

VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orfiril long 500 mg depotrakeet

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kerta-annospakkaus sisältää 500 mg natriumvalproaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Orfiril long 500 mg: 69,0 mg natriumia/kerta-annospakkaus.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotrakeet

Valmisteen kuvaus: valkoisia tai luonnonvalkoisia pyöreitä depotrakeita. Rakeiden halkaisija on noin 1,7 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epilepsia. Ensisijaislääkkeenä: yleistyneet epilepsia-kohtaukset, kuten toonis-klooniset kohtaukset (grand mal), poissaolo-kohtaukset (petit mal), myokloniset ja atoniset kohtaukset. Toissijaisena lääkkeenä myös osittaisten (pariaalisten, fokaalisten) kohtausten hoitoon.

Manian hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä, kun litium on vasta-aiheinen tai ei sovellu. Jatkohoitoa voidaan harkita potilaille, jotka ovat reagoineet natriumvalproaattiin maanisen kohtauksen aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus on yksilöllinen kunkin potilaan hoitovasteen mukaan. Hoitoa seurataan myös plasman valproaattipitoisuusmäärityksillä. Suositellaan käytettäväksi pienintä annostusta, joka antaa optimaalisen kohtaussuojan. Yleensä terapeutinen teho saavutetaan pitoisuudella 340–700 µmol/l (50–100 mg/l).

Siirryttäessä Orfiril-enterotableteista Orfiril long -hoitoon suositellaan vuorokausiannoksen pitämistä ennallaan.

Epilepsia

Aikuisilla hoito suositellaan aloitettavaksi annoksella 600 mg/vrk jaettuna 1–2 annokseen. Tämän jälkeen annosta nostetaan tarvittaessa 150–300 mg kerrallaan 3 päivän välein. Jos käytössä on muita

epilepsialääkkeitä, potilaan mahdollisia toksisia oireita ja plasman lääkepitoisuuksia on seurattava (ks. kohta 4.5).

Aloitusannokseksi lapsille, jotka painavat yli 20 kg suositellaan 300–400 mg/vrk jaettuna 1–2 annokseen. Annostusta nostetaan tarvittaessa 3 päivän välein 75–150 mg/vrk. Lasten annos on keskimäärin 15–30 mg painokiloa kohti vuorokaudessa. Alle 2 kuukauden ikäisillä vauvoilla puoliintumisaika saattaa olla jopa 60 tuntia.

Manian hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä

Aikuiset

Hoitavan lääkärin on määriteltävä ja säädettävä vuorokausiannostus yksilöllisesti. Suositeltu aloitusannos on 750 mg vuorokaudessa. Aloitusannos 20 mg natriumvalproaattia/kg on myös osoittautunut kliinisissä tutkimuksissa turvallisuusprofiiltaan hyväksyttäväksi. Depotvalmisteet voidaan antaa 1–2 kertaa vuorokaudessa.

Annos nostetaan niin pian kuin mahdollista alimpaan terapeutiseen annokseen, jolla saavutetaan haluttu kliininen vaikutus. Vuorokausiannos sovitetaan potilaalle yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan alimpaan annokseen, jolla saavutetaan teho. Keskimääräinen vuorokausiannos vaihtelee yleensä välillä 1000–2000 mg natriumvalproaattia. Potilaita, jotka saavat päivittäin suurempia annoksia kuin 45 mg/kg on seurattava huolellisesti.

Manian jatkohoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä sovitetaan yksilöllisesti käyttäen pienintä tehoavaa annosta.

Pediatriset potilaat

Orfiril long -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniovaiheen hoidossa ei ole varmistettu.

Tytöt ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Valproaattihoidon aloittavalla ja sitä valvovalla erikoislääkärillä on oltava kokemusta epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön 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 suositettava monoterapiaa ja pienintä tehokasta annosta sekä pitkävaikutteisista lääkemuotoista, jos mahdollista. Vuorokausiannos on jaettava vähintään kahteen antokertaan (ks. kohta 4.6).

Antotapa

Orfiril long 500 mg:n kertakäyttöpakkauksen alumiinikansi vedetään auki ja depotrakeet kaadetaan ulos. Orfiril long -depotrakeet otetaan pienen nestemäärän (esim. veden tai mehun) tai pehmeän ruoka-aineen (esim. viilin tai jogurtin) kera. Tämä on erityisen suositeltavaa potilailla, joilla on nielemisvaikeuksia, ja pikkulapsilla.

Lääkettä ei saa pureskella, jotta pitkävaikutteisuus ei heikkene.

4.3 Vasta-aiheet

Orfiril long on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

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

- joiden sisarus on kuollut maksan toimintahäiriön seurauksena natriumvalproaattihoidon aikana
- joilla on porfyria
- joilla on veren hyytymishäiriö tai trombosytopenia
- joilla on ureakierron häiriö (ks. kohta 4.4).
- 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).

Epilepsian hoito

- 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 täyttyvät (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito

- raskauden aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

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 long on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

Epilepsian hoito

- 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 täyttyvät (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito

- raskauden aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).
- naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (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 hoitovaihtoehdoista 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 tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön 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 määrääjien 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/hoitajille tarjotaan kattavasti tietoa synnynnäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden riskeistä mukaan lukien näiden riskien suuruudesta kohdussa valproaatille altistuneille lapsille.
- Lääkettä määrävän 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 terveystalvelujen 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. Jos lääkettä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon käyttävä nainen suunnittelee raskautta, on käännettävä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen ja valproaattihoito on keskeytettävä ja tarvittaessa vaihdettava vaihtoehtoiseen hoitoon ennen

hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään.

