

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valproat Life Medical 100 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Natriumvalproaatti 100 mg/ml

Yksi 3 ml:n ampulli liuosta sisältää 300 mg natriumvalproaattia.

Yksi 4 ml:n ampulli liuosta sisältää 400 mg natriumvalproaattia.

Yksi 10 ml:n ampulli liuosta sisältää 1000 mg natriumvalproaattia.

Yksi ml liuosta sisältää 100 mg natriumvalproaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas neste, jossa ei ole hiukkasia.

Osmolaliteetti: 1600–1800 mOsm/l

pH: 7,0–9,0

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Valmistetta käytetään

- primaaristi yleistyvien epilepsia-kohtausten, kuten poissaolo-kohtausten, myoklonisten ja toonikloonisten kohtausten hoitoon
- paikallisalkuisten ja toissijaisesti yleistyvien kohtausten hoitoon.

Valproat Life Medical -valmistetta voi käyttää tilapäisesti epilepsiapotilaille, joille oraalinen valproaattihoito ei ole mahdollinen.

### 4.2 Annostus ja antotapa

#### Annostus

Vuorokausiannos on määritettävä iän ja painon mukaan. Potilaiden hyvin erilainen yksilöllinen herkkyys natriumvalproaatille on otettava huomioon.

Vuorokausiannoksen, seerumin lääkeainepitoisuuden ja hoitotehon välistä yhteyttä ei ole selvitetty perusteellisesti, ja optimaalinen annostus on määritettävä pääasiassa kliinisen vasteen mukaan. Plasman natriumvalproaattipitoisuuden määrittämistä voidaan harkita kliinisen seurannan lisäksi, jos epileptisiä kohtauksia ei saada riittävän tehokkaasti hallintaan tai jos epäillään haittavaikutuksia.

Hoitovaikutus saavutetaan yleensä, kun pitoisuus plasmassa on 340–700 mikromol/l.

Suosittelut keskimääräiset vuorokausiannokset ylläpitohoidon aikana ovat seuraavat:

Lapset (alle 13-vuotiaat)	30 mg natriumvalproaattia/painokilo
Nuoret (14–17-vuotiaat)	25 mg natriumvalproaattia/painokilo
Aikuiset	20 mg natriumvalproaattia/painokilo

Lasten ja nuorten suurempien ylläpitoannosten tarve johtuu näiden potilaiden suuremmasta valproaatin puhdistumasta. Alle 2 kuukauden ikäisillä lapsilla valproaatin eliminaation puoliintumisaika voi olla enimmillään 67 tuntia, ja tämä on otettava huomioon, kun annos suurennetaan ylläpitoetasolle.

Valproaattihoidon aloittaminen ja ylläpitohoito:

Uudelle potilaalle suositellaan aluksi 5–10 mg/kg bolusannosta natriumvalproaattia hitaana, 3–5 minuutin kestoisena, injektiona laskimoon (i.v.). Annosta suurennetaan 5 mg/kg joka 4.–7. vuorokausi kyseiselle ikäryhmälle suositeltuun ylläpitoannokseen saakka tai kunnes saavutetaan tyydyttävä kliininen vaste. Koko vuorokausiannos jaetaan 3–4 kerta-annokseen. Lääkevalmistetta jo ennestään käyttävälle potilaalle suositellaan hänen tavallista suun kautta ottamaansa kerta-annosta (mg) vastaavaa annosta hitaana, 3–5 minuutin kestoisena, injektiona laskimoon (i.v.) tai lyhytkestoisena infuusiona. Antoa jatketaan tarvittaessa toistamalla injektioita 6 tunnin välein tai hitaana infuusiona laskimoon (i.v.) nopeudella 0,6–1 mg/kg/h, kunnes potilas voi ottaa lääkkeitä suun kautta. Lapsille natriumvalproaatin ylläpitoannokseksi suositellaan 30 mg/kg/vrk, mutta jos kohtauksia ei saada riittävästi hallintaan, vuorokausiannos voidaan suurentaa annokseen 40 mg/kg/vrk. Tällöin plasman valproiinihappopitoisuuksia pitää seurata tiheästi. Aikuisille suositeltu maksimiannos on 2400 mg/vrk.

Hoidon jatkamista oraalisella lääke muodolla on harkittava heti, kun mahdollista, suositeltuja normaaliannoksia käyttäen.

#### Erityisryhmät

##### *Heikentyneet munuaistoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla vapaan valproaatin lisääntyminen plasmassa pitää ottaa huomioon ja pienentää annosta sen mukaisesti. Ks. kohta 5.2.

##### *Pediatriset potilaat*

Imeväisissä valproiinihapon eliminaatio on hidastunut: puoliintumisaika on noin 60 tuntia. Seerumin valproiinihappopitoisuuksia on heiltä seurattava tiheästi.

##### *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.

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

Valproaattihoitoa määrättäessä on suositeltava monoterapiaa ja pienintä tehokasta annosta sekä pitkävaikutteista lääke muotoa, jos mahdollista. Vuorokausiannos on jaettava vähintään kahteen antokertaan (ks. kohta 4.6).

#### Antotapa

Laskimoon. Annetaan hitaana, 3–5 minuutin kestoisena, injektiona laskimoon (i.v.).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Valproat Life Medical on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

- Maksan ja/tai haiman vajaatoiminta.
- Potilaalla tai suvussa aiemmin ilmennyt vaikea hepatiitti, erityisesti jos se on liittynyt lääkkeisiin.
- Maksaporfyria.
- Potilaalla tiedetään olevan ureakierron häiriötä (ks. kohta 4.4).
- Valproaatti on vasta-aiheinen potilailla, joilla tiedetään olevan mitokondriaalista polymeeraasi gamma (POLG) -entsyymiä koodaavan tuman geenin mutaatioiden aiheuttama mitokondriotauti (esimerkiksi Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä), ja alle kaksivuotiailla lapsilla, joilla epäillään olevan POLG-mutaation liittyvä sairaus (ks. kohta 4.4).
- Verenvuototaipumus.
- Trombosytopenia
- 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).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### **Raskaudentehkäsiohjelma**

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

Valproat Life Medical on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

##### 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 raskaudentehkäsiohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

##### Raskaudentehkäsiohjelman 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 lääkäriin 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 lääkäriin 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 erikoislääkäriin, 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 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 raskaudentehkäsiohjelman ehdoista. Erikoislääkäriin on yritettävä tehdä kaikki mahdollinen tyttöjen hoidon vaihtamiseksi vaihtoehtoiseen hoitoon ennen aikuisiksi tuloa.

### Raskaustesti

Raskaus on suljettava pois ennen valproaattihoidon aloittamista. Valproaattihoitoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ilman terveystietojen 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 olisi 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 vaihtoehtoisia 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 vaihtoehtoisia 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 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 valproaattihoidon jokaisen vuosittaisen arvion aikana.

## Maksavauriot

Natriumvalproaatin on kuvattu aiheuttavan vaikeita, jopa kuolemaan johtaneita maksavaurioita. Erityinen vakavien maksavaurioiden riski on potilailla, joilla on aiemmin ollut maksasairaus, ja alle 3-vuotiailla, usealla epilepsialääkkeellä hoidettavilla lapsilla, joilla on geneettinen metabolinen häiriö ja joilla vaikeaan epilepsiaan liittyy aivovaurio ja henkinen jälkeenjääneisyys. Edellä mainituissa potilasryhmissä natriumvalproaattia on käytettävä erityistä varovaisuutta noudattaen. Riski on merkittävästi vähentynyt kolmannen ikävuoden jälkeen ja pienenee edelleen iän myötä. Useimmissa tapauksissa maksavaurioita ilmeni kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

### *Maksavaurioon viittaavat merkit*

Kliiniset oireet ovat tärkeitä varhaiselle diagnosoinnille. Vakavaa maksavauriota saattavat edeltää hyvin epämääräiset oireet, kuten huonovointisuus, heikkous, uneliaisuus, ruokahaluttomuus, letargia, oksentelu, vatsakipu ja natriumvalproaattilääkityksen tehon huononeminen. Oireet ovat yleensä äkillisiä. Lääkitys on tällöin keskeytettävä.

Epilepsiapotilailla kohtausten toistuminen voi olla maksavaurion oire.

Potilaita (tai lapsipotilaiden vanhempia) on neuvottava ilmoittamaan välittömästi lääkärille, jos näitä merkkejä ilmenee. Tutkimukset, kuten kliininen tutkimus ja maksantoimintakokeet, on tehtävä välittömästi.

