

VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäilyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orfiril 100 mg/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Natriumvalproaatti 100 mg/ml.

Yksi 3 ml:n injektionesteampulli sisältää 300 mg natriumvalproaattia.

Yksi 10 ml:n injektionesteampulli sisältää 1000 mg natriumvalproaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 3 ml:n ampulli Orfiril 100 mg/ml injektionestettä, liuosta, sisältää 1,81 mmol (41,6 mg) natriumia.

Yksi 10 ml:n ampulli Orfiril 100 mg/ml injektionestettä, liuosta, sisältää 6,0 mmol (138,8 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Orfiril-injektionestettä käytetään epilepsiapotilailla, joilla oraalinen natriumvalproaattihoito ei ole mahdollinen.

Ensisijaisesti yleistyneet epilepsia-kohtaukset kuten poissaolo-kohtaukset (petit mal, poissaolo), myokloniset ja toonis-klooniset kohtaukset.

Natriumvalproaattia voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä muun epilepsialääkityksen kanssa muuntyyppisten kohtausten, esim. yksinkertaisten tai monimuotoisten osittaisten kohtausten tai toissijaisesti yleistyneiden osittaisten kohtausten, yhteydessä.

4.2 Annostus ja antotapa

Orfiril 100 mg/ml injektioneste on tarkoitettu vain laskimonsisäiseen annostukseen.

Annostus

Annos määritetään iän ja painon mukaan, ja lääkäri valvoo sitä yksilöllisesti käyttäen apunaan pitoisuusmäärittämiä. Pitoisuutta plasmassa pitää seurata tarkasti ja annosta tarvittaessa muuttaa parenteraaliseen hoitoon siirryttäessä, parenteraalisen hoidon aikana ja siirryttäessä takaisin suun kautta tapahtuvaan antoon, erityisesti potilailla, jotka saavat valproaattia suurina annoksina, tai potilailla, jotka saavat valproaatin metaboliaan mahdollisesti vaikuttavia lääkevalmisteita. Hoitoteho

saavutetaan yleensä plasmapitoisuuksilla 50 - 100 mg/l (340 - 700 mikromol/l). Keskimääräiset päiväannokset ylläpitohoidon aikana ovat seuraavat:

Lapset	30 mg natriumvalproaattia/painokilo
Nuoret	25 mg natriumvalproaattia/painokilo
Aikuiset	20 mg natriumvalproaattia/painokilo

Lasten ja nuorten suuremmat ylläpitoannokset johtuvat näiden potilaiden suuremmista valproaattipuhdistuma-arvoista.

Hoidon aloitus, tai ylläpitohoidon jatkaminen potilaalla, joka jo käyttää valproaattia:

Lapset ja aikuiset

Uudelle potilaalle aluksi 5–10 mg/kg bolusannos natriumvalproaattia hitaana laskimonsisäisenä (i.v.) injektiona 3-5 minuutin ajan. Annosta suurennetaan 5 mg/kg joka 4–7 vuorokausi kullekin ikäryhmälle suositettuun ylläpitoannokseen saakka tai kunnes tyydyttävä kliininen vaste saavutetaan. Päiväannos jaetaan 3–4 yksittäiseen annokseen. Lääkevalmistetta jo saavalle potilaalle suositellaan hänen tavallisen oraalisesti käyttämänsä kerta-annoksen (mg) verran hitaana i.v.-injektiona 3-5 minuutin ajan tai lyhyenä infuusiona. Antoa jatketaan tarvittaessa toistuvina injektioina joka 6. tunti, tai hitaana i.v.-infuusiona nopeudella 0,6–1 mg/kg/h, kunnes potilas voi ottaa lääkkeensä suun kautta.

Lapsille suositellaan käytettäväksi natriumvalproaattia 30 mg/kg/vrk:n ylläpitoannoksena, mutta ellei riittävää kohtausten hallintaa saavuteta, annos voidaan nostaa tasolle 40 mg/kg/vrk. Tällöin plasman valproiinihappopitoisuuksia pitää seurata usein. On huomattava, että alle 2 kk:n ikäisillä imeväisillä valproiinihapon eliminaation puoliintumisaika voi olla jopa 60 tuntia. Tämä on otettava huomioon, kun annosta suurennetaan ylläpitotasolle. Suosituksen mukainen aikuisten maksimiannos on 2400 mg/vrk.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla plasman vapaan valproiinihapon lisääntyminen pitää ottaa huomioon ja annosta vähennetään sen mukaisesti.

Tytöt ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Valproaattihoidon aloittavalla ja sitä valvovalla erikoislääkärillä on oltava kokemusta epilepsian hoidosta. Valproaattihoidon saa aloittaa tytöille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, vain, jos muut hoidot ovat tehottomia tai niitä ei siedetä.

Valproaattihoidon määrätään ja luovutetaan apteekista valproaatin raskaudenehkäisyohjelman mukaisesti (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Valproaattihoidon määrättäessä on suosittava monoterapiaa ja pienintä tehokasta annosta sekä pitkävaikutteista lääkemuotoa, jos mahdollista. Vuorokausiannos on jaettava vähintään kahteen antokertaan (ks. kohta 4.6).

Antotapa

Orfiril-injektioneste voidaan antaa hitaana i.v.-injektiona tai infuusiona 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridissa tai 50 mg/ml (5 %) glukosissa.

Hoidon kesto

Laskimonsisäisesti annettava Orfiril-injektioneste korvataan oraalisella hoidolla heti kun se on mahdollista. Kliinisissä tutkimuksissa Orfiril 100 mg/ml injektioneste -hoidosta ei ole kokemusta kuin muutaman päivän ajalta.

4.3 Vasta-aiheet

Orfiril-injektioneste on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- joilla on tai on ollut maksasairaus ja/tai on parhaillaan vaikea maksan tai haiman toimintahäiriö
- joilla on suvussa maksasairautta

- joiden sisar tai veli on kuollut maksan toimintahäiriöön natriumvalproaattihoidon aikana
- joilla on porfyria
- joilla on veren hyytymishäiriö tai trombosytopenia
- joilla on ureakierron häiriö (ks. kohta 4.4)
- raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täytyvät (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Valproaatti on vasta-aiheinen potilailla, joilla tiedetään olevan mitokondriaalista polymeraasi gamma (POLG) -entsyymiä koodaavan tuman geenin mutaatioiden aiheuttama mitokondriotauti (esimerkiksi Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä), ja alle kaksivuotiailla lapsilla, joilla epäillään olevan POLG-mutaatioon liittyvä sairaus (ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaudenehkäisyohjelma

Valproaatti on erittäin teratogeeninen ja kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla on suuri riski saada synnynnäisiä epämuodostumia ja hermostollisia kehityshäiriöitä (ks. kohta 4.6).

Orfiril-injektioneste on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).
- naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täytyvät (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Raskaudenehkäisyohjelman ehdot:

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että

- yksilöllinen tilanne arvioidaan jokaisessa tapauksessa potilaan kanssa keskustelemalla, jotta taataan hänen sitoutumisensa, keskustellaan hoitovaihtoehtoista ja varmistetaan, että hän ymmärtää riskit ja tarvittavat toimenpiteet riskien minimoimiseksi
- raskauden mahdollisuus arvioidaan kaikilta naispotilailta
- potilas on ymmärtänyt ja tiedostaa synnynnäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden riskit mukaan lukien näiden riskien suuruuden kohdussa valproaatille altistuneille lapsille
- potilas ymmärtää ennen hoidon aloitusta ja tarvittaessa hoidon aikana tehtävien raskaustestien tarpeen
- potilasta neuvotaan raskauden ehkäisyssä ja että potilas kykenee käyttämään tehokasta raskauden ehkäisyä ilman keskeytyksiä koko valproaattihoidon ajan (lisätietoja tämän laatikoidun varoituksen raskauden ehkäisy -alakohdassa)
- potilas ymmärtää, että epilepsian hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on tarpeellista tehdä hoitoarvio säännöllisesti (vähintään vuosittain)
- potilas ymmärtää tarpeen kääntyä lääkärin puoleen heti, kun hän suunnittelee raskautta, jotta varmistetaan oikea-aikainen keskustelu ja siirtyminen vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen raskauden ehkäisyn keskeyttämistä
- potilas ymmärtää raskaustilanteessa kääntyä välittömästi lääkärin puoleen
- potilas on saanut potilasoppaan
- potilas on ilmaissut ymmärtäneensä valproaatin käyttöön liittyvät riskit ja tarvittavat varotoimet (vuosittainen riskien hyväksymislomake).