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 raskausaltistuksen 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 erikoislääkəriin, 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 raskauden ehkäisyohjelmasta. 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 valproaattihoidon jokaisen vuosittaisen arvion aikana.

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

- imeväisillä ja muilla lapsilla, joita on tarpeen hoitaa samanaikaisesti useilla epilepsialääkkeillä
- potilailla, joilla on luuydinvaurio (vaatii huolellista seuranta)
- lapsilla ja nuorilla, joilla on useita vajavuuksia ja vaikeahoitoinen epilepsia
- potilailla, joilla on perinnöllinen entsyymivajaus sairaus
- potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja hypoproteinemiamia (vapaan valproaatin plasmapitoisuuden suureneminen on huomioitava ja annosta pienennettävä vastaavasti)

Maksa- ja haimavaurio

Joissakin harvoissa tapauksissa lapsilla ja nuorilla on kuvattu vakavia, kuolemaan johtaneita maksa- ja haimavaurioita erityisesti kun hoitoon on kuulunut muitakin epilepsialääkkeitä. Erityinen riski on imeväisillä ja muilla alle 3-vuotiailla lapsilla, joilla on vaikeita epileptisiä kohtauksia, ja erityisesti lapsilla, joilla on aivovaurio ja älyllinen kehitysvammaisuus ja/tai perinnöllinen aineenvaihduntasairaus. Tässä potilasryhmässä natriumvalproaattia voi käyttää vain erityistä varovaisuutta noudattaen ja monoterapiana. Kokemuksesta tiedetään, että maksasairauksien ilmaantuminen vähenee huomattavasti tämän iän ohittaneilla lapsilla (etenkin yli 10-vuotiailla). Useimmissa tapauksissa maksavaurio on todettu ensimmäisten kuuden hoitokuukauden aikana, erityisesti 2. ja 12. hoitoviikon välillä, ja sitä on esiintynyt enimmäkseen käytettäessä samanaikaisesti muitakin epilepsialääkkeitä.

Vakavaa tai kuolemaan johtanutta maksavauriota saattavat edeltää hyvin epämääräiset oireet, kuten kohtausten tihtyminen, fyysinen huonovointisuus, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, keskiylävatsan kipu, oksentelu, uupumus, välinpitämättömyys, paikalliset tai yleistyneet turvotukset, keltaisuus ja letargia. Näiden oireiden ilmaantumista on seurattava tarkasti.

Natriumvalproaattilääkitys pitää keskeyttää heti, jos ilmaantuu selittämätöntä yleistilan laskua, vakavaan maksa- tai haimavaurioon viittaavia oireita tai verenvuototaipumusta. Seerumin aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasin (ALAT) arvojen

kolminkertaistumista, alkalisen fosfataasin ja bilirubiinin nousua, proteiiniarvojen muutoksia ja vähäistä (1,5–2-kertaista) maksan transaminaasiarvojen nousua samanaikaisesti akuutin kuumeisen infektion ja verenhiyytymishäiriöiden yhteydessä pidetään hoidon keskeyttämisen kriteereinä.

Itsetuhoajatukset ja käyttäytyminen

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, plasebokontrolloitujen epilepsialäketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismeja ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois Orfiril long -käyttäjillä.

Potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Potilaat, joilla tiedetään tai epäillään olevan jokin mitokondriotauti

Valproaatin käyttö saattaa tuoda esiin tai pahentaa mitokondriotautien klinisiä 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-entsyymin toimintahäiriöihin liittyviä tauteja on aiheutta 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, silmälihashalvaus 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 suurentaa plasman ammoniakkipitoisuutta (hyperammonemia). Plasman ammoniakki- ja valproaattipitoisuuksia on siksi seurattava, jos ilmenee apatiaa, uneliaisuutta, oksentelua, verenpaineen laskua tai kohtausten tihenemistä. Tarvittaessa on pienennettävä annosta.

Epäiltäessä ureakierron entsyymihäiriötä potilaan metabolia tulee tutkia ennen valproiinihappohoidon aloittamista.

Epileptisten 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 yhteyttä lääkäriin välittömästi (ks. kohta 4.8).

Lupus erythematosus

Natriumvalproaatin käyttö aiheuttaa vain harvoin immuunireaktioita. Jos potilaalla kuitenkin ilmenee lupus erythematosuksen merkkejä, lääkettä voi antaa vasta, kun hoidon riskit ja hyödyt on punnittu tarkkaan.

Verenhiyytymiseen vaikuttavat tekijät

Varsinkin suuria annoksia käytettäessä, voi ilmetä vuotoajan pitenemistä ja/tai trombositopeniaa.

Siksi potilaille, joilla ilmenee odottamatonta limakalvojen verenvuotoa tai lisääntyntä hematoomataipumusta, on tehtävä lisätutkimuksia.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos tromboplastiiniaika on pidentynyt huomattavasti ja laboratorioarvoissa on muitakin muutoksia, kuten fibrinogeenin ja hyytymistekijöiden (lähinnä VIII:n) vähentyminen ja bilirubiini- tai maksaentsyymiarvojen nousu. On suositeltavaa määrittää trombositit, tromboplastiiniaika, verenvuotoaika ja fibrinogeeni ennen kirurgisia toimenpiteitä tai hammastoinenpiteitä.