### *Maksavaurioiden havaitseminen*

Maksantoimintakokeet on tehtävä ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3) ja sen jälkeen säännöllisesti kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana erityisesti riskiryhmään kuuluvien potilaiden kohdalla. Kuten muidenkin epilepsialääkkeiden kohdalla, vähäistä, ohimenevää yksittäisten maksaentsyymien nousua voidaan todeta, erityisesti hoidon alussa. Riskipotilaille suositellaan laajempia biologisia tutkimuksia. Tärkeimpiä tavanomaisia tutkimuksia ovat tutkimukset proteiinisynteesistä, erityisesti protrombiinin määrästä. Jos vahvistuu, että potilaan protrombiinin määrä on poikkeuksellisen alhainen, erityisesti jos siihen liittyy muita biologisia poikkeavuuksia (fibrinogeenin ja hyytymistekijöiden merkittävä lasku, kohonneet bilirubiini- ja transaminaasipitoisuudet), hoito on lopetettava. Varoimenpiteenä samanaikainen salisylaattihoito on myös lopetettava, koska ne noudattavat samaa metaboliareittiä. Annosmuutoksia pitää tehdä tarvittaessa ja tutkimuksia on toistettava aina tarpeen mukaan.

## Haimatulehdus

Natriumvalproaattia on käytettävä varoen potilaille, joilla on haimasairaus. Tämän vuoksi potilaille, joilla ilmenee akuuttia vatsakipua, on tehtävä huolellinen lääketieteellinen arviointi. Jos kyseessä on haimatulehdus, natriumvalproaattilääkitys on lopetettava.

Erittäin harvinaisina tapauksina on raportoitu vaikeaa haimatulehdusta, joka voi olla hengenvaarallinen. Riskiryhmään kuuluvat erityisesti pienet lapset, ja riski pienenee iän myötä. Hankalat kohtaukset, neurologiset poikkeavuudet tai muu samanaikainen antikonvulsiivinen lääkitys voivat lisätä haimatulehdusriskiä. Maksan vajaatoiminta haimatulehduksen yhteydessä lisää kuolleisuusriskiä.

### Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen

Potilailla, joita on hoidettu epilepsialääkkeillä useissa indikaatioissa, on raportoitu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti myös itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin lisääntymisen mekanismia ei tunneta, eikä saatavilla olevan tiedon perusteella natriumvalproaatin aiheuttaman lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois. Tästä syystä potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän huoltajiaan) tulee 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-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).

### Kouristusten pahentuminen

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

### Muut varotoimet

Verikokeita (verenkuva, mukaan lukien trombosyyttitaso, vuotoajan ja hyytymisaajan tutkimukset) suositellaan ennen hoidon aloittamista tai ennen kirurgisia toimenpiteitä, ja jos potilaalla on itsestään ilmaantuvia mustelmia tai verenvuotoja (ks. kohta 4.8).

Natriumvalproaattia on käytettävä varoen potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Sen sitoutuminen seerumin albumiiniin vähenee ja jakautumistilavuus kasvaa. Annostusta voi olla tarpeen pienentää. Plasmapitoisuuksien seuranta voi olla harhaanjohtavaa, joten annostusta on muutettava kliinisen vasteen perusteella.

### Munuaisten vajaatoiminta

Valproat Life Medical erittyy munuaisten kautta virtsaan osittain ketoneina, mikä saattaa häiritä virtsan ketoniainien määritystä ja voi antaa väärän positiivisen tuloksen diabetespotilaille.

### Ureakierron entsyymivajaus

Epäiltäessä ureakierron entsyymivajasta veren ammoniakkipitoisuus on määritettävä ennen hoidon aloittamista, sillä natriumvalproaatin käyttöön liittyy hyperammonemian vaara.

### Painonnousu

Potilaita on varoitettava painonnoususta hoidon alussa, koska painonnousu on polykystisen munasarjaoireyhtymän riskitekijä (ks. kohta 4.8). Asianmukaiset toimenpiteet tämän riskin pienentämiseksi on otettava käyttöön. Myös mahdollisia muutoksia kuukautiskierrossa on syytä seurata. Jos asianmukaisesta dieetistä huolimatta painonnousu jatkuu, on syytä arvioida lääkityksen tarpeellisuus tapauskohtaisesti uudelleen.

### Immuunijärjestelmän häiriöt

Vaikka immuunijärjestelmän häiriöitä on havaittu natriumvalproaatin käytön aikana vain poikkeustapauksissa, sen käytöstä mahdollisesti saatavaa hyötyä on verrattava siitä mahdollisesti koituvaan riskiin systeemistä lupus erythematosusta sairastavilla potilailla.



Natriumvalproaattilääkityksen lopettaminen tai vaihto toiseen epilepsialääkitykseen on tehtävä varoen ja asteittain. Liian nopea muutos voi johtaa kohtausten äkilliseen lisääntymiseen.

Natriumvalproaatin on osoitettu stimuloivan HI-viruksen replikaatiota joissakin *in vitro* -tutkimuksissa; kuitenkin tämä vaikutus oli vähäistä ja riippuvaista käytössä olleista koemalleista ja/tai yksittäisen solun vasteesta natriumvalproaatille *in vitro*. Kliininen merkitys on epäselvä. Kuitenkin tämä on pidettävä mielessä tulkittaessa HIV-positiivisen natriumvalproaattia saavan potilaan veren viruspitoisuuden seurantatuloksia.

#### Karnitiinipalmityylylitransferaasin (CPT) tyyppi II puutos

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

#### Pediatriset potilaat

Pienille lapsille natriumvalproaattihoito määrätään ensisijaisena hoitona vain poikkeustapauksissa. Sen käytössä pitää noudattaa äärimmäistä varovaisuutta, ja käyttää sitä vain riski-hyötysuhteen huolellisen arvioinnin jälkeen ja, mikäli mahdollista, monoterapiana.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Natriumvalproaatin vaikutukset muihin lääkkeisiin

##### *Neuroleptit, MAO:n estäjät, masennuslääkkeet ja bentsodiatsepiinit*

Natriumvalproaatti saattaa voimistaa muiden psykykenlääkkeiden, kuten neuroleptien, MAO:n estäjien, masennuslääkkeiden ja bentsodiatsepiinien, vaikutusta, minkä vuoksi kliininen seuranta on suositeltavaa ja annosta on tarvittaessa muutettava.

##### *Litium*

Natriumvalproaatilla ei ole vaikutusta seerumin litiumpitoisuuksiin.

##### *Fenobarbitaali*

Natriumvalproaatti suurentaa plasman fenobarbitaalipitoisuutta (maksakatabolian eston vuoksi), ja sedaatiota saattaa ilmetä, etenkin lapsilla. Siksi kliininen seuranta on suositeltavaa yhdistelmähoidon 15 ensimmäisen päivän ajan. Fenobarbitaaliannosta on pienennettävä heti, jos sedaatiota ilmenee, ja plasman fenobarbitaalipitoisuus on määritettävä tarvittaessa.

##### *Primidoni*

Natriumvalproaatti suurentaa plasman primidonipitoisuutta ja pahentaa primidonin haittavaikutuksia (kuten sedaatiota); nämä oireet häviävät pitkäaikaishoidon myötä. Kliinistä seuranta suositellaan etenkin yhdistelmähoidon alussa, ja annostusta on muutettava tarvittaessa.

##### *Fenytoiini*

Natriumvalproaatti vähentää fenytoiinin kokonaispitoisuutta plasmassa. Toisaalta natriumvalproaatti lisää vapaassa muodossa olevan fenytoiinin määrää ja saattaa siten aiheuttaa yliannostusoireita (valproiinihappo syrjäyttää fenytoiinin sen sitoutumiskohdista plasmassa ja vähentää sen hajoamista maksassa). Siksi kliinistä seuranta suositellaan; plasman fenytoiinipitoisuutta määritettäessä on arvioitava vapaassa muodossa olevan fenytoiinin määrä.

##### *Etosuksimidi*

Natriumvalproaatti nostaa plasman etosuksimidipitoisuutta enintään 50 %. Plasman etosuksimidipitoisuuden seuranta suositellaan yhdistelmähoidon aikana.

##### *Karbamatsepiini*

Kliinistä toksisuutta on ilmoitettu esiintyneen annettaessa natriumvalproaattia samanaikaisesti karbamatsepiinin kanssa, koska natriumvalproaatti saattaa voimistaa karbamatsepiinin toksista vaikutusta. Kliinistä seuranta suositellaan etenkin yhdistelmähoidon alussa, ja annostusta on muutettava tarvittaessa.

### *Lamotrigiini*

Natriumvalproaatti vähentää lamotrigiinin metaboliaa ja pidentää sen keskimääräistä puoliintumisaikaa lähes kaksinkertaiseksi. Tämä yhteisvaikutus saattaa lisätä lamotrigiinin toksisuutta, erityisesti vakavia ihottumia. Tästä syystä kliinistä seurantaa suositellaan ja lamotrigiiniannosta on pienennettävä tai lamotrigiinihoito on lopetettava tarvittaessa.

### *Tsidovudiini*

Natriumvalproaatti saattaa suurentaa plasman tsidovudiinipitoisuutta, mikä voi johtaa tsidovudiinin toksisuuden lisääntymiseen. Tsidovudiiniannosta voi tällöin olla tarpeen pienentää.