Nämä ehdot koskevat myös naisia, jotka eivät tällä hetkellä ole seksuaalisesti aktiivisia, ellei lääkkeen määrääjä arvioi, että on vakuuttavia syitä, jotka osoittavat, että raskauden riskiä ei ole olemassa.

Tytöt

- Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että tyttöjen vanhemmat/hoitajat ymmärtävät tarpeen ottaa yhteyttä erikoislääkəriin, kun valproaattia käyttävän tytön kuukautiset alkavat.
- Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että tyttöjen, joiden kuukautiset ovat alkaneet,

vanhemmille/huoltajille tarjotaan kattavasti tietoa synnynnäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden riskeistä mukaan lukien näiden riskien suuruudesta kohdussa valproaatille altistuneille lapsille.

- Lääkettä määräävän erikoislääkärin on vuosittain arvioitava valproaattihoidon tarve uudelleen ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa potilaille, joiden kuukautiset ovat alkaneet. Jos valproaatti on ainoa sopiva hoito, on keskusteltava tarpeesta käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä ja kaikista muista raskaudenehkäisyohjelman ehdoista. Erikoislääkärin on yritettävä tehdä kaikki mahdollinen tyttöjen hoidon vaihtamiseksi vaihtoehtoiseen hoitoon ennen aikuiseksi tuloa.

Raskaustesti

Raskaus on poissuljettava ennen valproaattihoidon aloittamista. Valproaattihoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ilman terveyspalvelujen tuottajan vahvistamaa negatiivista raskaustestitulosta (raskaustesti plasmasta), jotta poissuljetaan tahaton käyttö raskauden aikana.

Raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi ja joille on määrätty valproaattia, on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä ilman keskeytyksiä koko valproaattihoidon ajan. Näille potilaille on tarjottava kattavasti tietoa raskauden ehkäisystä ja heidät on ohjattava saamaan ehkäisyneuvontaa, jos he eivät käytä tehokasta ehkäisymenetelmää. Vähintään yhtä tehokasta ehkäisymenetelmää (mieluummin käyttäjästä riippumatonta muotoa, kuten kohdunsisäistä ehkäisintä tai implanttia) tai kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, estemenetelmä mukaan lukien, on käytettävä. Ehkäisymenetelmää valittaessa on yksilöllinen tilanne arvioitava jokaisessa tapauksessa potilaan kanssa keskustelemalla, jotta taataan hänen sitoutumisensa ja hoitomyöntyvyys valittuihin menetelmiin. Vaikka hänellä ei olisikaan kuukautisia, hänen on noudatettava kaikkia neuvoja tehokkaasta ehkäisystä.

Erikoislääkärin tekemä vuosittainen hoidon arvio

Erikoislääkärin on arvioitava vähintään kerran vuodessa, onko valproaatti sopivin hoito potilaalle. Erikoislääkärin on keskusteltava vuosittaisesta riskien hyväksymislomakkeesta ja varmistettava, että potilas on ymmärtänyt sen sisällön hoidon alussa ja jokaisen vuosittaisen hoitoarvion aikana.

Raskauden suunnittelu

Jos lääkettä epilepsian hoitoon käyttävä nainen suunnittelee raskautta, epilepsian hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on arvioitava valproaattihoito uudelleen ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Kaikki mahdollinen on tehtävä hoidon vaihtamiseksi sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään (ks. kohta 4.6). Jos vaihto ei ole mahdollista, naiselle on annettava lisäneuvontaa valproaattihoidon syntymättömään lapseen kohdistuvista riskeistä tukemaan hänen perhesuunnittelua koskevaa tietoon perustuvaa päätöstään.

Raskauden alkaessa

Jos valproaattia käyttävä nainen tulee raskaaksi, hänet on välittömästi ohjattava erikoislääkärin vastaanotolle, jotta valproaattihoito arvioidaan uudelleen ja harkitaan vaihtoehtoista hoitoa. Potilaat, jotka ovat altistuneet valproaatille raskaana ollessaan ja heidän kumppaninsa on ohjattava teratologiaan perehtyneen erikoislääkärin vastaanotolle raskaussaltistuksen arviointia ja neuvontaa varten (ks. kohta 4.6).

Apteekkihenkilökunnan on varmistettava, että

- potilaskortti annetaan joka kerta, kun valproaattia luovutetaan apteekista ja että potilaat ymmärtävät potilaskortin sisällön
- potilaita neuvotaan, että valproaattihoitoa ei saa keskeyttää ja että on välittömästi otettava yhteyttä erikoislääkäriin, jos suunnittelee tai epäilee raskautta.

Koulutusmateriaali

Tukeakseen terveydenhuollon ammattilaisia ja potilaita välttämään raskauden aikaista valproaattialtistusta, myyntiluvanhaltija tarjoaa koulutusmateriaalia varoitusten vahvistamiseksi. Lisäksi annetaan ohjeita valproaatin käytöstä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ja lisätietoja raskaudenehkäisyohjelmasta. Potilasopas ja potilaskortti on annettava kaikille naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka käyttävät valproaattia.

Vuosittaista riskien hyväksymislomaketta on käytettävä, kun hoito aloitetaan ja erikoislääkärin tekemän valproaattihoiton jokaisen vuosittaisen arvion aikana.

Natriumvalproaattia pitää käyttää vain erityistä varovaisuutta noudattaen (suhteellinen vasta-aihe)

- pikkulapsilla ja lapsilla, joita on hoidettava useilla samanaikaisesti annettavilla epilepsialäkkeillä
- potilailla, joilla on luuydinvaurio (edellyttää tarkkaa seurantaa)
- lapsilla ja nuorilla, jotka ovat monivammaisia ja joilla on vaikeita epilepsian muotoja
- potilailla, joilla on perinnöllinen entsyymipuutos sairaus
- potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja hypoproteinemia (vapaan valproiinihapon pitoisuuden suureneminen plasmassa on huomioitava ja annosta on pienennettävä sen mukaisesti).

Maksa- ja haimavaurio

Harvinaisissa tapauksissa on todettu vaikea, kuolemaan johtanut maksa- tai haimavaurio erityisesti sellaisilla lapsilla ja nuorilla, jotka ovat saaneet muita epilepsialäkkeitä sisältävää yhdistelmähoitoa. Tämä vaikutus kohdistuu useimmin alle 3-vuotiaisiin imeväisiin ja pikkulapsiin, joilla on vaikeita epilepsia-kohtauksia, erityisesti kun niihin liittyy aivovaurio, kehitysvammaisuus ja/tai perinnöllinen aineenvaihduntasairaus. Natriumvalproaattia tulisi antaa erityistä varovaisuutta noudattaen ja ainoana lääkkeenä tässä potilasryhmässä. Kokemus on osoittanut, että tätä vanhemmilla potilailla (erityisesti yli 10-vuotiailla) maksasairautta esiintyy huomattavasti harvemmin. Suurimmassa osassa tapauksista maksavaurio todettiin ensimmäisten kuuden hoitokuukauden aikana, erityisesti 2. ja 12. viikon välisenä aikana, ja se oli useimmiten yhteydessä muiden epilepsialäkkeiden samanaikaiseen käyttöön.