Protrombiiniaikaa on seurattava huolellisesti, jos K-vitamiinin antagonisteja käytetään samanaikaisesti.

Painon nousu ja munasarjojen monirakkulatauti

Kun natriumvalproaattia annetaan naisille ja etenkin murrosikäisille tytöille, heitä on seurattava mahdollisen painonnousun ja kuukautiskierron häiriöiden varalta, koska natriumvalproaatti voi lisätä munasarjojen monirakkulataudin riskiä. Siihen kuuluu hyperandrogenismi ja anovulaatio ilman havaittavaa häiriötä lisämunaisten tai aivolisäkkeen toiminnassa (ks. kohta 4.8).

Karnitiinipalmityylitransferaasin tyyppi II puutos

Potilaita, joilla on karnitiinipalmityylitransferaasin (CPT) tyyppi II puutos, on varoitettava normaalia suuremmasta rbdomyolyysin 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.

Karbareneemit

Valproiinihapon/natriumvalproaatin ja karbareneemien 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.

Hoidon lopettaminen

Natriumvalproaattilääkityksen lopettaminen tai vaihtaminen toiseen epilepsialääkkeeseen on tehtävä varovasti ja asteittain. Liian nopea muutos voi johtaa kohtausten äkilliseen lisääntymiseen.

Pediatriset potilaat

Natriumvalproaatti on imeväisillä vain poikkeustapauksissa ensisijainen lääkeaine. Sitä on käytettävä hyvin varovasti ja punniten hoidon hyöty ja riskit ja, jos mahdollista, ainoana lääkkeenä.

Seuraava klinisten ja laboratoriotutkimusten aikataulu koskee lapsipotilaita:

Ennen hoidon aloittamista, sitten kerran kuussa 6 kuukauden ajan, ja tämän jälkeen kahdesti 3 kuukauden välein. Lisäksi suositellaan, että vanhemmat tai huoltajat ovat säännöllisesti puhelinyhteydessä hoitavaan lääkäriin laboratoriotutkimusten välillä, jotta toksiset ja muut kliiniset oireet havaittaisiin mahdollisimman aikaisin.

Ennen hoidon aloittamista tehtävät laboratoriotutkimukset:

Täydellinen verenkuva (trombositit mukaan lukien), hyytymisarvot (tromboplastiiniaika = P-TT-

SPA, fibrinogeeni) seerumin amylaasi, ASAT, ALAT, alkalinen fosfataasi, kokonaisbilirubiini, proteiini, veren glukoosi.

Hoidon aikana tehtävät laboratoriotutkimukset:

Jos kliinisiä poikkeavuuksia ei todeta, täydellinen verenkuva (trombosyytit mukaan lukien) ja maksan aminotransferaasit riittävät. Joka toisen tutkimuksen yhteydessä on kuitenkin määritettävä hyytymisarvot (ks. edellä).

12 kuukauden hoidon jälkeen, jos poikkeavuuksia ei todeta: 2–3 tutkimusta (kliiniset ja laboratoriotutkimukset) vuodessa yleensä riittää.

Seuraava kliinisten ja laboratoriotutkimusten aikataulu koskee **nuoria ja aikuisia**:

Nuorilla ja aikuisilla on hyvin pieni vaikeiden tai jopa hengenvaarallisten komplikaatioiden riski. Siksi, kun perusteellinen kliininen tutkimus ja laboratoriotutkimukset on tehty *ennen hoidon aloittamista* (kuten lapsilla, ks. edellä) on suositeltavaa, että määritetään täydellinen verenkuva (trombosyytit mukaan lukien) sekä tehdään maksan ja haiman toimintakokeet säännöllisin väliajoin, etenkin ensimmäisten kuuden kuukauden aikana.

Hoitavan lääkärin ei pidä kuitenkaan luottaa vain veriarvoihin, koska ne eivät välttämättä ole poikkeavia kaikissa tapauksissa. Anamneesi ja kliininen tutkimus ovat erittäin tärkeitä. On myös huomioitava, että maksaentsyymiarvot voivat nousta ohimenevästi joillakin potilailla etenkin hoidon alussa ilman, että maksan toiminnassa ilmenee mitään poikkeavaa.

Natriumsisältö

Orfiril long 500 mg depotrakeet sisältävät 3 mmol (69,0 mg) natriumia annosta kohti. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, on huomioitava tämä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset natriumvalproaattiin

Jos natriumvalproaattia käytetään yhdistelmänä muiden epilepsialääkkeiden kanssa, on huomioitava niiden mahdolliset vaikutukset toistensa pitoisuuksiin plasmassa. Entsyymejä indusoivat epilepsialääkkeet, kuten **fenobarbitaali, primidoni, fenytoiini ja karbamatsepiini**, lisäävät valproiinihapon erittymistä ja heikentävät siten sen vaikutusta.

Valproiinihapon metaboliittien 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.

Felbamaatin on todettu estävän natriumvalproaatin metaboliaa ja suurentavan vapaan valproaatin pitoisuutta plasmassa lineaarisesti suhteessa annokseen noin 18 %.