### *Felbamaatti*

Valproiinihappo voi suurentaa seerumin felbamaattipitoisuutta noin 30–50 %.

### *Olantsapiini*

Valproiinihappo voi pienentää olantsapiinipitoisuutta plasmassa.

### *Rufinamidi*

Valproiinihappo voi nostaa rufinamidipitoisuutta plasmassa. Tämä nousu riippuu valproiinihappopitoisuudesta. Erityisesti lasten hoidossa on oltava varovainen, sillä tämä vaikutus on suurempi lapsilla.

### *Propofoli*

Valproiinihappo voi nostaa propofolipitoisuutta. Propofoliannoksen pienentämistä on harkittava, jos sitä käytetään yhdessä valproaatin kanssa.

### *Nimodipiini*

Natriumvalproaatilla ja nimodipiinilla samanaikaisesti hoidettujen potilaiden nimodipiinialtistus voi nousta 50 %. Sen vuoksi nimodipiiniannosta on pienennettävä, jos ilmenee hypotensiota.

### Muiden lääkkeiden vaikutukset natriumvalproaattiin

Epilepsialääkkeet, joilla on entsyymejä indusoiva vaikutus (*mm. fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsapiini*), pienentävät seerumin valproiinihappopitoisuutta. Annostusta on muutettava kliinisen vasteen ja seerumin pitoisuusmääriäytysten mukaan yhdistelmähoitoa annettaessa.

*Felbamaatin* ja natriumvalproaatin yhdistäminen sen sijaan pienentää valproiinihapon puhdistumaa 22–50 % ja siksi myös lisää valproiinihappopitoisuutta plasmassa. Natriumvalproaattiannostusta on seurattava.

Valproiinihapon metaboliittien pitoisuus voi nousta, jos samaan aikaan käytetään fenytoinia tai fenobarbitaalia. Sen vuoksi näillä kahdella lääkkeellä hoidettuja potilaita on seurattava tarkkaan hyperammonemian merkkien ja oireiden varalta.

*Meflokiini* lisää valproiinihapon metaboliaa ja sillä on konvulsiivinen vaikutus; siksi yhdistelmähoitoa aikana saattaa ilmaantua epileptisiä kohtauksia.

Jos natriumvalproaattia käytetään samanaikaisesti *voimakkaasti proteiiniin sitoutuvien lääkkeiden kanssa (asetyyylisalisyylihappo)*, vapaassa muodossa olevan valproiinihapon pitoisuus seerumissa voi suurentua.

Protrombiinin määrää on seurattava tarkkaan, jos samanaikaisesti käytetään *K-vitamiinista riippuvaa hyytymistekijää estävää antikoagulanttia*.

### *Simetidiini tai erytromysiini*

Seerumin valproiinihappopitoisuus saattaa suurentua (maksametabolian vähenemisen seurauksena), jos samanaikaisesti käytetään *simetidiiniä tai erytromysiiniä*.

*Karbareneemit (kuten panipeneemi, meropeneemi, imipeneemi):* Seerumin valproaattipitoisuuden on raportoitu pienenevän, kun sitä käytetään samanaikaisesti karbareneemien kanssa. Valproaattipitoisuus laskee noin kahdessa päivässä 60–100 %. Pitoisuuden alenemisen nopeudesta ja suuruudesta johtuen karbareneemien käyttö valproaattihoidossa olevilla potilailla on vaikea toteuttaa ja siksi sitä on vältettävä (ks. kohta 4.4).

#### *Rifampisiini*

Rifampisiini voi pienentää veren valproiinihappopitoisuutta, jolloin terapeuttinen vaikutus jää saavuttamatta. Siksi natriumvalproaatin annostusta voi olla tarpeen muuttaa, jos sitä käytetään samanaikaisesti rifampisiinin kanssa.

#### *Proteaasin estäjät*

Proteaasin estäjät, kuten lopinaviiri ja ritonaviiri, pienentävät valproaattipitoisuutta plasmassa samaan aikaan annettuna.

#### *Kolestyramiini*

Kolestyramiini voi pienentää valproaattipitoisuutta plasmassa samaan aikaan annettuna.

#### *Sisplatiini*

Sisplatiini voi vähentää seerumin valproaattipitoisuutta. Valproaattipitoisuutta siksi on seurattava tarkkaan sisplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon yhteydessä, koska syöpälääkkeet voivat vähentää sen pitoisuutta seerumissa ja valproaatin antiepileptista vaikutusta.

#### Muut yhteisvaikutukset

##### *Topiramaatti*

Natriumvalproaatin ja topiramaatin samanaikainen annostelu on yhdistetty enkefalopatiaan ja/tai hyperammonemiaan. Näillä kahdella lääkkeellä hoidettavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti hyperammonemisen enkefalopatian merkkien ja oireiden varalta.

##### *Ketiapiini*

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

##### *Alkoholi*

Natriumvalproaatin on kuvattu potentoivan keskushermostoa lamaavien aineiden vaikutusta.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

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

##### Teratogeenisyys ja vaikutukset kehitykseen

Valproaatti läpäisee istukan.

##### *Antiepileptisiin lääkkeisiin liittyvä riski*

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

Sikiöaikainen altistuminen epilepsialääkitykselle saattaa aiheuttaa kehityksen viivästyistä, jota on raportoitu epilepsiaa sairastavien äitien lapsilta. Raskaudenaikaisen epilepsialääkityksen ohella muita kehityksen viivästyiseen vaikuttavia tekijöitä ovat perimä, vanhempien älykkyydosamäärä, 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 rekisteritietoa 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 varttinäluun puutteet molemmiin puoliin) 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 älykkyydosamäärä 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 älykkyydosamäärästä.

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 vaihtoehtoisia 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.

### *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 valproaattihoidon 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 verihiutalemäärä, 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 ruokinta ongelmia).

### 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/pidättyädytäänkö Valproat Life Medical -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

Lääke voi haitata suorituskykyä liikenteessä ja tarkkuutta vaativissa töissä (uneliaisuuden riski erityisesti yhdistelmähoidoissa tai bentsodiatsepiineihin liitettynä, ks. kohta 4.3). Lääkitystä aloitettaessa tulisi pidättäytyä moottoriajoneuvon kuljettamisesta ja vaarallisten koneiden käyttämisestä, kunnes lääkkeen vaikutukset ovat selvinneet.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Gastrointestinaaliset oireet ovat yleisimpiä natriumvalproaatin haittavaikutuksista aikuisilla ja ilmenevät hoidon alussa. Yleensä ne ovat luonteeltaan lieviä tai keskivaikkeitä, ohimeneviä ja harvoin vaativat hoidon keskeyttämistä. Niitä voidaan estää ottamalla lääke ruoan kanssa.

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

Hyvin harvinainen ( $\leq 1/10\,000$ ).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (myös kystat ja polyyypit)				Myelodysplastinen oireryhmä	
Veri ja imukudos		Anemia, trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	Pansytopenia, leukopenia	Luuydinloma, mukaan lukien punasoluaplasia, agranulosytoosi, makrosyyttinen anemia, makrosytoosi	Eosinofilia, pienentynyt fibrinogeenipitoisuus
Umpieritys			Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH), hyperandrogenismi (hirsutismi, virilismi, akne, miestyypinen kaljuus, androgeenien liikatuotanto)	Kilpirauhasen vajaatoiminta	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyponatremia, hyperinsulinemia, HDL-kolesteroli-pitoisuuden pieneneminen, painonnousu <sup>7</sup>		Hyperammonemia <sup>1</sup> , lihavuus	
Psyykkiset häiriöt		Sekavuustila, hallusinaatiot, aggressiivisuus <sup>2</sup> , agitaatio <sup>2</sup> ,		Epänormaali käyttäytyminen <sup>2</sup> , psykomotorinen ylivilkkaus <sup>2</sup> ,	Psykoosi, ahdistuneisuus, masennus