Vaikeaa tai kuolemaan johtavaa maksavauriota edeltävästi voi esiintyä ei-spesifisiä oireita, kuten kohtausten tihentymistä, fyysistä huonovointisuutta, pahoinvointia, ruokahaluttomuutta, keskiylävatsan kipua, oksentelua, väsymystä, haluttomuutta, erityyppistä paikallista tai yleistynyttä turvotusta, ikterusta ja letargiaa. Näiden oireiden esiintymistä on seurattava tarkasti.

Natriumvalproaattihoito on keskeytettävä viipymättä, jos potilaan yleiskunnossa on selittämättömiä häiriöitä tai potilaalla on vaikean maksan toimintahäiriön tai haimavaurion kliinisiä oireita tai verenvuototaipumusta. Seerumin aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) kolminkertaistuminen, alkalisen fosfataasin ja bilirubiiniarvon nousu ja proteiiniarvojen muutokset sekä maksan transaminaasiarvojen vähäinen suureneminen (1,5-2-kertaiseksi) ja samanaikaisesti esiintyvä äkillinen kuumeinen infektio ja selvä koagulaatiohäiriö ovat hoidon keskeyttämisen perusteita.

Itsemurha-ajatukset ja käyttäytyminen

Epilepsialäkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, plasebokontrolloitujen epilepsialäketutkimusten meta-analyysi osoitti myös itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois natriumvalproaatin käyttäjillä. Tästä syystä potilaita pitää seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta pitää harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Potilaat, joilla tiedetään tai epäillään olevan jokin mitokondriotauti

Valproaatin käyttö saattaa tuoda esiin tai pahentaa mitokondriotautien kliinisiä löydöksiä. Näitä tauteja aiheuttavat mitokondriaalisen DNA:n sekä tuman POLG-geenin mutaatiot. Varsinkin valproaatin aiheuttamia akuutteja maksavaurioita ja maksaperäisiä kuolemantapauksia on raportoitu enemmän potilailla, joilla on mitokondriaalista POLG-entsyymiä koodaavan geenin mutaatioiden aiheuttamia perinnöllisiä neurometabolisia oireyhtymiä, esimerkiksi Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä.

POLG-entsyymien toimintahäiriöihin liittyviä tauteja on aiheetta epäillä, jos potilaan suvussa on POLG-geenivirheitä tai potilaalla itsellään näihin tauteihin viittaavia oireita. Löydöksiä ovat esimerkiksi selittämätön enkefalopatia, vaikeahoitoinen epilepsia (paikallisalkuinen, myoklonioita), status epilepticus, kehitysviiveet, psykomotorinen taantuminen, aksonaalinen sensorimotorinen neuropatia, myopatia, pikkuaivoataksia, silmälihshalvaus tai komplisoitunut migreeni, johon liittyy oksipitaalinen aura. POLG-geenin mutaatioiden tutkimus on tehtävä osana näiden tautien diagnostista arviota nykyisen kliinisen käytännön mukaisesti (ks. kohta 4.3).

Hyperammonemia

Natriumvalproaattihoito voi lisätä plasman ammoniakkipitoisuutta (hyperammonemia). Siksi plasman ammoniakki- ja valproiinihappopitoisuutta tulee seurata, jos potilaalla esiintyy apatiaa, uneliaisuutta, oksentelua, hypotoniaa tai kohtausten tihtymistä. Tarvittaessa annostusta tulee pienentää.

Epäiltäessä ureakierron entsyymihäiriötä potilaan metabolia tulee tutkia ennen valproiinihappohoidon aloittamista valproaatin aiheuttaman hyperammonemiariskin takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.8).

Kohtauksien paheneminen

Muiden epilepsialääkkeiden tavoin valproaatti voi aiheuttaa joillekin potilaille voimien parantumisen sijaan ohimenevää kouristusten yleistymistä ja vaikeutumista (mukaan lukien epileptinen sarjakohtaus) tai uudentyyppisten kouristusten ilmaantumista. Jos kouristukset pahentuvat, potilasta on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin välittömästi (ks. kohta 4.8).

Lupus erythematosus

Natriumvalproaatin käyttö aiheuttaa vain harvoin immuunijärjestelmän reaktioita. Potilaille, joilla on lupus erythematosuksen oireita, sitä tulee antaa vasta, kun riskit ja hyödyt on punnittu huolellisesti.

Veren hyytymiseen vaikuttavat tekijät

Satunnaisesti, erityisesti suurten annosten käytön yhteydessä, saattaa esiintyä verenvuodon pitkittymistä ja/tai trombosytopeniaa. Siksi lisätutkimukset ovat tarpeen, jos potilaalla esiintyy odottamatonta limakalvoverenvuotoa tai lisääntyntä mustelmanmuodostustaipumusta.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos tromboplastiiniaika on merkitsevästi pidentynyt ja jos potilaan muissa laboratorioarvoissa ilmenee samanaikaisesti muutoksia, kuten fibrinogeeniarvon ja hyytymistekijöiden (ensisijaisesti hyytymistekijä VIII) vähenemistä tai bilirubiiniarvon tai maksaentsyymien lisääntymistä. Trombosyyttien, tromboplastiiniajan, vuotoajan ja fibrinogeeniarvon määrittämistä suositellaan ennen kirurgisia toimenpiteitä ja hammaskirurgiaa.

Jos samanaikaisesti annetaan K-vitamiinin antagonisteja, protrombiiniaikaa on seurattava tarkoin.

Painon nousu ja munasarjojen monirakkulatauti

Kun natriumvalproaattia annetaan naisille ja etenkin nuorille tytöille, heillä on seurattava mahdollista painon nousua ja kuukautiskierron häiriöitä, koska natriumvalproaatti saattaa suurentaa munasarjojen monirakkulataudin riskiä. Tämä sisältää myös hyperandrogenismin ja anovulaation, joihin ei liity havaittavissa olevia lisämunaisten tai aivolisäkkeen toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.8).

Karnitiinipalmityylitransferaasin tyyppi II puutos

Potilaita, joilla on karnitiinipalmityylitransferaasin (CPT) tyyppi II puutos, on varoitettava normaalia suuremmasta raskauden riskistä natriumvalproaatin käytön yhteydessä.

Natriumvalproaatti ja HI-virus

Natriumvalproaatin on joissakin *in vitro* -tutkimuksissa todettu stimuloivan HI-viruksen replikaatiota. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Karbpeneemit

Valproiinihapon/natriumvalproaatin ja karbpeneemien samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Diabetesta sairastavat

Natriumvalproaatti metaboloituu osittain **ketoaineiksi**, joten väärän positiivisen tuloksen mahdollisuus ketoainetestissä on otettava huomioon diabeetikoilla, joilla epäillään ketoasidoosia.

Anto laskimoon

Huolellinen injektiotekniikan noudattaminen on välttämätöntä, jotta injektio ei osu valtimeen, laskimon viereen, ihon alle tai lihakseen, mistä on seurauksena kuduskuolio.

Pediatriset potilaat

Pikkulapsilla natriumvalproaatti on ensisijainen vaikuttava aine vain erikoistapauksissa; sitä tulee käyttää vain suurta varovaisuutta noudattaen ja riski-hyötysuhteen huolellisen arvioinnin jälkeen ja, mikäli mahdollista, ainoana lääkkeenä.

