zīdīšana").

Cukura diabēta slimnieki: tā kā valproāta eliminācija notiek galvenokārt caur nierēm, daļēji arī ketonvielu formā, ir iespējami pseidopozitīvi rezultāti, veicot urīna analīzi cilvēkiem ar iespējamu cukura diabētu.

Epilepsija: valproāta pēkšņas atcelšanas rezultātā var pieaugt krampju biežums.

Karbapenēmi: valproiskābes/nātrija valproāta un karbapenēmu vienlaikus lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Valproāta ietekme uz citām zālēm

Neiroleptiskie līdzekļi, MAO inhibitori, antidepresanti un benzodiazepīna atvasinājumi: valproāts var potencēt citu psihotropo zāļu, piemēram, neiroleptisko līdzekļu, MAO inhibitoru, antidepresantu un benzodiazepīna atvasinājumu, iedarbību, tādēļ ir nepieciešama rūpīga klīniska kontrole un, ja nepieciešams, devas korekcija. Kombinācija ar klonazepāmu var izraisīt absansus.

Alkohols: valproāts var potencēt alkohola iedarbību.

Fenobarbitāls: valproāts, inhibējot fenobarbitāla metabolismu aknās, paaugstina tā koncentrāciju plazmā un ir iespējama sedācija, jo īpaši bērniem. Tādējādi pirmo 15 kombinētas terapijas dienu laikā ir ieteicama pastāvīga klīniska kontrole. Ja novēro sedāciju, nekavējoties jāsamazina fenobarbitāla deva. Ja nepieciešams, var būt jānosaka fenobarbitāla koncentrācija plazmā.

Primidons: valproāts paaugstina primidona koncentrāciju plazmā, pastiprinot tā nevēlamo blakusparādību (piemēram, sedācijas) izpausmes. Ilgstošas terapijas laikā šie simptomi parasti

izzūd. Ir ieteicama rūpīga klīniska kontrole, jo īpaši kombinētas terapijas sākumā. Ja nepieciešams, jākorrigē deva.

Fenitoīns: valproāts samazina kopējo fenitoīna koncentrāciju plazmā. Turklāt valproāts palielina fenitoīna brīvās formas daudzumu un ir iespējami pārdozēšanas simptomi (valproiskābe izspiež fenitoīnu no tā piesaistes vietām plazmas olbaltumiem un samazina tā metabolismu aknās), tādēļ ir nepieciešama cieša klīniska kontrole. Nosakot fenitoīna koncentrāciju plazmā, īpaši ir jānosaka tā nesaistītās frakcijas daudzums.

Karbamazepīns: tā kā valproāts potencē karbamazepīna toksisko ietekmi, gadījumos, kad valproātu lieto vienlaicīgi ar karbamazepīnu, ir aprakstīta klīniska toksicitāte. Ir ieteicama rūpīga klīniska kontrole, jo īpaši kombinētas terapijas sākumā. Ja nepieciešams, atbilstoši jākorrigē deva.

Lamotrigīns: valproāts var samazināt lamotrigīna metabolismu un pagarināt tā vidējo pusperiodu. Ja nepieciešams, ir jākorrigē deva (samazina lamotrigīna devu). Lamotrigīna un valproāta kombinācija var palielināt (smagu) ādas reakciju risku. Īpaši tas iespējams bērniem.

Zidovudīns: valproāts var paaugstināt zidovudīna koncentrāciju plazmā, kā rezultātā var pieaugt zidovudīna toksicitāte.

No K vitamīna atkarīgie antikoagulanti un acetilsalicilskābe: pēc valproāta izraisītas izspiešanas no proteīnu piesaistes vietas var pastiprināties varfarīna un citu kumarīna grupas antikoagulantu iedarbība, kā arī acetilsalicilskābes antitrombotiskā aktivitāte. Lietojot perorālos antikoagulantus, bieži jākontrolē protrombīna laiks.