		keskittymis- vaikeudet <sup>2</sup> , ruoka- haluttomuus		oppimisvaikeudet <sup>2</sup> , nukahtamis- vaikeudet	
Hermosto	Väpina	Ekstrapyrami- daaliset häiriöt, horros <sup>2</sup> , uneliaisuus, kouristukset <sup>3</sup> , muistin heikkeneminen, päänsärky, nystagmus, huimaus <sup>4</sup>	Kooma <sup>3</sup> , enke- falopatia <sup>2</sup> , letargia <sup>3</sup> , ohimenevä parkinsonismi, ataksia, parestesia, kouristusten pahentuminen (ks. kohta 4.4)	Ohimenevä dementia, johon liittyy ohimenevä aivoatrofia, diplopia, dysartria, koordinaatio- häiriöt	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuurous			
Verisuonisto		Verenvuoto (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)	Vaskuliitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Pleuraeffuusio		
Ruoansulatus- elimistö	Pahoinvointi <sup>5</sup>	Oksentelu, ienten häiriöt (lähinnä ienhyperplasia), stomatiitti, ylävatsakipu <sup>5</sup> , ripuli <sup>5</sup>	Pankreatiitti (joskus kuolemaan johtava, ks. kohta 4.4)		
Maksa ja sappi		Maksavaurio (ks. kohta 4.4)			
Iho ja ihonalainen kudos		Alopesia (ohimenevä ja/tai annokseen liittyvä), kynnen ja kynsipedin häiriöt, allerginen ihoreaktio eksanteeman muodossa	Angioedeema, ihottuma, hiusten häiriöt (kuten epänormaali rakenne, värin muutokset, epänormaali hiustenkasvu)	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeeminen oireyhtymä (DRESS)	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Luun mineraali- tiheyden lasku <sup>6</sup> , osteopenia <sup>6</sup> , osteoporoosi <sup>6</sup> ja luunmurtumat <sup>6</sup>	Punahukka (ks. kohta 4.4), rabdomyolyysi (ks. kohta 4.4)	
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten vajaatoiminta	Enureesi, tubulo- interstitiaalinen nefriitti, ohimenevä Fanconin oireyhmä	
Sukupuolielimet ja rinnat		Dysmenorrea	Amenorrea	Miehen hedelmättömyys, monirakkulaiset munasarjat	
Synnynnäiset ja perinnölliset häiriöt	Synnynnäiset epä- muodostumat ja kehityshäiriöt (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)				
Yleisoireet ja antopaikassa		Yliherkkyys	Hypotermia, ei- vaikea		

todettavat haitat			perifeerinen edeema		
Tutkimukset				Hyytymistekijöiden väheneminen, poikkeavat tulokset hyytymiskokeissa (kuten protrombiinajan piteneminen, aktivoitunut partiaalisen tromboplastiiniajan piteneminen, trombiinajan piteneminen, INR-arvon suureneminen), biotiinin tai biotinidaasin puutos	

<sup>1</sup> Yksittäisiä ja kohtalaisia hyperammonemiatapauksia ilman muutoksia maksan toimintakokeissa voi ilmetä eikä niiden pitäisi johtaa hoidon keskeyttämiseen. Hyperammonemiatapauksia, joihin liittyy neurologisia oireita, on myös raportoitu. Näissä tapauksissa on harkittava lisätutkimuksia.

<sup>2</sup> Näitä haittavaikutuksia on havaittu pääasiassa lapsilla.

<sup>3</sup> Muutamia horros- ja letargiatapauksia on raportoitu, ja ne ovat toisinaan johtaneet ohimenevään koomaan/enkefalopatiaan. Ne olivat yksittäistapauksia tai liittyivät hoidon aikana ilmaantuneiden kouristuskohtausten lisääntymiseen, ja ne vähenivät hoidon lopettamisen tai annostuksen pienentämisen myötä. Nämä tapaukset ilmaantuivat enimmäkseen yhdistelmähoidossa (erityisesti fenobarbitaalin tai topiramaatin kanssa) tai äkillisen natriumvalproaatin annoksen nostamisen jälkeen.

<sup>4</sup> Huimaus muutama minuutti laskimoon annetun injektion jälkeen. Se häviää itsestään muutaman minuutin kuluessa.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Pitkään natriumvalproaattia käyttäneillä potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden laskua, osteopeniaa, osteoporoosia ja luunmurtumia. Mekanismia, jolla natriumvalproaatti vaikuttaa luun aineenvaihduntaan, ei tunneta.

<sup>7</sup> Koska painonnousu on munasarjojen monirakkulataudin riskitekijä, sitä on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

#### Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haitat

##### *Veri ja imukudos*

Yksittäistapauksina on raportoitu heikentynyttä trombosyyttiaggregaatiota ja pidentynyttä vuotoaikaa, joihin ei ole yleensä liittynyt kliinisiä merkkejä. Nämä ovat liittyneet erityisesti suuriin annoksiin (natriumvalproaatilla on estovaikutus trombosyyttiaggregaation toiseen vaiheeseen, ks. myös kohta 4.6).

#### Pediatriset potilaat

Valproaatin turvallisuusprofiili pediatrisilla potilailla on vastaavanlainen kuin aikuisilla, mutta jotkin haittavaikutukset ovat vaikea-asteisempia tai niitä havaitaan pääasiassa pediatrisilla potilailla. Valproaatin käyttöön liittyy vaikean maksavaurion riski erityisesti imeväisikäisillä ja pikkulapsilla, etenkin alle 3-vuotiailla. Erityisesti pikkulapsilla on myös pankreatiitin riski. Nämä riskit pienenevät iän myötä (ks. kohta 4.4). Psykkisiä häiriöitä, kuten aggressiivisuutta, agitaatiota, keskittymisvaikeuksia, epänormaalia käyttäytymistä, psykomotorista ylivilkkautta ja oppimisvaikeuksia, esiintyy pääasiassa pediatrisilla potilailla.



### 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](http://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, esim. itsemurhayrityksissä.

### Merkit ja oireet

Yliannostustapauksissa keskushermostoperäiset oireet uneliaisuudesta syvään tajuttomuuteen ovat yleisimmän kuvattuja vaikutuksia. Seuraavat oireet ovat mahdollisia: pahoinvointi, oksentelu, huimaus (5–6-kertainen annoksen ylitys) ja keskushermoston depressio, syvä tajuttomuus ja huonontunut hengitystoiminta (10–20-kertainen annoksen ylitys), hypotensio ja verenkiertokollapsi tai sokki. Suurten yliannostustapausten yhteydessä on raportoitu metabolista asidoosia. Suuret yliannostukset ovat saattaneet johtaa kuolemaan, mutta tämä ei ole tavallista.

Natriumvalproaatin sisältämä natrium saattaa johtaa hypernatremiaan yliannostustapauksissa.

### Hoito

Potilaan kliinistä ja psyykkistä tilaa, hengitystä, sydämen toimintaa (EKG, telemetria) pitää seurata samoin kuin laboratorioparametreja, mukaan lukien elektrolyyttipitoisuutta, happo-emästatapainoa, hematologisia ja munuaisparametreja sekä maksan entsyymipitoisuuksia. Potilaan tilaa pitää seurata tarkoin, ja potilaalle pitää tarvittaessa antaa nopeasti hoitoa. Jos lääke on nielty, imeytyminen voidaan estää antamalla lääkehiiltä, jonka antamista pitää siksikin aina harkita niellyn yliannoksen yhteydessä. Imeytymistä estävien toimenpiteiden yhteydessä pitää estää tarkoin aspiraatio, mahdollisesti anestesiologin avustuksella.

Myrkytystapauksissa potilaalle pitää antaa normaalia supportiivista ja oireenmukaista hoitoa. Lisäksi on huolehdittava riittävästä virtsanerityksestä. Hemodialyysi ja hemoperfuusio voivat vaikeissa tapauksissa lisätä eliminaatiota. Naloksonia on onnistuneesti käytetty suurissa yliannostustapauksissa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialäkkeet, rasvahappojohdokset, ATC-koodi: N03AG01

Natriumvalproaatin on todettu vaikuttavan antiepileptisesti koe-eläinmalleissa. Sen on todettu olevan tehokas myös epilepsian hoidossa ihmisellä. Natriumvalproaatin vaikutusmekanismia ei tunneta. Useita eri hypoteeseja on esitetty sen vaikutusmekanismiksi. Vaikutuksen on oletettu ainakin osittain johtuvan hermoston inhibitorisen välittäjäaineen gamma-aminovoihapon (GABA) pitoisuuden kasvusta aivoissa. Natriumvalproaatin on todettu vaikuttavan epilepsipotilaiden aivosähkökäyrään (EEG). Sen on todettu esimerkiksi vähentävän yleistyviä poissaolo-kohtauksia saavien potilaiden piikki-hidasaalto (spike wave) -purkauksia. Natriumvalproaatinilla ei ole todettu merkittävää hypnoottista vaikutusta. Sillä ei myöskään ole merkittävää vaikutusta hengitykseen, verenpaineeseen, munuaisen toimintaan tai ruumiinlämpötilaan.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen

Natriumvalproaatin keskimääräinen hyötyosuus on 90–100 % oraalisen tai laskimonsisäisen annon jälkeen eikä merkittävästi eroa terveiden vapaaehtoisten ja epilepsialääkkeitä saavien potilaiden välillä. Annetun annoksen ja tehon tai plasman lääkeainepitoisuuden ja tehon välistä yhteyttä ei ole selvitetty perusteellisesti.

Laskimonsisäisessä annossa biologinen hyötyosuus on 100 %.