Seuraava kliinisten ja laboratoriotutkimusten aikataulu (ks. alla) koskee lapsia:

Ennen hoidon aloittamista, sen jälkeen kerran kuussa 6 kuukauden ajan ja sitten kahdesti 3 kuukauden välein. Lisäksi suositellaan, että vanhemmat/huoltajat olisivat säännöllisesti yhteydessä hoitavaan lääkäriin puhelimitse laboratoriotutkimusten välisinä aikoina, jotta mahdolliset toksisuus- tai muut kliiniset oireet havaittaisiin varhaisvaiheessa.

Ennen hoidon alkua tehtävät laboratoriotutkimukset:

Täydellinen verenkuvat (TVK), myös trombosyytit, hyytymisarvot (tromboplastiiniaika = P-TT-SPA, fibrinogeeni), seerumin amylaasi, ASAT, ALAT, alkaalinen fosfataasi, kokonaisbilirubiini, proteiini, veren glukoosi.

Hoidon aikana tehtävät laboratoriotutkimukset:

Jos kliinisiä poikkeavuuksia ei ilmene, verenkuvan (myös trombosyytit) ja maksan aminotransferaasien määrittäminen riittää. Joka toiseen tutkimukseen tulisi kuitenkin kuulua hyytymismuuttujia mittaava testi (ks. yllä).

12 hoitokuukauden kuluttua riittää yleensä, että potilas tutkitaan 2-3 kertaa vuodessa (kliiniset ja laboratoriotutkimukset), jos poikkeavuuksia ei ilmene.

Nuorille ja aikuisille tehtävien kliinisten tutkimusten ja laboratoriotutkimusten aikataulu:

Nuorilla ja aikuisilla vaikeiden tai jopa kuolemaan johtavien komplikaatioiden riski on vähäinen. Suositus onkin, että *ennen hoidon aloittamista* tehtyjen (kuten lapsilla, ks. yllä) perusteellisen kliinisen tutkimuksen ja laboratoriotestien jälkeen tarkistettaisiin verenkuvat (myös trombosyytit) ja tehtäisiin maksan ja haiman toimintakokeet säännöllisin väliajoin, erityisesti ensimmäisten kuuden kuukauden aikana.

Hoitavan lääkärin ei kuitenkaan pitäisi luottaa yksinomaan veren kemiallisten muuttujien määrityksiin, koska niissä ei välttämättä esiinny poikkeavuuksia kaikissa tapauksissa. Potilaan aiemmat sairaudet ja kliiniset lääkärintutkimukset ovat ratkaisevan tärkeitä potilaan arvioinnille. On myös muistettava, että maksaentsyymiarvot voivat joillakin potilailla suurentua väliaikaisesti ilman että ilmenee merkkejä maksan toimintahäiriöstä, erityisesti hoidon alussa.

Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää 41,6 mg natriumia per **3 ml:n** ampulli, joka vastaa 2,1 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 138,8 mg natriumia per **10 ml:n** ampulli, joka vastaa 6,9 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset natriumvalproaattiin

Jos natriumvalproaatti yhdistetään muihin epilepsialäkkeisiin, on huomattava, että vastavuoroiset vaikutukset plasman pitoisuuksiin ovat mahdollisia: entsyymi-induktiota aiheuttavat epilepsialäkkeet kuten **fenobarbitaali, primidoni, fenytoiini** ja **karbamatsapiini** lisäävät valproiinihapon poistumista ja heikentävät siten sen vaikutusta. Valproiinihapon metabolittien pitoisuus voi nousta, jos samaan aikaan käytetään fenytoiinia tai fenobarbitaalia. Sen vuoksi näillä kahdella lääkkeellä hoidettuja potilaita on seurattava tarkkaan hyperammonemian merkkien ja oireiden varalta.

Felbamaatti lisää vapaan valproiinihapon pitoisuutta plasmassa annoksesta riippuvasti lineaarisesti noin 18 %.

Seerumin valproaattipitoisuuden on raportoitu pienenevän, kun sitä käytetään samanaikaisesti karbapeneemien kanssa. Valproaattipitoisuus laskee noin kahdessa päivässä 60–100 %. Pitoisuuden alenemisen nopeudesta ja suuruudesta johtuen karbapeneemien käyttö valproaattihoidossa olevilla potilailla on vaikea toteuttaa ja siksi sitä tulisi välttää (ks. kohta 4.4).

Rifampisiini saattaa pienentää valproaattipitoisuutta veressä, jolloin hoitoteho häviää. Valproaattiannosta saattaa siksi olla syytä säätää, kun sitä käytetään samanaikaisesti rifampisiin kanssa.

Meflokiini lisää valproiinihapon hajoamista, ja sillä voi olla myös spasmogeenista vaikutusta. Samanaikainen anto voi niin ollen aiheuttaa epilepsia-kohtauksia.

Proteasainestäjät, kuten lopinaviiri ja ritonaviiri, pienentävät valproaatin pitoisuutta plasmassa samaan aikaan annettuna.

Valproiinihapon pitoisuus seerumissa voi suurentua **simetidiinin, fluoksetiinin** ja **erytromysiinin** samanaikaisen annon yhteydessä. Fluoksetiinin samanaikaisen annon on kuitenkin raportoitu joissakin tapauksissa myös pienentäneen valproiinihappopitoisuutta seerumissa.

Natriumvalproaatin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Valproaatin aiheuttamalla **fenobarbitaali**pitoisuuden suurentumisella, joka voi ilmetä vaikeana sedaationa, on erityisen suuri kliininen merkitys. Jos sitä ilmenee, fenobarbitaalin tai primidonin annosta on pienennettävä (primidoni metaboloituu osittain fenobarbitaaliksi).

Valproiinihappo voi suurentaa vapaan (sitoutumattoman) **fenytoiinin** pitoisuutta huomattavasti ohimenevästi, mutta samanaikaisessa käytössä fenytoiinin kokonaispitoisuus pienenee. Yleensä tällä ei ole kliinistä merkitystä, koska vapaan fenytoiinin määrä pysyy riittävänä. Haittavaikutusriski, etenkin aivovaurioriski (ks. kohta 4.8), saattaa kuitenkin suurentua.

Valproiinihappo voi suurentaa **karbamatsapiini**-10-11-epoksidin pitoisuudet toksiselle alueelle, vaikka karbamatsapiinin pitoisuus olisi terapeuttisella alueella. Kliininen seuranta on aiheellista, etenkin yhdistelmähoitoa aloitettaessa, jolloin annosta on tarvittaessa muutettava.

Valproiinihappo estää lamotrigiinin metaboliaa. Siksi samanaikaisesti käytettävän lamotrigiinin annostusta on pienennettävä. Ihoreaktioiden riski vaikuttaisi olevan suurempi, jos valproiinihappoa sisältäviä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti **lamotrigiinin** kanssa.

Natriumvalproaatti suurentaa **etosuksimidin** pitoisuutta plasmassa, mikä saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia. Plasman etosuksimidipitoisuuden tarkkailua suositellaan, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti.

Valproiinihappo voi nostaa **rufinamidin** pitoisuutta plasmassa. Tämä nousu riippuu valproiinihapon pitoisuudesta. Erityisesti lasten hoidossa on oltava varovainen, sillä tämä vaikutus on suurempi lapsipopulaatiossa.

Valproiinihappo voi suurentaa **felbamaatin** pitoisuutta plasmassa noin 50 %. Myös muiden vaikuttavien aineiden kuten kodeiinin metabolia ja proteiiniinsitoutuminen muuttuvat.

Valproaatti syrjäytti terveillä koehenkilöillä **diatsepaamin** sidoksestaan plasman albumiinista ja esti sen metabolian. Sitoutumattoman diatsepaamin pitoisuus saattaa suurentua yhdistelmähoidossa, ja vapaan diatsepaamin plasmapuhdistuma ja jakautumistilavuus saattavat pienentyä (25 % ja 20 %). Puoliintumisaika pysyy kuitenkin ennallaan.