Temozolomīds: vienlaicīga temozolomīda un valproāta lietošana var nedaudz samazināt temozolomīda klīrensu. Uzskata, ka šai parādībai nav klīniskas nozīmes.

Citu zāļu ietekme uz valproātu

Pretepilepsijas līdzekļi ar enzīmus inducējošu iedarbību (tostarp *fenitoīns, fenobarbitāls, primidons un karbamazepīns*) samazina valproāta koncentrāciju plazmā. Kombinētas terapijas gadījumā devas jākorrigē atbilstoši aktīvo vielu koncentrācijai asinīs.

No otras puses, valproāta un *felbamāta* kombinācija var paaugstināt valproāta koncentrāciju plazmā, tādēļ ir jākontrolē valproiskābes deva.

Gan *meflokvīns*, gan *hlorokvīns* var pazemināt krampju sliekšni. Turklāt meflokvīns var samazināt valproāta koncentrāciju. Var būt nepieciešams atbilstoši korigēt valproiskābes devu.

Gadījumā, ja vienlaicīgi lieto valproiskābi un *preparātus, kas spēcīgi saistās ar proteīniem (piemēram, acetilsalicilskābi)*, plazmā var pieaugt brīvas valproiskābes koncentrācija.

Gadījumā, ja vienlaicīgi lieto *cimetidīnu* vai *eritromicīnu*, sakarā ar samazinātu metabolismu aknās var pieaugt valproāta koncentrācija plazmā.

Valproiskābes un karbapenēmu vienlaikus lietošanas gadījumā ziņots par valproiskābes līmeņa samazināšanos asinīs par 60 – 100% divu dienu laikā. Tiek uzskatīts, ka straujās un stipri izteiktās valproiskābes līmeņa samazināšanās dēļ pacientiem ar stabilizētu valproiskābes terapiju valproiskābes vienlaikus lietošana ar karbapenēmiem nav kontrolējama un tāpēc no tās jāizvairās (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kolestiramīns var samazināt valproiskābes absorbciju.

Citi mijiedarbības veidi

Piesardzību ieteicams ievērot gadījumos, kad valproiskābi lieto kombinācijā ar jaunākajiem pretepilepsijas līdzekļiem, kuru farmakodinamiskās īpašības nav īsti noskaidrotas.

Valproāts aknu enzīmus inducē nenozīmīgi, tādēļ perorālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāte netiek ietekmēta.

4.6. Grūtniecība un zīdīšana

Grūtniecība

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. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

Ņemot vērā pieredzi, kas iegūta, ārstējot mātes ar epilepsiju, risks, kas saistīts ar valproāta lietošanu grūtniecības laikā, izpaužas sekojoši:

Ar epilepsiju un pretepileptisko līdzekļu lietošanu saistītie riski

Ir pierādīts, ka bērniem, kuri dzimuši mātēm, kuras slimo ar epilepsiju un saņem pretepilepsijas terapiju, kopējais aprakstīto kroplību biežums (aptuveni 3%), salīdzinot ar vispārējo populāciju, ir 2 līdz 3 reizes lielāks. Lai gan vairāk bērnu kroplību ir aprakstīts kombinētas terapijas gadījumos, attiecīgās slimības un terapijas loma malformāciju rašanās biežumā formāli nav noskaidrota.

Kroplības visbiežāk izpaužas kā lūpas šķeltne un kardiovaskulāras patoloģijas.

Epidemioloģisko pētījumu rezultāti norāda, ka pastāv saistība starp valproiskābes iedarbību intrauterīnajā attīstības stadijā un tālākās attīstības aizkavēšanās risku. Šādu risku var veicināt daudzi faktori, tostarp arī mātes epilepsija, tomēr ir grūti kvantitatīvi novērtēt faktoru, arī pretepilepsijas terapijas, ko saņem māte, relatīvo ieguldījumu. Tomēr, ievērojot arī iepriekš minētos potenciālos riskus, no pēkšņas pretepilepsijas terapijas pārtraukšanas ir jāizvairās, jo tas var izraisīt krampjus, kas var apdraudēt gan māti, gan augli.