### Jakautuminen

Natriumvalproaatin jakautumistilavuus vaihtelee 0,1–0,4 l/kg välillä. Jakautumistilavuus rajoittuu lähinnä veritilaan, josta tapahtuu nopeaa siirtymistä solunulkoiseen nesteeseen. Natriumvalproaatista noin 90 % sitoutuu seerumin proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Proteiineihin sitoutuminen on annoksesta riippuvaa ja kyllästyvää. Voimakas sitoutuminen proteiineihin voi lisätä kliinisesti merkittävien interaktioiden vaaraa muiden epilepsialäkkeiden, erityisesti fenytoiinin, kanssa (ks. kohta 4.5).

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

Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäisempää iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa.

Aivoselkäydinnesteen valproiinihappopitoisuus on lähellä plasmassa tavattavaa vapaata pitoisuutta. Valproat Life Medical läpäisee istukan. Jos Valproat Life Medicalia annetaan imettäville äideille, se erittyy äidinmaitoon hyvin pieninä pitoisuuksina (1–10 % kokonaispitoisuudesta seerumissa).

Natriumvalproaatti erittyy vähäisessä määrin sylkeen.  
Syljen natriumvalproaattipitoisuus ei riipu plasmapitoisuudesta.

Puoliintumisaika on noin 8–20 tuntia ja se on yleensä lyhyempi lapsilla.

Puoliintumisaika pitenee, jos munuaisten toiminta on heikentynyt.

Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan nopeasti (3–4 päivässä) oraalisen annon jälkeen.

Laskimonsisäisen annon jälkeen vakaan tilan pitoisuus plasmassa voidaan saavuttaa muutamassa minuutissa, minkä jälkeen sitä voidaan ylläpitää laskimoinfuusiolla.

### Biotransformaatio

Natriumvalproaatti metaboloituu pääasiassa maksassa. Se ei kiihdytä omaa metaboliaansa eikä lisää muiden aineiden, kuten estrogeenin ja progestiinin yhdistelmävalmisteiden, hajoamista. Tämä johtuu siitä, että sillä ei ole sytokromi P450 -järjestelmään vaikuttavaa entsyymejä indusoivaa vaikutusta. Muut lääkkeet voivat nopeuttaa natriumvalproaatin metaboliaa kiihdyttämällä maksan mikrosomaalisten entsyymien toimintaa.

### Eliminaatio

Natriumvalproaatti erittyy pääasiassa virtsaan glukuronidikonjugaatioon ja beetaoksidatioon perustuvan metaboloitumisen jälkeen.

Vain vähäisiä määriä natriumvalproaattia erittyy muuttumattomana virtsaan.

Natriumvalproaattimolekyylä voidaan dialysoida, mutta vain sen vapaa muoto (noin 10 %) erittyy.

## Pediatriset potilaat

Yli 10-vuotiailla lapsilla ja nuorilla valproaatin puhdistumat ovat samanlaisia kuin aikuisilla ilmoitetut. Alle 10 vuoden ikäisillä pediatrisilla potilailla valproaatin systeeminen puhdistuma vaihtelee iän mukaan. Vastasyntyneillä ja enintään kahden kuukauden ikäisillä imeväisillä valproaatin puhdistuma on pienempi kuin aikuisilla ja on pienimmillään välittömästi syntymän jälkeen. Tieteellisen kirjallisuuden katsauksessa valproaatin puoliintumisaika vaihteli merkittävästi alle kahden kuukauden ikäisillä imeväisillä, vaihteluväli oli 1–67 tuntia. 2–10-vuotiailla lapsilla valproaatin puhdistuma on 50 % suurempi kuin aikuisilla.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Natriumvalproaatin on todettu olevan teratogeeninen aiheuttaen synnynnäisiä poikkeavuuksia, kuten munuaisten ja luuston defektejä, sekä hiirillä, rotilla että kaneilla. Kroonisissa toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla on todettu spermatogeneesin vähenemistä ja testikulaarista atrofiaa. Natriumvalproaatin vaikutusta kivesten kehittymiseen, siittiöiden muodostumiseen ja fertiliteettiin ihmisillä ei voida poissulkea.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Injektionesteisiin käytettävä vesi  
Kaliumdivetyfosfaatti – pH:n säätöön  
Dinatriumfosfaattidodekahydraatti – pH:n säätöön  
Typpi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Valproat Life Medicalia ei saa antaa samalla siirtoletkulla muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

Avaamattoman pakkauksen kesto aika on 4 vuotta.

Kesto aika laimennuksen jälkeen: liuoksen on osoitettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia 2–8 °C lämpötilassa. Mikrobiologisesti kannalta liuos tulee käyttää heti, paitsi jos pakkauksen avaaminen sekä lääkkeen käyttökuntoon saattaminen ja laimennus sulkevat pois mikrobikontaminaation riskin. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysaika ja olosuhteet käytön aikana ovat käyttäjän vastuulla.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)**

Valproat Life Medical on pakattu tyyppin I läpinäkyviin 5 ml:n ja 10 ml:n lasiampulleihin.

3 ml liuosta on pakattu 5 ml:n lasiampulliin.  
4 ml liuosta on pakattu 5 ml:n lasiampulliin.  
10 ml liuosta on pakattu 10 ml:n lasiampulliin.

Pakkaus koot: 1, 4 tai 5 ampullia pahvikoteloissa.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Valproat Life Medical on käyttövalmis liuos. Se on annettava hitaana injektiona laskimoon (i.v.) tai infuusiona laskimoon sen jälkeen, kun valmiste on laimennettu 0,9-prosenttiseen (0,9 %) keittosuolaliuokseen, 5-prosenttiseen (5 %) glukoosi-injektionesteeseen tai Ringer-laktaatti-injektionesteeseen.

Laimennetun valmisteen käytönaikainen kesto aika ja olosuhteet, ks. kohta 6.3.

Laimennus on tehtävä aseptisten menettelytapojen mukaisesti.

Valproat Life Medical on kertakäyttöinen. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole hiukkasia, saa käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Life Medical ApS  
Måløv Byvej 229  
2760 Måløv  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

34873

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 09.11.2018  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 21.10.2022

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

28.10.2022

## **PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Valproat Life Medical 100 mg/ml injektions-/infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Natriumvalproat 100 mg/ml

Varje ampull med 3 ml lösning innehåller 300 mg natriumvalproat.

Varje ampull med 4 ml lösning innehåller 400 mg natriumvalproat.

Varje ampull med 10 ml lösning innehåller 1000 mg natriumvalproat.

Varje ml lösning innehåller 100 mg natriumvalproat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning

Klar och partikelfri vätska.

Osmolalitet: 1600–1800 mOsm/l

pH: 7,0–9,0

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Produkten används

- för behandling av primärt generaliserade epilepsianfall såsom absenser, myoklona och tonisk-kloniska anfall
- för behandling av partiella och sekundärt generaliserade anfall.

Valproat Life Medical kan användas tillfälligt hos patienter med epilepsi för vilka oral valproatbehandling inte är möjlig.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Dygnsdosen ska bestämmas enligt patientens ålder och kroppsvikt. Den stora variationen i den individuella känsligheten för natriumvalproat ska beaktas.

Sambandet mellan dygnsdosen, läkemedelskoncentrationen i serum och den terapeutiska effekten har inte utretts grundligt och den optimala doseringen ska bestämmas i huvudsak enligt det kliniska svaret. Bestämning av koncentrationen av natriumvalproat i plasma kan övervägas utöver den kliniska övervakningen, om tillräcklig anfallskontroll inte uppnås eller om biverkningar misstänks.

Terapeutisk effekt uppnås vanligen vid plasmakoncentrationer mellan 340 och 700 mikromol/l.

Vid underhållsbehandling rekommenderas följande genomsnittliga dygndoser:

Barn (under 13 år)	30 mg natriumvalproat/kg kroppsvikt
Ungdomar (14–17 år)	25 mg natriumvalproat/kg kroppsvikt
Vuxna	20 mg natriumvalproat/kg kroppsvikt

Behovet av högre underhållsdoser hos barn och ungdomar beror på större valproatclearance hos dessa patienter. Hos barn under 2 månader kan halveringstiden för eliminering av valproat vara upp till 67 timmar och detta ska beaktas vid dosökning till underhållsdos.

Inledande och underhållsbehandling av valproat:

Till en ny patient rekommenderas att först ge en bolusdos av natriumvalproat på 5–10 mg/kg som en långsam intravenös (i.v.) injektion under 3–5 minuter. Dosen ökas med 5 mg/kg var 4:e till 7:e dag upp till den rekommenderade underhållsdosen för den berörda åldersgruppen eller tills ett tillfredsställande kliniskt svar uppnås. Den totala dygnsdosen delas upp i 3–4 enkeldoser. Till en patient som redan använder läkemedlet rekommenderas att ge en dos som motsvarar den vanliga perorala enkeldosen (mg) som en långsam intravenös (i.v.) injektion under 3–5 minuter eller som en kortvarig infusion. Vid behov ges upprepade injektioner var 6:e timme eller långsam intravenös (i.v.) infusion med en hastighet av 0,6–1 mg/kg/timme tills patienten kan ta sitt läkemedel peroralt. För barn rekommenderas en underhållsdos av natriumvalproat på 30 mg/kg/dygn, men om tillräcklig anfallskontroll inte uppnås kan dygnsdosen ökas till 40 mg/kg/dygn. I sådana fall ska koncentrationerna av valproinsyra i plasma övervakas frekvent.