Veren 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 veren valproaattipitoisuutta, jolloin hoitoteho häviää. Siksi valproaattiannosta saattaa olla syytä muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti rifampisiinin kanssa.

Meflokiini lisää valproiinihapon hajoamista, ja sillä on mahdollisesti myös spasmogeenisiä vaikutuksia. Siksi samanaikainen käyttö voi aiheuttaa epileptisiä kohtauksia.

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

Natriumvalproaatin samanaikainen käyttö maksametaboliala estävien lääkkeiden (esim. **simeidiinin**, **fluoksetiinin** ja **erytromysiinin**) kanssa saattaa suurentaa valproaattipitoisuutta seerumissa. Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, valproaattipitoisuutta suositellaan seuraamaan. Toisaalta on raportoitu myös tapauksia, joissa fluoksetiinin samanaikainen käyttö on pienentänyt seerumin valproaattipitoisuuksia.

Kolestyramiini voi pienentää valproaatin pitoisuutta plasmassa samaan aikaan annettuna.

Natriumvalproaatin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Valproaatin indusoima **fenobarbitaalipitoisuuden** suureneminen, joka ilmenee vaikeana sedaationa, on kliinisesti erityisen tärkeä. Jos tällaista esiintyy, fenobarbitaalin tai primidonin annosta on pienennettävä (primidoni metaboloituu osittain fenobarbitaaliksi).

Natriumvalproaatilla on todettu olevan kaksi vastakkaista vaikutusta plasman **fenytoiinipitoisuuteen**. Natriumvalproaatti vähentää fenytoiinin sitoutumista plasman albumiiniin, jolloin vapaan fenytoiinin määrä plasmassa lisääntyy. Vapaan fenytoiinin suhteellisen osuuden suurenessa eliminaatio kiihtyy, mikä voi aiheuttaa fenytoiinin kokonaispitoisuuden pienenemisen. Tällä ei yleensä ole kuitenkaan kliinistä merkitystä, koska vapaan fenytoiinin määrä pysyy riittävänä. Toisaalta natriumvalproaatti voi lisätä plasman fenytoiinipitoisuutta estämällä sen metaboloitumista maksassa. Tämä voi lisätä haittavaikutusten, erityisesti aivovaurion, riskiä (ks. kohta 4.8). Kliinistä seurantaa ja vapaan fenytoiinin määrän arviointia lääkkeen pitoisuusmääritysten yhteydessä suositellaan, varsinkin lääkitystä muutettaessa. Tämä ei yleensä vaadi fenytoiiniannoksen muuttamista.

Natriumvalproaatti estää epoksidihydrolaasia, joka on **karbamatsepiinin** pääasiallista aktiivista metaboliittia karbamatsepiiniepoksidia metaboloiva entsyymi. Tämän metaboliitin pitoisuus plasmassa voi suurentua toksiseksi huolimatta siitä, että karbamatsepiinipitoisuus on terapeuttisella tasolla. Kliinistä seurantaa ja plasman lääkeainepitoisuuksien määrittämistä suositellaan, jos karbamatsepiini tai natriumvalproaatti joko lisätään yhdistelmähoitoon tai poistetaan siitä. Natriumvalproaatti suurentaa **lamotrigiini**pitoisuuksia plasmassa vähentämällä sen maksametaboliala. Tämä yhteisvaikutus on kliinisesti merkittävä ja se on otettava huomioon pienentämällä lamotrigiiniannosta. Tapausselostukset osoittavat, että natriumvalproaatin ja lamotrigiinin samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa vakavia ihoreaktioita.

Natriumvalproaatti suurentaa **etosuksimidin** pitoisuutta plasmassa, mihin liittyy haittavaikutusten riski. Plasman etosuksimidipitoisuuksien seurantaa suositellaan yhdistelmähoidon aikana.

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

Natriumvalproaatti saattaa vähentää **felbamaatin** puhdistumaa ja suurentaa pitoisuutta plasmassa noin 50 %.

Natriumvalproaatti saattaa vaikuttaa myös muiden lääkkeiden (esim. **kodeiinin**) metaboliaan ja proteiineihin sitoutumiseen.

Valproaatti syrjäytti terveillä tutkittavilla **diatsepaamin** plasman albumiinisidoksesta ja esti sen metaboliaa. Sitoutumattoman diatsepaamin pitoisuus saattaa yhdistelmähoidossa suurentua ja puhdistuma plasmasta vähentyä (25 %) sekä vapaan diatsepaamin jakautumistilavuus pienentyä (20 %). Puoliintumisaika ei kuitenkaan muutu.

Samanaikainen valproaatti- ja **loratsepaami**hoito pienensi terveillä henkilöillä loratsepaamin puhdistumaa plasmasta enimmillään 40 %.

Valproiinihappo saattaa suurentaa **tsidovudiini**pitoisuutta plasmassa, mikä johtaa suurempaan tsidovudiinin toksisuusriskiin.

Nimodipiinipitoisuus saattaa samanaikaisen käytön yhteydessä suurentua huomattavasti, koska natriumvalproaatti estää nimodipiinin metaboloitumista.

Natriumvalproaatti saattaa voimistaa muiden psykotrooppisten lääkkeiden, kuten **psykoosilääkkeiden, monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien, masennuslääkkeiden ja bentsodiatsepiinien** vaikutusta, joten kliininen seuranta on suositeltavaa ja annostusta pitää tarvittaessa muuttaa.