Ar valproāta lietošanu saistītie riski

Dzīvniekiem teratogēna iedarbība ir pierādīta pelēm, žurkām un trušiēm. Eksperimenti ar dzīvniekiem liecina, ka augsta aktīvās vielas koncentrācija plazmā un atsevišķo devu lielums ir saistīts ar nervu caurulītes defektiem.

Cilvēkam paaugstināts iedzimtu patoloģiju (tostarp sejas dismorfisma, hipospādiijas un multiplu kroplību, jo īpaši ekstremitāšu kroplību) biežums ir novērots bērniem, kas dzimuši mātēm, kas slimo ar epilepsiju un ir ārstētas ar valproātu.

Valproāta lietošana ir saistīta ar nervu caurulītes defektiem, piemēram, ar mielomeningocēli un *spina bifida*. Šāda tipa gadījumu biežumu vērtē kā 1 līdz 2%.

Secinājumi iepriekš minēto datu aspektā

Sievietei, plānojot grūtniecību, minētais ir jāuztver kā iespēja atkārtoti pārvērtēt savu pretepilepsijas terapiju. Sievietes fertīlā vecumā ir jāinformē par riskiem un ieguvumu, kas saistīti ar pretepileptiskās terapijas turpināšanu grūtniecības laikā.

Ir pierādīts, ka folātu piedevas diētai jau **pirms** grūtniecības iestāšanās, samazina nervu caurulītes defektu biežumu pēcnācējiem, kas dzimuši augstam riskam pakļautām mātēm. Lai gan nav tiešu pierādījumu, ka pastāv šāda iedarbība uz sievietēm, kas lieto pretepilepsijas zāles, sievietēm jāiesaka lietot folskābes piedevas (5 mg), tiklīdz tiek pārtraukta kontracepcija.

Pieejamie pierādījumi liek uzskatīt, ka, ārstējot grūtnieces, priekšroka jādod monoterapijai ar pretkrampju līdzekļiem. Pirms apaugļošanās ir jāpārvērtē preparāta deva un jāizvēlas zemākā efektīvā deva. Tā jāieņem dalītā veidā, jo patoloģiska grūtniecības iznākuma tendence saistīta ar augstāku kopējo dienas devu un individuālu devu lielumu. Nervu caurulītes defektu biežums pieaug, palielinoties devai, jo īpaši tad, ja deva pārsniedz 1000 mg dienā. Lai izvairītos no lielām augstām aktīvās vielas koncentrācijām plazmā, priekšroka dodama vairāku dalītu devu vai ilgstošas darbības zāļu formu lietošanai. Ja pretepilepsijas terapija ar valproātu ir efektīva, grūtniecības laikā tā nav jāpārtrauc. Tomēr, lai konstatētu pirmās nervu caurulītes bojājumu vai citu kroplību pazīmes, ir nepieciešama prenatalās attīstības speciālista uzraudzība. Grūtniecības gaitai rūpīgi jāseko, izmantojot izmeklējumus ar ultraskaņu un citu piemērotu tehniku (skatīt arī apakšpunktu 4.4 “*Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā*”).

Riski jaundzimušajam

Ļoti retos gadījumos jaundzimušajiem, kuru mātes grūtniecības laikā ir ārstētas ar valproātu, ir aprakstīts

hemorāģiskais sindroms. Šis hemorāģiskais sindroms ir saistīts ar hipofibrinogēmiju. Ir aprakstīta arī afibrinogēmija, kas var būt letāla. Šie efekti, iespējams, ir saistīti ar samazinātu koagulācijas faktoru daudzumu. Tomēr šis sindroms ir jāatšķir no K vitamīna faktoru samazinājuma, ko izraisījis fenobarbitāls vai citas enzīmus inducējošas pretepilepsijas zāles.

Tādēļ jaundzimušajiem ir jānosaka trombocītu skaits un fibrinogēna koncentrācija plazmā, kā arī koagulācija stāvoklis un faktori.