Hos vuxna är den maximala rekommenderade dosen 2400 mg/dygn.

Fortsatt behandling med den orala beredningsformen ska övervägas så snart som möjligt, med användning av rekommenderade normala doser.

#### Särskilda patientgrupper

##### *Nedsatt njurfunktion*

Hos patienter med nedsatt njurfunktion ska ökningen av fritt valproat i plasma beaktas och dosen minskas i enlighet därmed. Se avsnitt 5.2.

##### *Pediatrisk population*

I spädbarnsåldern är elimineringen av valproinsyra långsammare: halveringstiden är cirka 60 timmar. Koncentrationerna av valproinsyra i serum ska övervakas frekvent hos dessa patienter.

##### *Flickor och kvinnor som kan bli gravida*

Behandling med valproat måste inledas och övervakas av specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi. Valproatbehandling får inledas hos flickor och kvinnor som kan bli gravida endast om andra behandlingsalternativ varit ineffektiva eller inte tolererats.

Valproatbehandling förskrivs och expedieras från apotek enligt graviditetspreventionsprogrammet för valproat (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Vid förskrivning av valproatbehandling rekommenderas monoterapi och den lägsta effektiva dosen samt, om möjligt, en långverkande beredningsform. Dygnsdosen ska fördelas på minst två administreringstillfällen (se avsnitt 4.6).

#### Administreringssätt

Intravenös användning. Administreras som en långsam intravenös (i.v.) injektion under 3–5 minuter.

### **4.3 Kontraindikationer**

Valproat Life Medical är kontraindicerat i följande situationer:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Nedsatt lever- och/eller bukspottkörtelfunktion.
- Patient med tidigare svår hepatit eller i släkten förekommande svår hepatit, särskilt läkemedelsrelaterad.
- Hepatisk porfyri.
- Patienten har känd störning i ureacykeln (se avsnitt 4.4).
- Valproat är kontraindicerat hos patienter med känd mitokondriell sjukdom (t.ex. Alpers-Huttenlochers syndrom) orsakad av mutationer i den nukleära gen som kodar för det mitokondriella enzymet polymeras gamma (POLG) och hos barn under 2 år som misstänks ha en sjukdom relaterad till POLG-mutation (se avsnitt 4.4).
- Blödningsbenägenhet.
- Trombocytopeni
- Under graviditet, förutom i de fall det inte finns någon lämplig alternativ behandling (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Hos fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.4 och 4.6).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### **Graviditetspreventionsprogram**

Valproat är mycket teratogent och barn som exponerats för valproat i livmodern har en hög risk för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar (se avsnitt 4.6).

Valproat Life Medical är kontraindicerat i följande situationer:

Behandling av epilepsi

- Under graviditet, förutom om lämpligt behandlingsalternativ saknas (se avsnitt 4.3 och 4.6).
- Fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Villkor för graviditetspreventionsprogrammet:

Förskrivaren måste försäkra sig om att

- den individuella situationen utvärderas i varje enskilt fall genom diskussion med patienten, för att säkerställa patientens delaktighet, diskutera behandlingsalternativ och säkerställa att hon förstår riskerna och nödvändiga åtgärder för att minimera riskerna
- möjlighet för graviditet utvärderas för alla kvinnliga patienter
- patienten har förstått och bekräftat risken för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar, inklusive omfattningen av dessa risker för barn som har exponerats för valproat i livmodern
- patienten förstår behovet av att genomföra ett graviditetstest innan behandlingen påbörjas och vid behov under behandlingen
- patienten rådges om preventivmedel och att patienten är kapabel att använda ett effektivt preventivmedel utan avbrott under hela valproatbehandlingen (för mer information se avsnittet preventivmedel i denna varningsruta)
- patienten förstår behovet av att en specialistläkare med erfarenhet av att behandla epilepsi gör en regelbunden behandlingsutvärdering (minst årligen)
- patienten förstår behovet av att vända sig till en läkare genast då hon planerar en graviditet för att säkerställa tidig diskussion och övergång till en alternativ behandling innan fertilisering och innan användningen av preventivmedel avbryts
- patienten förstår behovet av att omedelbart vända sig till en läkare vid graviditet
- patienten har fått patientinformationsbroschyren
- patienten har bekräftat att hon förstår de risker och nödvändiga försiktighetsåtgärder som är förknippade med användning av valproat (årlig riskbekräftelseblankett).

Dessa villkor gäller även kvinnor som för tillfället inte är sexuellt aktiva, om inte förskrivaren anser



att det finns övertygande skäl som tyder på att det inte finns en risk för graviditet.

#### Flickor

- Förskrivaren ska säkerställa att flickans föräldrar/vårdnadshavare förstår behovet av att kontakta specialistläkaren då menstruationen börjar hos en flicka som använder valproat.
- Förskrivaren måste se till att föräldrar/vårdnadshavare till flickor vars menstruation har börjat får fullständig information om riskerna för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar, inklusive omfattningen av dessa risker för barn som exponerats för valproat i livmodern.
- För patienter vars menstruation har börjat måste specialistläkaren ompröva behovet av behandling med valproat årligen och överväga alternativa behandlingar. Om valproat är den enda lämpliga behandlingen, ska behovet av att använda ett effektivt preventivmedel och alla andra villkor i graviditetspreventionsprogrammet diskuteras. Alla ansträngningar ska göras av specialistläkaren för att byta till en alternativ behandling hos flickor innan de når vuxen ålder.

#### Graviditetstest

Graviditet ska uteslutas innan behandling med valproat inleds. Valproatbehandling får inte inledas hos fertila kvinnor utan ett negativt resultat på graviditetstest (plasma-graviditetstest), bekräftat av vårdgivare, för att utesluta oavsiktlig användning under graviditet.

#### Preventivmedel

Fertila kvinnor som förskrivits valproat måste använda ett effektivt preventivmedel utan avbrott under hela valproatbehandlingen. Dessa patienter måste få fullständig information om prevention av graviditet och ska hänvisas till preventivrådgivning om de inte använder ett effektivt preventivmedel. Minst en effektiv preventivmetod (helst en användaroberoende form, såsom ett intrauterint preventivmedel eller ett implantat) eller två kompletterande preventivmetoder, inklusive en barriärmetod, ska användas. Den individuella situationen ska utvärderas i varje enskilt fall och vid val av preventivmetod ska patienten involveras i diskussionen för att garantera hennes delaktighet och följsamhet till de valda metoderna. Även vid frånvaro av menstruation måste hon följa alla råd om effektiva preventivmedel.

#### Årlig behandlingsutvärdering av en specialistläkare

Specialistläkaren ska minst en gång per år utvärdera om valproat är den lämpligaste behandlingen för patienten. Specialistläkaren ska diskutera den årliga riskbekräftelseblanketten och säkerställa att patienten har förstått innehållet, både då behandlingen inleds och under varje årlig utvärdering.

#### Graviditetsplanering

Om en kvinna som använder läkemedlet för behandling av epilepsi planerar graviditet, ska en specialistläkare som är insatt i behandling av epilepsi ompröva valproatbehandlingen och överväga alternativ behandling. Alla ansträngningar ska göras för att byta till en lämplig alternativ behandling före fertilisering och innan användande av preventivmedel avbryts (se avsnitt 4.6). Om ett byte inte är möjligt ska kvinnan få ytterligare rådgivning om riskerna med valproatbehandling för det ofödda barnet för att stödja hennes faktabaserade beslut om familjeplanering.

#### Vid graviditet

Om en kvinna som använder valproat blir gravid, ska hon omedelbart hänvisas till en specialistläkares mottagning för att omvärdera valproatbehandlingen och överväga alternativ behandling. Patienter som exponerats för valproat under en graviditet och deras partner ska hänvisas till en specialistläkare med kunskaper om teratologi för utvärdering och rådgivning avseende den exponerade graviditeten (se avsnitt 4.6).

#### Apotekspersonalen ska säkerställa att

- patientkortet lämnas ut varje gång då valproat expedieras från apoteket och att patienten förstår patientkortets innehåll
- patienterna rådges att valproatbehandlingen inte får avbrytas och att en specialistläkare ska kontaktas omedelbart vid planerad eller misstänkt graviditet.