Valproiinihappo voi pienentää **olantsapiinin** pitoisuutta plasmassa.

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

Muut yhteisvaikutukset:

Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla ei ole todettu ehkäisytablettien sisältämien hormonien pitoisuuksien pienentyneen plasmassa, koska natriumvalproaatilla ei ole entsyymejä indusoivia vaikutuksia.

Entsyymejä indusoivien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö voi lisätä maksatoksisuuden ja hyperammonemian riskiä.

Samanaikainen käyttö muiden potentiaalisesti **maksatoksisten lääkkeiden** ja **alkoholin** kanssa voi lisätä natriumvalproaatin maksatoksisuutta.

Valproiinihappoa sisältävien lääkkeiden ja **klonatsepaamin** yhdistelmäkäyttö on johtanut poissaolo-kohtauksina (absence) ilmenevään status epilepticukseen potilailla, joilla oli aiemmin esiintynyt poissaolo-kohtauksia.

Valproaatin ja **topiramaatin** tai **asetatsolamidin** samanaikaiseen käyttöön on liittynyt enkefalopatiaa ja/tai hyperammonemiaa. Näillä kahdella lääkkeellä hoidettavia potilaita on seurattava huolellisesti hyperammonemisen enkefalopatian oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Natriumvalproaatin ja **antikoagulanttien** (esim. varfariinin) tai **asetyyilisalisyylihapon** samanaikainen käyttö voi lisätä verenvuototaipumusta. Asetyyilisalisyylihappo vähentää myös valproiinihapon sitoutumista plasman proteiineihin. Siksi suositellaan säännöllistä veren hytymisarvojen seurantaa. Natriumvalproaattia ja asetyyilisalisyylihappoa ei saa antaa yhtä aikaa potilaille – etenkin vauvoille tai pikkulapsille – joilla on kuumetta ja kipua.

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

Katatonian kaltainen tila on kehittynyt potilaalle, jolla oli skitsoaffekttiivinen häiriö ja joka sai valproaatin, **sertraliinin** (masennuslääke) ja **risperidonin** (neurolepti) yhdistelmähoitoa.

Jos samanaikaisesti käytetään **litiumia**, molempien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa on seurattava säännöllisesti.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Valproaatin käyttö on vasta-aiheista kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon raskauden aikana. 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

Teratogeenisuus ja vaikutukset kehitykseen

Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin liittyvä riski

Antiepileptistä lääkitystä saaneiden äitien jälkeläisillä on osoitettu maailmanlaajuisesti olevan kaksinkolminkertaisesti enemmän epämuodostumia kuin mitä on raportoitu väestössä yleensä (noin 3 %). Yleisimmin raportoituja epämuodostumia ovat suuhalkiot, kardiovaskulaariset epämuodostumat ja neuraaliputken sulkeutumishäiriöt.

Sikiöaikainen altistuminen epilepsialääkitykselle saattaa liittyä kehityksen viivästyymiseen, jota on raportoitu epilepsiaa sairastavien äitien lapsilta. Raskaudenaikaisen epilepsialääkityksen ohella muita kehityksen viivästyymiseen vaikuttavia tekijöitä ovat perimä, äidin epilepsia, ympäristöolosuhteet ja sosiaalinen tausta.

Hoitamaton epilepsia ja äkillisesti lopetettu antiepileptinen hoito voivat aiheuttaa vakavia kohtauksia, mikä on myös riski sekä äidille että sikiölle.

Valproaatille raskauden aikana altistumiseen liittyvä riski

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

Synnynnäiset epämuodostumat

Meta-analyysistä 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 annoksella 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.

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 verihitulemäärä, 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).

Kehityshäiriöt

Tiedot osoittavat, että kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla voi olla haittavaikutuksia, jotka kohdistuvat älylliseen ja fyysisen kehitykseen. Riski näyttää riippuvan annoksesta, mutta raja-arvoa, jota pienemmällä annoksella 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 älykkyyssosamäärä 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 älykkyyden heikkenemisen riski ei riipu äidin älykkyyssosamäärästä.

Pitkäaikaistuloksia on vain vähän.

Saatavilla olevat tiedot osoittavat, että kohdussa valproaatille altistuneet lapset ovat suuremmassa riskissä saada autismikirjon häiriötä (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.

Tytöt ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi (ks. yllä ja kohta 4.4)

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 valproaattihoidon syntymättömään lapseen kohdistuvista riskeistä tukemaan hänen perhesuunnittelua koskevaa tietoon perustuvaa päätöstään.

Jos lääkettä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon käyttävä nainen suunnittelee raskautta, on käännyttävä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen ja valproaattihoito on keskeytettävä ja tarvittaessa vaihdettava vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään.

Raskaana olevat naiset

Valproaatin käyttö on vasta-aiheista kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon raskauden aikana.

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.

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/pidättyäytäänkö Orfiril long -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 heikentyä natriumvalproaatin käytön aikana. Tämä on huomioitava erityistä tarkkaavaisuutta edellyttävissä toiminna, kuten autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Gastrointestinaaliset häiriöt ovat yleisimmät natriumvalproaatin haittavaikutukset, ja niitä ilmenee noin 20 %:lla potilaista. Yleensä ne ovat luonteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ohimeneviä ja harvoin vaativat hoidon keskeyttämistä. Niitä voidaan estää ottamalla lääke ruoan kanssa.