Valproaatin ja **loratsepaamin** samanaikainen antaminen terveille koehenkilöille vähensi loratsepaamin puhdistumaa plasmasta 40 %:iin saakka.

Valproiinihappo saattaa suurentaa **tsidovudiinipitoisuutta** plasmassa, jolloin toksisten reaktioiden riski suurenee.

Samanaikaisessa käytössä **nimodipiinipitoisuudet** voivat suurentua merkittävästi metabolian estymisen vuoksi.

Natriumvalproaatti saattaa voimistaa muiden psykotrooppisten lääkevalmisteiden, kuten **psykoosilääkkeiden, monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien, masennuslääkkeiden ja bentsodiatsepiinien**, vaikutusta, joten kliinistä seuranta suositellaan ja annosta on muutettava, jos se on tarkoituksenmukaista.

Valproiinihappo voi pienentää **olantsapiinin** pitoisuutta plasmassa.

Valproiinihappo voi nostaa **propofolin** pitoisuutta veressä. Propofoliannoksen pienentämistä on harkittava, jos sitä käytetään yhdessä valproaatin kanssa.

Muut yhteisvaikutukset

Ehkäisytabletteja käytävillä naisilla ei ole todettu valmisteiden pitoisuuden plasmassa pienenevän, koska natriumvalproaatilla ei ole entsyymejä indusoivaa vaikutusta.

Entsyymi-induktiota aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö voi lisätä maksatoksisuutta ja hyperammonemiaa.

Maksatoksisuutta mahdollisesti aiheuttavat lääkevalmisteet, myös alkoholi, voivat pahentaa maksatoksisuutta.

Valproiinihappoa ja **klonatsepaamia** sisältävien lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä esiintyi poissaolo- ja kohtauksia potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt poissaolotyyppisiä epilepsia-kohtauksia.

Valproaatin ja **topiramaatin** tai **asetatsolamidin** samanaikaiseen käyttöön on liittynyt enkefalopatiaa ja/tai hyperammonemiaa. Näillä kahdella lääkeaineella hoidettuja potilaita on seurattava tarkoin hyperammonemian oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Natriumvalproaatin ja **antikoagulanttien** (esim. varfariinin) tai asetyylisalisylihapon samanaikainen anto voi lisätä vuotoaipumusta. Asetyylisalisylihappo vähentää myös valproiinihapon sitoutumista plasman proteiineihin. Siksi veren hyyttymisarvojen säännöllistä seuranta suositellaan. Natriumvalproaattia ja asetyylisalisylihappoa ei pidä antaa samanaikaisesti potilaalle, jolla on kuumetta ja kipua, etenkin imeväisille ja pikkulapsille.

Natriumvalproaatin ja **ketiapiinin** samanaikainen annostelu voi suurentaa neutropenian/leukopenian riskiä.

Litiumin kanssa yhdistelmänä käytettäessä kummankin vaikuttavan aineen pitoisuutta plasmassa on seurattava säännöllisesti.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja ime tys

Valproaatin käyttö on vasta-aiheista epilepsian hoitoon raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole olemassa. Valproaatin käyttö on vasta-aiheista naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Raskaus

Valproaatin käyttö sekä monoterapiana että yhdistelmäterapiassa liitetään poikkeaviin raskauden lopputuloksiin. Saatavilla olevan tiedon mukaan valproaatin käyttöön yhdistelmähoitona liittyy suurempi epämuodostumien riski kuin valproaattiin monoterapiana.

Teratogeenisuus ja vaikutukset kehitykseen

Synnynnäiset epämuodostumat

Meta-analysistä saadut tiedot (jotka sisälsivät rekistereitä ja kohorttitutkimuksia) ovat osoittaneet, että 10,73 % epilepsiaa sairastavien naisten raskauden aikana valproaatille altistuneista lapsista kärsii synnynnäisistä epämuodostumista (95 % CI: 8,16 - 13,29). Tämä suurten epämuodostumien riski on suurempi verrattuna taustaväestöön, joiden riski on noin 2–3 %. Riski riippuu annoksesta, mutta raja-arvoa, jota pienemmällä annoksilla riskiä ei olisi, ei ole pystytty määrittämään.

Saatavilla olevat tiedot osoittavat pienten ja suurten epämuodostumien esiintyvyyden kasvun. Tavallisimpia epämuodostumia ovat hermostoputken kehityshäiriö, kasvojen epämuodostumat, huuli- ja suulakihalkio, ahdaskalloisuus, sydämen, munuaisten ja virtsa- ja sukupuolielinten puutteet, raajojen puutteet (sisältäen värttinäluun puutteet molemmin puolin) sekä useat epämuodostumat eri puolilla kehoa.

Kehityshäiriöt

Tiedot osoittavat, että kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla voi olla haittavaikutuksia, jotka kohdistuvat älylliseen ja fyysiseen kehitykseen. Riski näyttää riippuvan annoksesta, mutta raja-arvoa, jota pienemmällä annoksilla riskiä ei olisi, ei ole pystytty määrittämään saatavilla olevista tiedoista. On epävarmaa, mikä raskauden jakso on riskialtis näille vaikutuksille, ja riskin mahdollisuutta koko raskauden aikana ei voida poissulkea.

Esikouluikäisille, kohdussa valproaatille altistuneille lapsille tehdyt tutkimukset osoittavat, että jopa 30–40 %:lla on ollut viiveitä varhaisessa kehityksessä, kuten viivästynyt puhumisen ja kävelemisen alkaminen, heillä on alentuneet älylliset taidot, heikentyneet kielelliset taidot (puhuminen ja ymmärtäminen) ja muistiongelmia.

Kouluikäisiltä (6-vuotiailta) kohdussa valproaatille altistuneilta lapsilta mitattu älykkyysosamäärä oli keskimäärin 7–10 pistettä alhaisempi kuin niiden lasten, jotka olivat altistuneet muille epilepsialääkkeille. Vaikka sekoittavien tekijöiden osuutta ei voida poissulkea, on olemassa todisteita siitä, että valproaatille altistuneiden lasten älykkyuden heikkenemisen riski ei riipu äidin älykkyysosamäärästä.

Pitkäaikaistuloksia on vain vähän.

Saatavilla olevat tiedot osoittavat, että kohdussa valproaatille altistuneet lapset ovat suuremmassa riskissä saada autismikirjon häiriöitä (noin kolminkertainen riski) ja sairastua lapsuusajan autismiin (noin viisinkertainen riski) verrattuna taustaväestöön.

Rajallinen tutkimustieto viittaa siihen, että kohdussa valproaatille altistuneet lapset saattavat olla alttiimpia tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) oireiden kehittymiselle.

Jos nainen suunnittelee raskautta

Jos lääkettä epilepsian hoitoon käyttävä nainen suunnittelee raskautta, epilepsian hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on arvioitava valproaattihoito uudelleen ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Kaikki mahdollinen on tehtävä hoidon vaihtamiseksi sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään (ks. kohta 4.4). Jos vaihto ei ole mahdollista, naiselle on annettava lisäneuvontaa valproaattihoiton syntymättömään lapseen kohdistuvista riskeistä tukemaan hänen perhesuunnittelua koskevaa tietoon perustuvaa päätöstään.

Raskaana olevat naiset

Valproaatin käyttö on vasta-aiheista epilepsian hoitoon raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Jos valproaattihoitoa käyttävä nainen tulee raskaaksi, hänet on välittömästi ohjattava erikoislääkärin vastaanotolle vaihtoehtoisen hoidon harkitsemiseksi. Raskauden aikana äidin toonis-klooniset epileptiset kohtaukset ja epileptiset sarjakohtaukset (status epilepticus), joihin liittyy hapenpuute, voivat sisältää erityisen kuolemanriskin äidille ja syntymättömälle lapselle.