### Utbildningsmaterial

För att stödja hälso- och sjukvårdspersonal och patienter att undvika exponering för valproat under graviditeten erbjuder innehavaren för godkännande för försäljning utbildningsmaterial för att understryka varningarna. Därtill ges råd till fertila kvinnor som använder valproat och tilläggsinformation om graviditetspreventionsprogrammet. En patientbroschyr och patientkortet ska ges till alla fertila kvinnor som använder valproat.

En årlig riskbekräftelsesblankett måste användas när behandlingen inleds och vid varje årlig utvärdering av behandlingen med valproat, som utförs av en specialistläkare.

### Leverskador

Natriumvalproat har observerats orsaka svåra eller t.o.m. dödliga leverskador. En särskild risk för allvarlig leverskada finns hos patienter med tidigare leversjukdom och hos barn under 3 år, barn som behandlas med flera antiepileptika, som har en genetisk metabol störning och som har svår epilepsi med associerad hjärnskada och utvecklingsstörning. I de ovan nämnda patientgrupperna ska natriumvalproat användas med särskild försiktighet. Hos barn över 3 år är risken signifikant lägre och avtar gradvis med åldern. I de flesta fall uppkom leverskador under de sex första behandlingsmånaderna.

#### *Tecken som tyder på leverskada*

Kliniska symtom är viktiga för en tidig diagnos. Allvarlig leverskada kan föregås av mycket vaga symtom, såsom sjukdomskänsla, svaghet, sömnhet, aptitlöshet, letargi, kräkningar, buksmärta och nedsatt effekt av natriumvalproatbehandlingen. Symtomen är vanligtvis plötsliga. Läkemedelsbehandlingen ska i dessa fall avbrytas.

Hos epilepsipatienter kan återkommande anfall vara ett symtom på leverskada.

Patienter (eller barnpatienternas föräldrar) ska rådats att omedelbart kontakta läkare om dessa tecken uppkommer. Undersökningar, såsom klinisk undersökning och leverfunktionstester ska utföras omedelbart.

#### *Upptäckt av leverskador*

Leverfunktionstester ska utföras innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.3) och därefter regelbundet under de sex första behandlingsmånaderna, särskilt hos patienter som tillhör riskgruppen. Liksom för andra antiepileptika kan en liten, övergående förhöjning av enstaka leverenzymvärden konstateras, särskilt i början av behandlingen. För riskpatienter rekommenderas mera omfattande biologiska undersökningar. De viktigaste allmänna undersökningarna är undersökningar av proteinsyntes; särskilt mängden protrombin. Om det bekräftas att patienten har exceptionellt låga mängder av protrombin, särskilt om det är associerat med andra biologiska avvikelser (signifikant reducering av fibrinogen och koagulationsfaktorer; förhöjda koncentrationer av bilirubin och transaminas), ska behandlingen avslutas. Som försiktighetsåtgärd ska även en salicylatbehandling avslutas om dessa används samtidigt, eftersom de följer samma metabolismväg. Dosjusteringar ska göras vid behov och undersökningar ska alltid upprepas enligt behov.

### Pankreatit

Natriumvalproat ska användas med försiktighet hos patienter med bukspottkörtelsjukdom. Därför ska en noggrann medicinsk utvärdering göras hos patienter som utvecklar akut buksmärta. Om det är frågan om pankreatit ska natriumvalproatbehandlingen avslutas.

I mycket sällsynta fall har det rapporterats om svår pankreatit, som kan vara livshotande. Särskilt små barn hör till riskgruppen och risken avtar med stigande ålder. Besvärliga anfall, neurologiska avvikelser eller annan samtidig antikonvulsiv läkemedelsbehandling kan öka risken för pankreatit. Leversvikt i samband med pankreatit ökar risken för död.

### Suicidtankar och -beteende

Hos patienter som behandlats med antiepileptika för flera indikationer har det rapporterats om självska tankar och -beteende. En metaanalys av randomiserade, placebokontrollerade studier med antiepileptika visade även på en något ökad risk för självska tankar och -beteende. Mekanismen bakom denna ökade risk är okänd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för natriumvalproat. Därför ska patienterna övervakas med avseende på självska tankar och -beteende och lämplig behandling ska övervägas. Patienterna (och deras vårdnadshavare) ska rådas att kontakta läkare om självska tankar eller -beteende förekommer.

### Patienter med känd eller misstänkt mitokondriell sjukdom

Användning av valproat kan utlösa eller förvärra kliniska fynd på mitokondriella sjukdomar. Dessa sjukdomar orsakas av mutationer av mitokondriellt DNA och av den nukleära POLG-genen. Särskilt valproatinducerade akuta leverskador och leverrelaterade dödsfall har rapporterats med högre frekvens hos patienter med ärftliga neurometabola syndrom, t.ex. Alpers-Huttenlochers syndrom, som orsakas av mutationer i genen som kodar för det mitokondriella POLG-enzymet. Sjukdomar relaterade till funktionsstörningar i POLG-enzymet ska misstänkas om POLG-gendefekter förekommer i släkten eller om patienten uppvisar symtom på denna sjukdom. Fynd är t.ex. oförklarad encefalopati, refraktär epilepsi (fokal, myoklonisk), status epilepticus, försenad utveckling, psykomotorisk regression, axonal sensomotorisk neuropati, myopati, cerebellär ataxi, oftalmoplegi eller komplicerad migrän med occipital aura. Test för mutation av POLG-gen ska utföras som en del av den diagnostiska utvärderingen av dessa sjukdomar, enligt aktuell klinisk praxis (se avsnitt 4.3).

### Förvärrade kramper

Liksom med andra antiepileptika kan valproat hos vissa patienter, i stället för en förbättring, orsaka en reversibel ökning av krampernas frekvens och svårighetsgrad (inklusive status epilepticus) eller uppkomst av nya slags kramper. Om kramperna förvärras ska patienten rådas att kontakta läkaren omedelbart (se avsnitt 4.8).

### Andra försiktighetsåtgärder

Blodprover (blodstatus, inklusive trombocytnivå, blödningstid och koagulationstid) rekommenderas innan behandlingen inleds eller före kirurgiska ingrepp och om patienten får spontana blåmärken eller blödningar (se avsnitt 4.8).

Natriumvalproat ska användas med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion. Dess bindning till albumin i serum minskar och distributionsvolymen ökar. En dosminskning kan behövas. Uppföljning av plasmakoncentrationen kan vara vilseledande och dosjusteringen ska ske enligt det kliniska svaret.

### Nedsatt njurfunktion

Valproat Life Medical utsöndras via njurarna i urinen, delvis som ketonkroppar. Detta kan störa bestämningen av ketonkroppar i urinen och ge ett falskt positivt svar hos diabetespatienter.

### Enzymbrist i ureacykeln

Vid misstänkt enzymbrist i ureacykeln ska koncentrationen av ammoniak i blodet bestämmas innan behandlingen inleds, eftersom användning av natriumvalproat är förknippad med risk för hyperammonemi.

### Viktökning

Patienter ska varnas för viktökning i början av behandlingen, eftersom viktökning är en riskfaktor för polycystiskt ovariesyndrom (se avsnitt 4.8). Nödvändiga åtgärder för att minimera denna risk ska tas i bruk. Eventuella förändringar i menstruationscykeln ska även följas. Om viktökning fortsätter trots en lämplig diet ska behovet av behandlingen omprövas från fall till fall.

### Immunologiska störningar

Trots att immunologiska störningar endast observerats i undantagsfall vid användning av natriumvalproat ska eventuella fördelar med behandlingen vägas mot möjliga risker för patienter med systemisk lupus erythematosus.

Utsättning av eller byte till ett annat antiepileptikum från behandling med natriumvalproat ska göras försiktigt och gradvis. En för snabb förändring kan leda till en plötslig ökning av anfall.

Natriumvalproat har visats stimulera replikationen av HI-virus i vissa *in vitro*-studier; denna effekt är dock liten och beroende av de använda testmodellerna och/eller av den enskilda cellens svar på natriumvalproat *in vitro*. Den kliniska betydelsen är oklar. Detta ska dock beaktas när man tolkar resultat av virologiska analyser hos HIV-positiva patienter som behandlas med natriumvalproat.

### Karnitinpalmitoyltransferas (CPT) typ II-brist

Patienter med karnitinpalmitoyltransferas (CPT) typ II-brist ska varnas för den ökade risken för rabdomyolys vid användning av natriumvalproat.

### Pediatrik population

För småbarn är natriumvalproat förstahandsval endast i undantagsfall. Det ska användas med största försiktighet och endast efter noggrann bedömning av risker och nytta och, om möjligt, som monoterapi.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Effekter av natriumvalproat på andra läkemedel

#### *Neuroleptika, MAO-hämmare, antidepressiva och bensodiazepiner*

Natriumvalproat kan förstärka effekten hos andra psykotropa läkemedel, såsom neuroleptika, MAO-hämmare, antidepressiva och bensodiazepiner. Därför rekommenderas klinisk uppföljning och dosen ska vid behov justeras.