Zīdīšana

Mātes pienā ir konstatētas ļoti zemas valproāta koncentrācijas (1% - 10% no koncentrācijas mātes plazmā) un, novērojot bērnus, kas baroti ar krūti neonatālajā periodā, nekādi klīniskas iedarbības pierādījumi līdz šim nav iegūti. Pacientēm, kuras saņem valproātu, bērna zīdīšanai kontrindikāciju nav.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Daudzos gadījumos krampju kontrole, kas panākta valproāta terapijas rezultātā, pacientiem dod iespēju aktīvi piedalīties ceļu satiksmē.

Tomēr pacienti, kuri vada transportlīdzekļus vai apkalpo mehānismus, ir jābrīdina par pārejošas miegainības risku, jo īpaši gadījumos, ja izmanto kombinācijas ar dažiem pretepilepsijas līdzekļiem vai benzodiazepīna atvasinājumiem.

4.8. Blakusparādības

Saskaņā ar sekojošo sastopamības biežumu tiek sniegts blakusparādību novērtējums:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$, $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$).

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Valproāts inhibē trombocītu agregācijas otro stadiju, kas izraisa asiņošanas laika pieaugumu un bieži – arī trombocitopēniju. Šīs izmaiņas parasti ir saistītas ar devām, kas pārsniedz ieteiktās, un ir atgriezeniskas. Trombocitopātija, kas saistīta ar VIII faktora/fon Villebranda faktora deficītu var pagarināt arī asināšanas laiku. Atsevišķos gadījumos ir iespējama fibrinogēna daudzuma samazināšanās.

Bieži ir iespējams viegls, atgriezenisks kaulu smadzeņu darbības nomākums. Spontāna zilumu veidošanās un asiņošana ir indikācijas līdz to iemesla noskaidrošanai preparātu atcelt. Ir iespējama agranulocitoze un dažkārt arī limfocitoze. Retos gadījumos ir aprakstīta eritrocītu hipoplāzija, leikopēnija un pancitopēnija. Pārtraucot terapiju, asinsaina normalizējas.

Nervu sistēmas traucējumi

Dažkārt ir aprakstīta ataksija, vertigo un trīce. Parādību izpausmes ir saistītas ar devas lielumu.

Dažkārt ir aprakstīta sedācija, parasti kombinētas terapijas laikā, izmantojot arī citus pretkrampju līdzekļus. Monoterapijas gadījumā tā ir novērota reti, terapijas agrīnā stadijā. Sedācija parasti ir pārejoša. Retos gadījumos ir aprakstīta letarģija un apjukums, kas dažkārt progresē par stuporu, kam dažkārt pievienojas halucinācijas vai krampji. Ļoti reti ir novērota encefalopātija un koma. Šādas parādības bieži ir saistītas ar pārāk lielu sākuma devu lietošanu, pārāk strauju devas pieaugumu vai vienlaicīgu citu pretkrampju līdzekļu, īpaši fenobarbitāla, lietošanu. Preparātu atceļot vai samazinot tā devu, parādības parasti ir pārejošas.

Ļoti retos gadījumos ir aprakstīti pārejoši ekstrapiramidāli simptomi, arī parkinsonisms, vai pārejoša plānprātība, kas saistīta ar pārejošu smadzeņu atrofiju.

Var pieaugt modrība. Parasti tas ir vēlams, tomēr dažkārt ir aprakstīta agresija, hiperaktivitāte un uzvedības traucējumi.

Retos gadījumos ir aprakstīts troksnis ausīs un dzirdes zudums (pārejošs vai nepārejošs), tomēr šo parādību cēlonis nav noskaidrots.

Retāk ir aprakstītas galvassāpes un nistagms.