Jos raskaana olevalle naiselle on poikkeuksellisesti annettava valproaattia epilepsian hoitoon valproaatin raskaudenaikaisista tunnetuista riskeistä huolimatta ja vaihtoehtoisen hoidon huolellisen harkinnan jälkeen, on suositeltavaa:

- käyttää pienintä tehokasta annosta ja jakaa valproaatin vuorokausiannos useaksi pieneksi annokseksi, jotka otetaan päivän kuluessa. Pitkävaikutteiset lääke muodot voivat olla muita lääke muotoja parempi vaihtoehto suurten plasman huippupitoisuuksien välttämiseksi (ks. kohta 4.2).

Kaikki potilaat, jotka ovat altistuneet valproaatille raskaana ollessaan ja heidän kumppaninsa on ohjattava teratologiaan perehtyneen erikoislääkärin vastaanotolle raskausaltistuksen arviointia ja neuvontaa varten. Erityinen raskaudenaikainen seuranta on toteutettava mahdollisten hermostoputken kehityshäiriöiden tai muiden epämuodostumien esiintymisen havaitsemiseksi. Foolihappolisä ennen raskautta saattaa pienentää kaikissa raskauksissa esiintyvien hermostoputken kehityshäiriöiden riskiä. Saatavilla oleva näyttö ei kuitenkaan viittaa siihen, että foolihappo estäisi valproaattialtistuksesta johtuvia synnynnäisiä poikkeavuuksia tai epämuodostumia.

Riskit vastasyntyneelle

- Vastasyntyneiltä, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden aikana, on raportoitu verenvuoto-oireyhtymätapauksia erittäin harvoin. Tämä verenvuoto-oireyhtymä liittyy trombosytopeniaan, hypofibrinogenemiaan ja/tai muiden hyytymistekijöiden vähenemiseen. On raportoitu myös afibrinogenemiaa, joka voi olla kuolemaan johtava. Tämä oireyhtymä on kuitenkin erotettava K-vitamiinitekijöiden vähenemisestä, jota voivat aiheuttaa fenobarbitaali ja muut entsyymi-induktorit. Siksi on tutkittava vastasyntyneen verihyöntelemäärä, plasman fibrinogeenipitoisuus, hyytymiskokeet ja hyytymistekijät.
- Vastasyntyneiltä, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, on raportoitu hypoglykemia tapauksia.
- Vastasyntyneiltä, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden aikana, on raportoitu kilpirauhasen vajaatoimintatapauksia.
- Vastasyntyneille, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, voi ilmaantua vieroitusoireyhtymä (kuten erityisesti ahdistuneisuutta, ärtyvyyttä, yliärtyvyyttä, hermostuneisuutta, hyperkinesiaa, toonisuuden häiriöitä, vapinaa, kouristuksia ja ruokintaongelmia).

Imetys

Valproaatti erittyy äidinmaitoon. Pitoisuus äidinmaidossa on 1–10 % äidin seerumin valproaattipitoisuudesta. Hoitoa saaneiden äitien rintaruokituilla vastasyntyneillä/lapsilla on todettu hematologisia häiriöitä (ks. kohta 4.8).

On päätettävä keskeytetäänkö rintaruokinta vai keskeytetäänkö/pidättyäänkö Orfiril-hoidosta ottaen huomioon rintaruokinnan hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Valproaattia käyttäneillä naisilla on raportoitu amenorreaa, monirakkulaisia munasarjoja ja suurentunutta testosteronitasoa (ks. kohta 4.8). Valproaatin anto voi heikentää myös miesten hedelmällisyyttä (ks. kohta 4.8). Tapausraportit osoittavat, että vaikutukset hedelmällisyyteen menevät ohi hoidon lopettamisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Reaktioaika saattaa pidentyä natriumvalproaattihoidon aikana. Tämä tulee ottaa huomioon erityistä tarkkaavaisuutta vaativissa tehtävissä, esim. ajettaessa autolla tai käytettäessä koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Kaikkia suun kautta otettavan valproaatin käytön yhteydessä esiintyviä haittavaikutuksia tavataan myös käytettäessä Orfiril-injektionestettä. Parenteraalisen annon yhteydessä injektio kohdassa voi esiintyä polttelua.

Natriumvalproaatin yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat mahasuolikanavan häiriöt, joita esiintyy noin 20 %:lla potilaista. Yleensä ne ovat luonteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ohimeneviä ja harvoin vaativat hoidon keskeyttämistä.

Vaikeita (jopa kuolemaan johtavia) maksavaurioita on havaittu varsinkin lapsilla, jotka saavat suuria annoksia tai muita epilepsialäkkeitä sisältävää yhdistelmähoitoa.

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-yleisyyssluokituksen mukaisesti:

Hyvin yleinen (≥ 1/10)

Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)

Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)

Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)

Hyvin harvinainen (< 1/10 000)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)				Myelodysplastinen oireyhtymä		
Veri ja imukudos		Trombosytopenia (ks. kohta 4.4), leukopenia, anemia, verenvuoto	Pansytopenia	Luuytimen häiriöt, punasolulinjan aplasia, agranulosytoosi, makrosyyttinen anemia, makrosytoosi	Fibrinogeeni- ja/tai hyytymistekijä VIII:n pitoisuuden väheneminen, trombosyyttiaggregaation heikkeneminen, vuotoajan	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
					piteneminen, lymfosytopenia, neutropenia, eosinofilia	
Immuunijärjestelmä			Angioedeema	Lupus erythematosus, lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS-oireyhtymä)		Allergiset reaktiot (ks. myös <i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>)
Umpieritys			Hyperandrogenismi (hirsutismi, virilismi, akne, miestyypinen kaljuus, androgeenien liikatuotanto)	Kilpirauhasen vajaatoiminta		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperammoneemia* ¹	Painon lisääntyminen (munasarjojen monirakkula taudin riskitekijä, tarkka seuranta on tarpeen, ks. kohta 4.4) tai painon väheneminen, ruokahalun väheneminen tai lisääntyminen, hyperinsulinemia, hyponatremia, HDL-kolesteroli-pitoisuuden väheneminen	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	Insuliininkaltaista kasvutekijää sitovan proteiinin I pitoisuuksien väheneminen, lihavuus		
Psyykkiset häiriöt		Aggressiivisuus* ² , agitaatio* ² , keskittymisvaikeudet* ² , sekavuus, hallusinaatiot, ruokahalutto	Ärtyneisyys	Epänormaali käyttäytymisen* ² , psykomotorinen ylivilkkaus* ² , oppimisvaikeudet* ² , nukahtamisvai	Psykoosi, ahdistuneisuus, masennus	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
		muus		keudet		
Hermosto	Vapina	Päänsärky, tokkuraisuus, uneliaisuus, parestesiat, muistin heikkeneminen, nystagmus, huimaus, horros* ³ , kouristukset* ³ , ekstrapyramidaaliset häiriöt	Kohtauksien paheneminen, päänsärky, yliaktiivisuus, spastisuus, ataksia, letargia* ³ , enkefalopatia* ⁴ , parkinsonistinen oireyhtymä (korjaantuva). Ohimenevä tajuttomuus, johon liittyy joissakin tapauksissa kohtaustiheyden nousu. Makuaisin muutos* ⁵ .	Kognitiivinen häiriö, aivoatrofiaan liittyvä dementia (korjautuu hoidon lopettamisen jälkeen), diplopia, dysartria, koordinaatiohäiriöt		Sedaatio
Kuulo ja tasapainoelimen					Kuulonmenetyks (korjaantuva tai korjaantumaton), tinnitus	
Verisuonisto			Vaskuliitti			
Hengityselimet, rintakehä ja välirikarsina			(Eosinofiilinen) pleuraeffuusio			
Ruoansulatuselimistö	Kipu* ⁶ , pahoinvointi* ⁶ , oksentelu	Ripuli* ⁶ , ientien häiriöt (lähinnä ienhyperplasia), stomatiitti	Pankreatiitti (johtaa toisinaan kuolemaan, ks. kohta 4.4)	Syljen liikaeritys		
Maksa ja sappi		Maksan toimintakokien muutokset	Vaikea maksavaurio* ⁷ , mukaan lukien maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)			
Iho ja ihonalainen kudokset		Yliherkkyys, väliaikainen hiustenlähtö, hiusten haalistuminen ja kihartuminen, kynnen ja kynsipedin häiriöt	Eksanteema	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme		Hirsutismi (esim. munasarjojen monirakkula taudin seurauksena)
Luusto, lihakset ja sidekudos			Luun mineraalitiheyden lasku* ⁸ , osteopenia* ⁸ ,	Rabdomyolyyssi (ks. kohta 4.4)		