Erityisesti lapsilla, jotka ovat saaneet suuria annoksia tai yhdistelmähoitoa muiden epilepsialäkkeiden kanssa on ilmennyt vakavia (ja jopa kuolemaan johtaneita) maksavaurioita.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden perusteella seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

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 polyyppit)				Myelodysplastinen oireyhtymä		
Veri ja imukudos		Trombosytopenia (ks. kohta 4.4), leukopenia, verenvuoto	Pansytopenia	Luuytimen häiriöt, punasoluaplasia, agranulosytoosi,	Fibrinogeenin ja hyyyntimestekijä VIII:n pitoisuuden pieneneminen, trombosyyttien	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
				makrosyyttinen anemia, makrosytoosi	aggregaation heikentyminen, verenvuotoajan 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 nousu (polykystisten munasarjaoireyhtymän riskitekijä, vaatii huolellista seuranta, ks., kohta 4.4) tai painon lasku, ruokahalun lisääntymisen tai vähenemisen, hyperinsulinemia, hyponatremia, HDL-kolesterolipitoisuuden pieneneminen	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	Matalat insuliinikaltaisen kasvutekijäsitovan proteiini I:n pitoisuudet, lihavuus		
Psyykkiset häiriöt		Aggressiivisuus* ² , agitaatio* ² , keskittymisvaikeudet* ² ,	Ärtävyys	Epänormaali käyttäytymisen* ² , psykomotorinen	Psykoosi, ahdistuneisuus, masennus	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
		hallusinaatiot, sekavuus, ruokahaluttomuus		ylivilkkaus* ² , oppimisvaikeudet* ² , nukauttamisvaikeudet		
Hermosto	Vapina	Päänsärky, raukeus, uneliaisuus, parestesiat, muistin heikkeneminen, nystagmus, huimaus, stupor* ³ , kouristukset* ³ , ekstrapyramidaaliset häiriöt	Kohtausoireiden paheneminen, hyperaktiivisuus, spastisuus, ohimenevä kooma, johon voi liittyä kohtausten lisääntymistä, ataksia, letargia* ³ , enkefalopatia* ⁴ , palautuva parkinsonismi	Kognitiivinen häiriö, aivojen atrofiaan liittyvä dementia (hoidon lopetuksen jälkeen korjaantuva)		Sedaatio
Kuulo ja tasapainoelimen				Kuulon menetys (korjaantuva tai pysyvä)	Tinnitus	
Verisuonisto			Vaskuliitti			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			(Eosinofiilinen) pleuraeffuusio			
Ruoansulatuselimistö	Kipu* ⁵ , pahoinvointi* ⁵ , oksentelu	Ripuli* ⁵ , ientien häiriöt (lähinnä ienhyperplasia), stomatiitti	Pankreatiitti (joskus kuolemaan johtava, ks. kohta 4.4)	Runsas syljeneritys		
Maksa ja sappi		Maksan toimintakokien tulosten muutokset	Vaikea maksavaurio* ⁶ , maksan vajaatoiminta mukaan lukien (ks. kohta 4.4)			
Iho ja ihonalainen kudokset		Yliherkkyys, väliaikainen hiustenlähtö ja 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* ⁷ , osteopenia* ⁷ , osteoporoosi* ⁷	Rabdomyolyy si (ks. kohta 4.4)		

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
			ja luunmurtumat *7			
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten vajaatoiminta	Fanconin oireyhtymä (johon liittyy metabolista asidoosia, fosfaturiaa, aminohappouriaa, glukosuriaa; hoidon lopetuksen jälkeen korjaantuvia), enureesi, tubolointerstitiaalinen nefriitti		Munuaisten toiminnan heikkeneminen
Sukupuolielimet ja rinnat		Kuukautisten poisjääminen	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	Edeema		
Tutkimukset				Hyytymistekijöiden väheneminen, poikkeavat tulokset hyytymiskokeissa (esim. protrombiiniajan piteneminen, aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan piteneminen, trombiiniajan piteneminen, INR-arvon	Kilpirauhasen toimintakokeiden poikkeavat löydökset (kliinistä merkitystä ei ole selvitetty)	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
				suureneminen, ks. kohdat 4.4 ja 4.6), biotinin tai biotinidaasin puutos		

*¹ Yksittäistapauksia ja keskivaikeaa hyperammonemiaa ilman muutoksia maksan toiminnassa saattaa esiintyä usein, mutta se on yleensä ohimenevää eikä yleensä vaadi hoidon keskeyttämistä. Kliinisiä oireina saattaa kuitenkin esiintyä oksentelua, ataksiaa ja tajunnantason alenemista. Jos tällaisia oireita esiintyy, Orfiril long -hoito on lopetettava.

*² Näitä haittavaikutuksia on todettu pääasiassa lapsilla.

*³ Stupor- ja letargiatapauksiin on toisinaan liittynyt kouristuskohtausten lisääntymistä, mikä on poistunut annostuksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen myötä. Nämä tapaukset ovat ilmaantuneet enimmäkseen yhdistelmähoitossa (erityisesti fenobarbitaalin tai topiramatin kanssa) tai äkillisen annoksen nostamisen jälkeen.