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ļoti reti ir aprakstīts pankreatīts, kura gaita dažkārt ir letāla (skatīt arī apakšpunktā 4.4 “*Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā*”). Var pieaugt apetīte. Terapija ar valproiskābi ļoti bieži izraisa ķermeņa masas pieaugumu, kas var būt izteikts un progresējošs (skatīt arī apakšpunktu 4.4 “*Īpaši brīdinājumi un*

piesardzība lietošanā”). Terapijas sākumā ir iespējams neliels kuņģa un zarnu trakta kairinājums. Ir iespējama šķebcināšana, vemšana, caureja, anoreksija un aizcietējums.

Nieru un urīnceļu traucējumi

Ir bijuši atsevišķi ziņojumi par atgriezenisku Fankoni sindromu (nieru proksimālo kanālu funkcijas defekts, kas izraisa glikozūriju, aminoskābju nonākšanu urīnā, fosfatūriju un urīkozūriju), kas saistīts ar valproiskābes terapiju. Sindroma cēlonis vēl nav skaidrs.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Dažiem pacientiem ir novērota pārejoša matu izkrišana. Šī parādība nav saistīta ar devas lielumu. Matu ataugšana parasti sākas sešu mēnešu laikā, tomēr tie var kļūt cirtaināki nekā agrāk. Retos gadījumos ir aprakstīta porfīrija. Ļoti retos gadījumos ir aprakstīts hirsūtisms un pinnes.

Retos gadījumos ir aprakstītas ādas reakcijas, piemēram, eksantēma. Izņēmuma gadījumos ir aprakstīta toksiska epidermāla nekrolīze, Stīvensa-Džonsona sindroms un multiformā eritēma.

Endokrīnās sistēmas traucējumi

Atsevišķos gadījumos ir aprakstīta dismenoreja vai amenoreja. Ļoti reti ir novērota ginekomastija.

Metabolisma un barošanās traucējumi

Ir iespējama hiperamoniēmija bez aknu funkcijas analīžu rezultātu izmaiņām. Bieži ir iespējama izolēta, vidējas intensitātes hiperamoniēmija. Parasti tā ir pārejoša un terapiju pārtraukt nav nepieciešams. Tomēr hiperamoniēmijai var pievienoties klīniski simptomi, piemēram, vemšana, ataksija un pieaugoši apziņas traucējumi. Šādu simptomu gadījumā valproiskābes lietošana ir jāpārtrauc. Ir aprakstīta arī ar neiroloģiskiem simptomiem saistīta hiperamoniēmija (skatīt arī apakšpunktu 4.4 “*Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā*”). Retos gadījumos ir aprakstīta tūska.

Imūnās sistēmas traucējumi

Dažkārt ir aprakstīts vaskulīts. Ir aprakstītas alerģiskas reakcijas (robežās no izsitumiem līdz paaugstinātas jutības reakcijām). Retāk ir aprakstīta sistēmiska sarkanā vilkēde.

Aknu un/vai žultceļu traucējumi

Terapijas sākumā ir iespējams pārejošs transamināžu līmeņa pieaugums. Retākos gadījumos pēc valproiskābes ieņemšanas ir aprakstīti smagi aknu bojājumi. Atsevišķos gadījumos iznākums bija letāls (skatīt arī apakšpunktu 4.4 “*Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā*”). Retos gadījumos ir aprakstīta porfīrija.

Psihiskie traucējumi

Depresija.

4.9. Pārdozēšana

Ir aprakstīti gan nejaušas, gan tīšas pārdozēšanas gadījumi. Ja aktīvās vielas koncentrācija plazmā maksimālo terapeitisko koncentrāciju pārsniedz no 5 līdz 6 reizēm, citi simptomi, izņemot sliktu dūšu, vemšanu un reiboni, nav gaidāmi.

Masīvas pārdozēšanas gadījumā, t. i., ja aktīvās vielas koncentrācija plazmā maksimālo terapeitisko koncentrāciju pārsniedz 10 līdz 20 reizes (skatīt arī apakšpunktu 5.2 “*Farmakokinētiskās īpašības*”), ir iespējams smags CNS nomākums un elpošanas nomākums, tomēr simptomi var ievērojami variēt. Ja aktīvās vielas koncentrācija plazmā ir ļoti augsta, ir aprakstīti krampji. Ir aprakstīta smadzeņu tūska un intrakraniāla hipertensija. Pēc ārkārtīgi masīvas pārdozēšanas ir bijuši vairāki nāves gadījumi.