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
			osteoporoosi* ⁸ ja luunmurtumat * ⁸			
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten vajaatoiminta	Fanconin oireyhtymä (johon liittyy metabolinen asidoosi, fosfaturia, aminoasiduria, glykosuria, jotka korjautuvat hoidon lopettamisen jälkeen), enureesi, tubulointerstiaalinen nefriitti		, Munuaisten toiminnan heikkeneminen.
Sukupuolielimet ja rinnat		Kuukautistien puuttuminen	Dysmenorrea	Munasarjojen monirakkulatauti, miehen hedelmättömyys		Siittiöiden muodostumisen häiriöt (vähentynyt siittiömäärä ja/tai siittiöiden liikkuvuus)
Synnynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt	Synnynnäiset epämuodostumat ja kehityshäiriöt (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).					
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Hypotermia	Pistoskohdan tulehdus ja kipu* ⁵ , edeema		Kudoshäiriöitä voi esiintyä, jos pistos annetaan vahingossa valtimoon tai laskimon ulkopuolelle* ⁵ . Huimausta voi esiintyä laskimoon annon yhteydessä* ⁵ .
Tutkimukset				Hyytymistekijöiden väheneminen, poikkeavat tulokset hyytymiskokeissa (esim. protrombiinaja		Poikkeavuudet kilpirauhasten toimintakokeissa

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
				an piteneminen, aktivoitunut partiaalisen tromboplastiiniajan piteneminen, trombiiniajan piteneminen, INR-arvon suureneminen, ks. kohdat 4.4 ja 4.6), biotiinin tai biotinidaasin puutos		

*¹ Yksittäisiä, kohtalaisia hyperammonemiatapauksia ilman muutoksia maksan toimintakokeissa saattaa esiintyä usein, mutta ne ovat yleensä ohimeneviä eivätkä yleensä edellytä hoidon keskeyttämistä. Kliinisinä oireina saattaa kuitenkin esiintyä oksentelua, ataksiaa ja lisääntynyttä tajunnan hämärtymistä. Jos tällaisia oireita esiintyy, Orfiril-hoito on lopetettava.

*² Näitä haittavaikutuksia on todettu pääasiassa lapsilla.

*³ Kouristuskohtausten lisääntymiseen on liittynyt horrostiloja ja letargiaa, jotka häviävät annoksen pienentämisen tai lääkehoidon lopettamisen jälkeen. Suurin osa näistä tapauksista esiintyi yhdistelmähoiton aikana (etenkin fenobarbitaalin tai topiramaatin kanssa) tai annoksen nopean suurentamisen jälkeen.

*⁴ Melko harvinaisissa tapauksissa on havaittu tuntemattomasta syystä johtuvaa enkefalopatiaa, joka ilmenee pian valproiinihappoa sisältävän lääkevalmisteen käytön jälkeen ja joka korjaantuu lääkevalmisteen käytön lopettamisen jälkeen. Muutamassa tällaisessa tapauksessa on kuvattu ammoniakkipitoisuuden suurenemista ja samanaikaisen fenobarbitaalin käytön yhteydessä fenobarbitaalipitoisuuden suurenemista. Yksittäistapauksissa, erityisesti suurten annosten tai muiden epilepsialääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä on todettu kroonista enkefalopatiaa. Enkefalopatiatapauksiin liittyy hermosto-oireita ja aivokuoren korkeamman asteen toiminnan häiriöitä, joiden alkuperää ei myöskään voitu selittää kattavasti.

*⁵ Näitä haittavaikutuksia on raportoitu vain parenteraalisen annon yhteydessä.

*⁶ Pahoinvointia, ylävatsakipua ja ripulia ilmaantuu joillekin potilaille usein hoidon alussa. Nämä oireet häviävät yleensä muutaman päivän kuluttua eivätkä vaadi hoidon keskeyttämistä. Pahoinvointia on havaittu myös muutaman minuutin kuluttua laskimoon annetun injektion jälkeen; se häviää itsestään muutamassa minuutissa.

*⁷ Erityistä huomiota on kiinnitettävä seuraaviin maksavaurion merkkeihin: epilepsiakohtauksia ehkäisevän vaikutuksen heikkeneminen, joka ilmenee epilepsiakohtausten uusiutumisenä tai lisääntymisenä, fyysinen heikkouden tunne, ruokahaluttomuus, pahoinvointi tai toistuva oksentelu, selittämätön keskiylävatsan kipu, yleistynyt tai paikallinen turvotus, haluttomuus, tajunnantilan häiriöt ja sekavuus, levottomuus ja liikehäiriöt. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on havaittu myös samanlaisia kliinisiä oireita aiheuttanutta haimavauriota. Lapsia ja imeväisiä tulee seurata huolellisesti näiden kliinisten oireiden varalta. Jos edellä mainitut oireet kestävät pitkään tai ovat vaikeita, perusteellisen kliinisen tutkimuksen lisäksi on tehtävä asiaankuuluvat laboratoriotutkimukset (ks. kohta 4.4).

*⁸ Pitkään natriumvalproaattia käyttäneillä potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden laskua, osteopeniaa, osteoporoosia ja luunmurtumia. Mekanismia, jolla natriumvalproaatti vaikuttaa luun aineenvaihduntaan, ei tunneta.

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Myrkytystä arvioitaessa tulee ottaa huomioon usean lääkevalmisteen aiheuttaman myrkytyksen mahdollisuus esimerkiksi itsemurhayrityksissä.

Viite alueella (340 - 700 mikromol/l) valproiinihapon toksisuus on suhteellisen pieni. Kirjallisuudessa on harvoja yksittäismainintoja kuolemantapauksista akuutin ja kroonisen yliannostuksen yhteydessä.

Yliannoksen oireet

Tyypillisiä myrkytysoireita ovat sekavuus, sedaatio ja jopa syvä tajuttomuus, myastenia ja hypo- tai arefleksia. Myös hypotoniaa, mioosia, sydän-verisuonijärjestelmän ja hengitysjärjestelmän häiriöitä, aivoturvotusta, metabolista asidoosia, hypokalsemiaa ja hypernatremiaa on todettu yksittäistapauksissa. Aikuisilla ja lapsilla suuret pitoisuudet plasmassa aiheuttavat poikkeavia neurologisia reaktioita ja käyttäytymismuutoksia.

Natriumvalproaatin sisältämä natrium saattaa johtaa hypernatremiaan yliannostustapauksissa.