*⁴ Joissakin harvoissa tapauksissa tuntemattomasta syystä on pian valproiinihappoa sisältävän lääkevalmisteen käytön jälkeen aiheutunut enkefalopatiaa, joka on korjaantunut lääkkeen käytön keskeyttämisen jälkeen. Muutamissa näistä tapauksista on todettu ammoniakkipitoisuuksien suurenneen, ja kun lääkettä on annettu samanaikaisesti fenobarbitaalin kanssa, fenobarbitaalin pitoisuuksien on todettu suurenneen. Erillisraporttien mukaan on ilmennyt kroonista enkefalopatiaa, kun lääkettä on annettu suurin annoksin tai samanaikaisesti muiden epilepsialääkkeiden kanssa. Tätä on ilmennyt neurologisten oireiden ja ylimpien aivokuoren toimintojen häiriöiden yhteydessä, joiden syytä ei myöskään ole riittävästi selvitetty.

*⁵ Pahoinvointia, ylävatsakipua ja ripulia ilmaantuu joillekin potilaille usein hoidon alussa. Nämä oireet häviävät yleensä muutaman päivän kuluttua eivätkä vaadi hoidon keskeyttämistä.

*⁶ Erityistä huomiota on kiinnitettävä seuraaviin maksavaurion merkkeihin: antiepileptisen vaikutuksen heikkeneminen, jolle on ominaista epileptisten kohtausten uusiutuminen tai lisääntyminen, heikkouden tunne, ruokahaluttomuus, pahoinvointi tai toistuva oksentelu, keskiylävatsan selittämätön kipu, yleistynyt tai paikallinen turvotus, haluttomuus, tajunnan häiriöt ja sekavuus, agitaatio ja liikehäiriöt. Joissakin hyvin harvoissa tapauksissa on myös todettu haimavaurioita, joiden kliininen kuva on ollut samanlainen. Imeväisiä ja vanhempia lapsia on huolellisesti seurattava näiden kliinisten merkkien varalta. Jos edellä mainitut oireet eivät korjaannu tai ne ovat vaikeita, on tehtävä tarvittavat laboratoriotutkimukset sekä huolellinen kliininen tutkimus (ks. kohta 4.4).

*⁷ Pitkään natriumvalproaattia käyttäneillä potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden laskua, osteopeniaa, osteoporoosia ja luunmurtumia. Mekanismia, jolla natriumvalproaatti vaikuttaa luun aineenvaihduntaan, ei tunneta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

4.9 Yliannostus

Myrkytystä arvioitaessa on otettava huomioon usean lääkevalmisteen aiheuttaman myrkytyksen mahdollisuus esimerkiksi itsemurhayrityksissä.

Viitealueella (340–700 µmol/l) valproiinihapon toksisuus on suhteellisen pieni. Kirjallisuudessa on harvoja yksittäismainintoja kuolemantapauksista akuutin ja kroonisen yliannostuksen yhteydessä.

Yliannostuksen oireet

Tyypillisiä myrkytysoireita ovat sekavuus, sedaatio ja jopa kooma, myastenia ja hypo- tai arefleksia. Myös hypotoniaa, mioosia, kardiovaskulaarisia 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.

Yliannostuksen hoito

Spesifistä antidootia ei tunneta. Siksi hoito rajoittuu yleisiin toimiin vaikuttavan aineen poistamiseksi elimistöstä ja vitaalitoimintojen tukemiseksi. Suun kautta tapahtuneessa yliannostuksessa potilasta oksennutetaan tai tehdään mahahuuhtelu ja annetaan lääkehiiltä 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 lääkeainepitoisuutta seuraten. Laskimoon annetun naloksonin on raportoitu korjaavan alentunutta tajunnan tasoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet, rasvahappojohdokset, valproiinihappo

ATC-koodi: N03A G01

Valproiinihappo on epilepsialääke, joka ei muistuta rakenteeltaan muita antikonvulsanteja. Valproiinihapon antikonvulsiiivinen vaikutus on osoitettu koe-eläimillä ja ihmisellä. Vaikutustavan hyväksyty selitys on, että presynaptinen vaikutus GABA-aineenvaihduntaan ja/tai suora postsynaptinen vaikutus hermosolun solukalvon ionikanaviin lisää GABA-välitteistä estoa.

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

Monilääkekuljettajaproteiinit (multidrug transporter (MDT) proteins) poistavat lääkeaineita aivoista, ja voivat näin pienentää epilepsialääkepitoisuutta niiden vaikutuskohdassa. MDT-proteiinien yli-ilmentyminen voi johtaa lääkeaineresistenssiin ja siten hoitoresistentin status epilepticuksen tai hoitoresistentin epilepsian kehittymiseen. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, etteivät MDT-proteiinit poista valproaattia aivoista (eli se ei ole MDT:n substraatti). MDT-proteiinien aiheuttaman

lääkeaineresistenssin kehittymisen valproaattia kohtaan katsotaan siten olevan epätodennäköistä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun natriumvalproaatin keskimääräinen hyötyosuus on 90–100 %, eikä terveiden vapaaehtoisten ja epilepsialääkkeitä saavien potilaiden välillä ole todettu merkitsevää eroa. Depotvalmisteiden ja enterotabletin välillä ei myöskään todettu merkitseviä eroja valproaatin hyötyosuudessa. Huippupitoisuus saavutetaan nestemäisen valmisteen jälkeen noin 0,5–3 tunnissa, enterotabletin jälkeen 3–5 (viimeistään 8) tunnissa, depottabletin, depotkapselin ja -rakeiden jälkeen 6–8 tunnissa. Depotvalmisteilla plasman valproaattipitoisuuden vaihtelu on vähäisempää kuin nopeasti imeytyvillä valmisteilla.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus riippuu iästä ja on yleensä 0,13–0,23 l/kg ja nuorilla 0,13–0,19 l/kg.