Pārdozēšanai ir ieteicama stacionāra terapija, kas ietver vemšanas izraisīšanu, kuņģa skalošanu, mākslīgu plaušu ventilāciju un citus pasākumus dzīvības funkciju uzturēšanai.

Veiksmīgi ir izmantota hemodialīze un hemoperfūzija. Ir lietots arī naloksons (intravenozi), dažkārt kombinācijā ar aktivēto ogli perorāli.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretepilepsijas līdzekļi, taukskābju atvasinājumi.

ATĶ kods: N03A G01.

Valproiskābe ir pretkrampju līdzeklis.

Visticamāk, vielas darbības mehānisms ir gamma-aminosviestskābes (GASS) inhibējošās iedarbības veicināšana, iedarbojoties uz turpmāko GASS sintēzi un metabolismu.

Glutamīnskābes dekarboksilāzes aktivācijas un GASS transamināzes inhibīcijas rezultātā sinaptosomās un starpsinaptiskajā spraugā ievērojami pieaug GASS koncentrācija. Kā inhibējošs neiromediatora GASS kavē pre- un postsinaptisko izlādi un tādējādi novērš krampju tālāko attīstību. Valproāta psihotropā iedarbība uzlabo vizuāli- motoro koordināciju un koncentrēšanās spēju.

Vairākos placebo-kontrolētos klīniskajos pētījumos pierādīta valproāta laba efektivitāte un ātra darbība mānijas epizožu ārstēšanā pacientiem ar mānijas- depresijas (bipolāriem) traucējumiem.

Vairākos placebo- kontrolētos klīniskajos pētījumos pierādīta valproāta efektivitāte migrēnas lēkmju profilaksē. Ilgstoša lietošana šādas indikācijas gadījumā tiks novērtēta tuvāko 3 gadu periodā.

11 pretkrampju zāļu, lietotas epilepsijas un psihisku traucējumu (tai skaitā bipolārie traucējumi, šizofrēnija un trauksmes stāvokļi) vai citu traucējumu (tai skaitā neiropātisko sāpju) ārstēšanā, randomizētu placebo kontrolētu pētījumu meta analīze (kopumā 199 pētījumi ar 27.863 pacientiem zāļu grupā un 16.029 pacientiem placebo grupā) sniedz datus par nedaudz paaugstinātu pašnāvības domu un pašnāvnieciskas uzvedības risku, pacientiem zāļu grupā salīdzinot ar pacientiem placebo grupā. Šos gadījumus novēroja starp 2 un 24 terapijas nedēļu visu zāļu pētījumos līdzīgi. Paaugstinātu pašnāvības domu un pašnāvnieciskas uzvedības risks pretepilepsijas zāļu pacientiem ārstētiem ar pretepilepsijas zālēm tika novērtēts ar 0.43 %, kas ir gandrīz divas reizes augstāks, nekā placebo pacientu grupai ar 0.24%, kas atbilst 2 papildus gadījumiem uz 1000 pacientiem pretepilepsijas zāļu grupā salīdzinot ar pacientiem placebo grupā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Absorbējamība

Aktīvā viela no kapsulām, kas ir rezistenta pret kuņģa skābi, atbrīvojas tikai tievajās zarnās, kur arī tiek absorbēta. Absolūtā biopieejamība ir gandrīz 100%. Visaugstākā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 2-3 stundas pēc lietošanas. Vienlaicīga barības uzņemšana absorbētās aktīvās vielas daudzumu neietekmē. Atkarībā no laika intervāla starp devām, līdzsvara koncentrācija plazmā tiek sasniegta pēc 2 - 4 dienām. Efektīvā terapeitiskā koncentrācija plazmā epilepsijas slimniekiem ir robežās no 40 līdz 100 mg/l (278-694 μmol/l) un 50 līdz 125 mg/l (300-750 μmol/l) dažiem pacientiem ar bipolāriem traucējumiem vai migrēnu. Ir novērotas izteikta inter- un intra- individuāla plazmas koncentrācijas mainība.