Yliannoksen hoito

Spesifistä antidootia ei tunneta. Siksi hoito rajoittuu yleisiin toimiin vaikuttavan aineen poistamiseksi elimistöstä ja vitaalitoimintojen tukemiseksi. Suun kautta tapahtuneessa yliannostuksessa potilas on saatava oksentamaan tai hänelle on tehtävä mahahuuhtelu ja annettava lääkkeitä mikäli mahdollista 30 minuutin kuluessa yliannoksen ottamisesta. Tällöin on tehokas seuranta tarpeen.

Hemodialyysi tai kiihdytetty diureesi saattavat olla hyödyksi. Peritoneaalidialyysistä ei juuri ole apua.

Hematogeenisen hiiliperfuusion tai plasmanvaihdon ja verensiirron tehosta on riittämättömästi kokemusta. Tästä syystä suositellaan erityisesti lapsilla tehostettua hoitoa sairaalassa ilman erityisiä detoksifikaatiotoimia mutta plasman pitoisuutta seuraten. Tajunnantason alenemisen on raportoitu kumoutuneen laskimoon annetulla naloksonilla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, rasvahappojohdokset
ATC-koodi: N03A G01

Valproiinihappo on epilepsialäke, joka ei muistuta rakenteeltaan muita epilepsialäkkeitä. Valproiinihapon antikonvulsivinen vaikutus on osoitettu koe-eläimillä ja ihmisillä. Vaikutustavan hyväksyty selitys on, että presynaptinen vaikutus GABA-aineenvaihduntaan ja/tai suora postsynaptinen vaikutus hermosolun solukalvon ionikanaviin lisää GABA-välitteistä inhibitiota.

Valproiinihappo liukenee huonosti veteen (1:800), ja natriumvalproaatti liukenee kohtalaisesti veteen (1:0,4).

Monilääke-kuljettajaproteiinit (MDT; Multidrug transporter protein) poistavat lääkkeitä aivoista ja tällä tavoin ne voivat vähentää epilepsialääkkeiden pitoisuuksia vaikutuskohdassa.

Monilääke-kuljettajaproteiinien yliekspressio voi johtaa lääkeaineresistenssin kehittymiseen ja sitä myötä hoitoresistentin status epilepticus-tilan- tai hoitoresistentin epilepsian kehittymiseen.

Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että monilääke-kuljettajaproteiinit eivät poista valproaattia aivoista (eli se ei ole monilääke-kuljettajaproteiinin substraatti). Sen vuoksi monilääke-kuljettajaproteiinin indusoiman lääkeaineresistenssin kehittymisen valproaattia vastaan katsotaan olevan epätodennäköistä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Laskimonsisäisessä annossa huippupitoisuus plasmassa saavutetaan miltei välittömästi.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus on iästä riippuvainen ja yleensä 0,13 - 0,23 l/kg, ja nuorilla 0,13 - 0,19 l/kg.

Enimmillään 90 - 95 % valproiinihaposta sitoutuu plasman proteiiniin, lähinnä albumiiniin.

Proteiiniinsitoutuminen vähenee suurilla annoksilla. Sitoutuminen plasman proteiiniin on vähäisempää iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Yhdessä tutkimuksessa todettiin kohonneita vapaan vaikuttavan aineen pitoisuuksia (8,5 - yli 20 %) potilailla, joilla oli merkitsevästi heikentynyt munuaisten toiminta.

Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 3 - 5 päivässä, jos hoito aloitetaan ylläpitoannoksella.

Raskausaikana puhdistuma maksassa ja munuaisissa lisääntyy jakautumistilavuuden suuretessa kolmannella raskauskolmanneksella, ja pitoisuus plasmassa saattaa pienetä, vaikka annos ei muutu. Lisäksi plasman proteiiniinsitoutumisessa on havaittu muutos raskauden aikana niin, että vapaan (terapeuttisesti vaikuttavan) valproiinihapon määrä suurenee.

Valproiinihappo läpäisee istukan ja erittyy äidinmaitoon. Vakaassa tilassa pitoisuus äidinmaidossa on noin 10 % pitoisuudesta plasmassa.

Valproiinihapon pitoisuus aivoselkäydinnesteessä on 10 % kulloisestakin pitoisuudesta plasmassa.

Biotransformaatio

Biotransformaatio tapahtuu glukuronidaation ja beeta-, omega- ja omega-1-oksidaation kautta. Noin 20 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan glukuronidierinä. Metaboliitteja on yli 20, ja omegaoksidaation tuloksena syntyviä pidetään maksatoksina. Alle 5 % annetusta valproiinihappoannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Päämetaboliitti on 3-keto-valproiinihappo, josta 3 - 60 % erittyy virtsaan.

Eliminaatio

Terveillä henkilöillä plasmapuhdistuma on 5 - 10 ml/min; puhdistuma nopeutuu jos käytetään entsyymi-induktiota aiheuttavia epilepsialääkkeitä (epilepsiapotilailla mitattiin 12,7 ml/min). Yksinään käytettynä tämän vaikuttavan aineen puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 12 - 16 tuntia, mikä ei muutu pitkäaikaishoidon aikana.

Plasman puoliintumisaika on vastasyntyneillä ja imeväisillä 18 kuukauteen asti 10 - 67 tuntia. Pisin puoliintumisaika todettiin heti syntymän jälkeen; yli 2 kuukauden iästä eteenpäin arvot lähestyvät aikuisten arvoja.

Puoliintumisaika pitenee potilailla, joilla on maksasairaus. Yliannostuksen yhteydessä on todettu yli 30 tunnin puoliintumisaikoja.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annoksen ja plasman pitoisuuksien suhde on lineaarinen. Suoraa yhteyttä plasman valproiinihappopitoisuuksien ja tehokkuuden välillä ei ole, mutta viitealueeksi katsotaan yleensä 340 - 700 mikromol/l. Pitoisuuden ollessa yli 700 mikromol/l voidaan odottaa haittavaikutusten lisääntymistä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Krooninen toksisuus

Kivesatrofiaa, vas deferensin degeneraatiota ja puutteellista spermatogeneesiä sekä keuhkojen ja eturauhasen muutoksia on havaittu kroonisissa toksisuustutkimuksissa rotalla ja koiralla. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Valproiinihappo on todettu teratogeeniseksi hiirellä, rotalla ja kaniinilla. Mutageenisuustutkimuksissa ei ole todettu mutageenisia vaikutuksia. Karsinogeenisuustutkimuksissa rotalla ja hiirellä havaittiin urosrotilla suuria annoksia käytettäessä ihonalaisen fibrosarkooman lisääntynyttä esiintyvyyttä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti
natriumhydroksidi „pH:n säätämiseen“
väkevä kloorivetyhappo „pH:n säätämiseen“
injektioneesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Orfiril-injektionestettä ei tule antaa samalla siirtoletkulla muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Laimennetun liuoksen on osoitettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina käytön aikana 3 päivää 20 - 22 °C:ssa. Mikrobiologisesti kannalta laimennettu liuos tulee käyttää heti. Jos sitä ei käytetä heti, säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne yleensä saa ylittää 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa, ellei laimentaminen tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa antiseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

5 värittömästä lasista valmistettua pistekatkaisuampullia, joissa on sisäpuolella silikonipinnoite ja jotka sisältävät 3 ml/10 ml injektionestettä

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Orfiril-injektioneste on käyttövalmis. Se voidaan antaa hitaana injektiona laskimoon tai laskimoinfuusiona laimennettuna 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi- tai 50 mg/ml (5 %) glukoosiliuokseen. Laimennuksessa on noudatettava aseptista tekniikkaa.

Orfiril 100 mg/ml injektioneste on kertakäyttöinen. Käyttämätön injektioneste on hävitettävä.

Ennen käyttöä laimennettu injektioneste tulee tarkastaa silmämääräisesti. Vain kirkasta nestettä, jossa ei ole hiukkasia, tulee käyttää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12593

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.02.1998
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.02.2008

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.11.2018