Valproaatista noin 90 % sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Vapaan valproaatin pitoisuus plasmassa nousee non-lineaarisesti yli 550 µmol/l (80 mg/l) valproaattipitoisuuksissa johtuen proteiiniin sitoutumisen kyllästymisestä. Aivo-selkäydinnesteen valproaattipitoisuus on keskimäärin 10 % plasmapitoisuudesta ja näyttää heijastavan plasman vapaan natriumvalproaatin pitoisuutta. Valproaatti erittyy vähäisessä määrin sylkeen.

Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan 3–5 vuorokauden kuluessa, jos hoito aloitetaan ylläpitoannoksella.

Raskauden aikana maksa- ja munuaispuhdistuma lisääntyvät ja jakautumistilavuus suurenee viimeisen raskauskolmanneksen aikana, jolloin lääkeainepitoisuus saattaa pienentyä, vaikka annostus pysyy ennallaan. Plasman proteiineihin sitoutumisen on lisäksi havaittu muuttuvan raskauden aikana, jolloin vapaan (terapeuttisesti aktiivisen) valproiinihapon pitoisuus suurenee.

Valproiinihappo läpäisee istukan ja erittyy rintamaitoon. Pitoisuus rintamaidossa on vakaassa tilassa noin 10 % plasmapitoisuudesta.

Biotransformaatio

Biotransformaatio tapahtuu glukuronidoitumalla sekä beeta-, omega- ja omega-1-oksidaation välityksellä. Noin 20 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan glukuronidiesterinä. Metaboliitteja on yli 20, ja omegaoksidaation välityksellä muodostuneiden metaboliittien katsotaan olevan maksatoksisia. Annetusta valproiinihaposta alle 5 % on havaittavissa virtsassa muuttumattomana aineena. Pääasiallinen metaboliitti on 3-ketovalproiinihappo, josta on virtsassa havaittavissa enintään 3–60 %.

Eliminaatio

Terveiden tutkittavien plasmapuhdistuma on 5–10 ml/min ja puhdistuma lisääntyy, jos entsyymejä indusoivat epilepsialääkkeet niellään (epilepsiapotilailla puhdistumaksi mitattiin 12,7 ml/min). Monoterapiassa aktiivisen aineen keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 12–16 tuntia, mikä ei muutu pitkäaikaisessa hoidossa.

Muiden epilepsialääkkeiden kanssa käytettynä puoliintumisaika plasmassa saattaa lyhentyä 6–8 tuntiin.

Puoliintumisaika plasmassa vastasyntyneillä ja enintään 18 kuukauden ikäisillä imeväisillä on 10–67 tuntia. Pisin puoliintumisaika todettiin heti syntymän jälkeen, mutta arvot lähestyvät aikuisten arvoja 2 kuukauden aikana.

Maksasairautta sairastavilla potilailla puoliintumisaika on pidentynyt. Yliannosten yhteydessä on havaittu enimmillään 30 tunnin puoliintumisaikoja.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annoksen ja plasmapitoisuuden välinen suhde on lineaarinen. Plasman valproaattipitoisuuden ja tehon välillä ei ole suoraa korrelaatiota, mutta viiteväliksi katsotaan yleensä noin 340–700 µmol/l. Pitoisuudet yli 700 µmol/l oletettavasti lisäävät haittavaikutuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Eläinlajista ja antotavasta riippuen LD₅₀ on 0,5–1,5 g/kg. Oireina havaittiin mm. ataksiaa, sedaatiota, hypotermiaa, katalepsiaa, koordinaatiohäiriöitä ja oksentelua.

Krooninen toksisuus

Kivesatrofiaa, siemenjohdinten degeneraatiota ja puutteellista spermatogeneesiä, samoin kuin keuhkojen ja prostatan muutoksia on havaittu kroonisissa toksisuuskokeissa rotalla ja koiralla. Rotilla havaittiin morfologisia muutoksia maksasoluissa oraalisia annoksia käytettäessä. Intraperitoneaalisia annoksia käytettäessä havaittiin maksan toimintahäiriöitä ja esim. hyperammonemiaa. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Karsinogeenisuustutkimuksia on tehty rotalla ja hiirellä. Hyvin suurilla annoksilla todettiin ihonalaisen fibrosarkooman lisääntymistä urosrotilla. Mutageenisuustutkimuksissa ei ole havaittu mutageenista vaikutusta.

Lisääntymistoksisuus

Valproiinihappo on todettu teratogeeniseksi hiirellä, rotalla ja kaniinilla.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumstearaatti, kolloidinen metyloitu piidioksidi, ammoniometakrylaattikopolymeeri (tyyppi B), etyyliiselluloosa, dibutyyliisobakaaatti, öljyhappo, natriumhydroksidi, sorbiinihappo.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä kerta-annospakkaus tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

50, 100 ja 200 kerta-annospakkausta (paperi/alumiini/PE)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

13216

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12 huhtikuu 1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26 maaliskuu 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

28.09.2018