Izkliede

Valproāta saistība ar plazmas proteīniem ir aptuveni 80-95%. Ja koncentrācija plazmā pārsniedz 100 mg/l, brīvās frakcijas daudzums pieaug. Valproāts galvenokārt izkļiedējas asinīs. Valproāta koncentrācija cerebrospinalajā šķidrumā ir salīdzināma ar brīvā valproāta koncentrāciju plazmā. Valproāts šķērso placentāro barjeru un izdalās arī ar mātes pienu (1 - 10% no kopējās koncentrācijas serumā).

Metabolisms

Valproāts metabolizējas aknās, galvenokārt glikuronizācijas ceļā. Valproāts inhibē citohroma P450 enzīmu sistēmu.

Ekskrēcija

Valproāta ekskrēcija galvenokārt notiek glikuronskābes atvasinājumu formā caur nierēm. Eliminācijas pusperiods ir 10 - 15 stundas. Bērniem tas ir ievērojami īsāks – 6 - 10 stundas.

Īpašas pacientu grupas.

Gados vecāki pacienti: gados vecākiem pacientiem valproāta farmakokinētika var būt izmainīta palielinātās izkļiedes un samazinātās proteīnu saistīšanās dēļ, kas rezultējas brīvās zāļu frakcijas

koncentrācijas pieaugumā.

Pacienti ar nieru mazspēju: sakarā ar samazinātu saistīšanos ar proteīniem, kā rezultātā pieaug brīvās aktīvās vielas koncentrācija, pacientiem ar nieru mazspēju valproāta farmakokinētika var mainīties.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem: aknu cirozes slimniekiem un pacientiem, kuri atveseļojas pēc akūta hepatīta, salīdzinot ar kontroles grupu, eliminācijas pusperiods ir ievērojami ilgāks, kas norāda, ka pacientiem ar aknu disfunkciju ir traucēts vielas klīrenss.

5.3. Preklīniskie drošības dati

Valproāta hroniskās toksicitātes pētījumu rezultāti pierāda, ka žurkām un suņiem samazinās spermatogēnēze un atrofējas sēklinieki. Genotoksicitātes pārbaudes mutagēnu potenciālu neuzrāda. Kancerogenitātes pētījumos vīriešu dzimuma žurkām tika konstatēts paaugstināts zemādas fibrosarkomu biežums. Šo datu nozīme cilvēkam nav zināma. Ir viennozīmīgi pierādīts, ka dzīvniekiem valproāts ir teratogēns.

6. FARMACEITISKIE DATI

6.1. Palīgvielas

Karions 83, glicerīns 85 %, želatīns, titāna dioksīds (E 171), sarkanais dzelzs oksīds (E 172), sāļsskābe, šellaka, melnais dzelzs dioksīds (E172), metakrilskābes etilakrilāta kopolimēra (1:1) dispersija, trietilcitrāts, makrogols 6000, II tipa glicerīna monostearāts.

6.2. Nesaderība

Nav zināma.

6.3. Uzglabāšanas laiks

5 gadi.

6.4. Uzglabāšanas noteikumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C! Neatdzesēt un nesasaldēt. Sargāt no gaismas. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

6.5. Iepakojums

Al/PVH/PVDH vai Al/PVH blistera iepakojumā 100 kapsulas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Gerot Pharmazeutika Ges.m.b.H, Arnethgasse 3, A-1160 Vienna, Austrija.

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

Convulex 150 mg- 99-0604

Convulex 300 mg- 99-0605

Convulex 500 mg- 99-0606

9. REĢISTRĀCIJAS/ PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

2.12.2004./27.11.2009.

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

10/10/2010

Gerot Pharmazeutika G. m.b.H. pilnvarotā pārstāve