#### *Litium*

Natriumvalproat påverkar inte koncentrationen av litium i serum.

#### *Fenobarbital*

Natriumvalproat ökar koncentrationen av fenobarbital i plasma (på grund av hämmad leverkatabolism) och sedering kan uppkomma, särskilt hos barn. Därför rekommenderas klinisk uppföljning under de första 15 dagarna av kombinationsbehandling. Fenobarbitaldosen ska genast minskas om sedering uppkommer och koncentrationen av fenobarbital i plasma ska vid behov bestämmas.

#### *Primidon*

Natriumvalproat ökar koncentrationen av primidon i plasma och förstärker primidons biverkningar (såsom sedering); dessa symtom försvinner vid långtidsbehandling. Klinisk uppföljning rekommenderas särskilt i början av kombinationsbehandlingen och dosen ska vid behov justeras.

#### *Fenytoin*

Natriumvalproat minskar den totala koncentrationen av fenytoin i plasma. Å andra sidan ökar natriumvalproat mängden fritt fenytoin och kan därmed orsaka överdoseringssymtom (valproinsyra tränger undan fenytoin från dess bindningsställe i plasma och minskar dess nedbrytning i levern). Därför rekommenderas klinisk uppföljning; vid bestämning av fenytoinkoncentrationen i plasma ska mängden fritt fenytoin utvärderas.

### *Etosuximid*

Natriumvalproat ökar koncentrationen av etosuximid i plasma med upp till 50 %. Uppföljning av koncentrationen av etosuximid i plasma rekommenderas under kombinationsbehandling.

### *Karbamazepin*

Klinisk toxicitet har rapporterats förekomma då natriumvalproat ges tillsammans med karbamazepin, eftersom natriumvalproat kan förstärka den toxiska effekten av karbamazepin. Klinisk uppföljning rekommenderas särskilt i början av kombinationsbehandlingen och dosen ska vid behov justeras.

### *Lamotrigin*

Natriumvalproat minskar metabolismen av lamotrigin och förlänger dess genomsnittliga halveringstid nästan tvåfaldigt. Denna interaktion kan öka toxiciteten hos lamotrigin, särskilt allvarliga hudutslag. Därför rekommenderas klinisk uppföljning och lamotrigindosen ska minskas eller så ska lamotriginbehandlingen avslutas vid behov.

### *Zidovudin*

Natriumvalproat kan öka koncentrationen av zidovudin i plasma, vilket kan leda till ökad toxicitet av zidovudin. Det kan vara nödvändigt att minska dosen av zidovudin.

### *Felbamat*

Valproinsyra kan öka koncentrationen av felbamat i serum med cirka 30–50 %.

### *Olanzapin*

Valproinsyra kan minska koncentrationen av olanzapin i plasma.

### *Rufinamid*

Valproinsyra kan öka koncentrationen av rufinamid i plasma. Denna ökning är beroende av koncentrationen av valproinsyra. Särskilt vid behandling av barn ska försiktighet iaktas eftersom effekten är större hos barn.

### *Propofol*

Valproinsyra kan öka koncentrationen av propofol. En dosminskning av propofol ska övervägas om det används tillsammans med valproat.

### *Nimodipin*

Hos patienter som samtidigt behandlas med natriumvalproat och nimodipin kan exponeringen för nimodipin öka med 50 %. Nimodipindosen ska därför minskas om hypotension uppträder.

## Effekter av andra läkemedel på natriumvalproat

Antiepileptika med enzyminducerande effekt (*bl.a. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin*) minskar koncentrationen av valproinsyra i serum. Vid kombinationsbehandling ska dosjustering ske enligt det kliniska svaret och koncentrationsbestämningar i serum.

*Felbamat* kombinerat med natriumvalproat minskar däremot clearance av valproinsyra med 22–50 % och ökar därmed också koncentrationen av valproinsyra i plasma. Doseringen av natriumvalproat ska övervakas.

Koncentrationen av valproinsyrametaboliter kan öka vid samtidig användning av fenytoin eller fenobarbital. Därför ska patienter som behandlas med dessa två läkemedel följas noggrant med avseende på tecken och symtom på hyperammonemi.

*Meflokin* ökar metabolismen av valproinsyra och har en konvulsiv effekt; därför kan epileptiska anfall förekomma under kombinationsbehandling.

Om natriumvalproat används samtidigt med *läkemedel som har en hög proteinbindningsgrad (acetylsalicylsyra)*, kan koncentrationen av fri valproinsyra i serum öka.

Mängden protrombin ska följas noggrant vid samtidig användning av *antikoagulantia som hämmar vitamin K-beroende koagulationsfaktorer*.

#### *Cimetidin eller erytromycin*

Koncentrationen av valproinsyra i serum kan öka (till följd av reducerad levermetabolism) vid samtidig användning av *cimetidin eller erytromycin*.

*Karbapenemer (såsom panipenem, meropenem, imipenem)*: Koncentrationen av valproat i serum har rapporterats minska vid samtidig användning med karbapenemer. Koncentrationen av valproat minskar inom ca två dagar med 60–100 %. På grund av den snabba och omfattande koncentrationsminskningen är användning av karbapenemer svår att genomföra hos patienter som behandlas med valproat och ska därför undvikas (se avsnitt 4.4).

#### *Rifampicin*

Rifampicin kan minska koncentrationen av valproinsyra i blodet vilket leder till utebliven terapeutisk effekt. Därför kan en dosjustering av natriumvalproat krävas om det används samtidigt med rifampicin.

#### *Proteashämmare*

Vid samtidig användning minskar proteashämmare, såsom lopinavir och ritonavir, koncentrationen av valproat i plasma.

#### *Kolestyramin*

Vid samtidig användning kan kolestyramin minska koncentrationen av valproat i plasma.

#### *Cisplatin*

Cisplatin kan minska koncentrationen av valproat i serum. Koncentrationen av valproat ska övervakas noggrant i samband med cisplatinbaserad kemoterapi, eftersom cancerläkemedel kan minska serumkoncentrationen och den antiepileptiska effekten av valproat.

### Övriga interaktioner

#### *Topiramats*

Samtidig administrering av natriumvalproat och topiramats har förknippats med encefalopati och/eller hyperammonemi. Patienter som behandlas med dessa två läkemedel ska följas noggrant avseende tecken och symtom på hyperammonemisk encefalopati.

#### *Kvetiapin*

Samtidig användning av natriumvalproat och kvetiapin kan öka risken för neutropeni/leukopeni.

#### *Alkohol*

Natriumvalproat har beskrivits potentiella effekter hos CNS-depressiva substanser.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Användning av valproat är kontraindicerat vid behandling av epilepsi under graviditet, förutom då lämplig alternativ behandling saknas. Användning av valproat är kontraindicerat hos kvinnor som kan bli gravida, förutom om villkoren i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### Graviditet

#### Teratogenicitet och effekter på utvecklingen

Valproat passerar placenta.

### *Risker förknippade med antiepileptika*

Hos avkomman till mödrar som behandlats med antiepileptika har det globalt påvisats två-trefaldigt fler missbildningar än vad som vanligtvis rapporteras för befolkningen (3 %). De vanligaste rapporterade missbildningarna är gomspalt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörsdefekter.

Exponering för antiepileptika under fostertiden kan vara förknippad med fördröjd utveckling, som rapporterats hos barn till mödrar med epilepsi. Andra faktorer som påverkar fördröjd utveckling, vid sidan av behandling med epilepsiläkemedel under graviditeten, är ärftlighet, föräldrarnas intelligenskvot, epilepsi hos modern, miljöförhållanden och social bakgrund.

Obehandlad epilepsi och abrupt avslutad antiepileptisk behandling kan orsaka allvarliga anfall som också utgör en risk för både modern och fostret.

### *Risker vid exponering för valproat under graviditeten*

Användning av valproat i både monoterapi och i kombinationsbehandling förknippas med avvikande graviditetsutfall. Tillgängliga data tyder på att användning av valproat i kombinationsbehandling är associerad med en större risk för medfödda missbildningar än vid användning av valproat som monoterapi.

### *Medfödda missbildningar*

Data från en metaanalys (inklusive registerdata och kohortstudier) har visat att 10,73 % av barn till mödrar med epilepsi, som exponerats för valproat under graviditeten, har medfödda missbildningar (95 % KI: 8,16–13,29). Detta är en större risk för stora missbildningar än i den allmänna befolkningen, där risken är ca 2–3 %. Risken är dosberoende men något tröskelvärde, under vilket det inte föreligger någon risk, har inte kunnat fastställas.

Tillgängliga data visar en ökad incidens av mindre och större missbildningar. De vanligaste missbildningarna är neuralrörsdefekter, ansiktsdysmorfier, läpp- och gomspalt, kraniostenos, defekter i hjärta och njurar, urogenitala defekter, missbildningar i extremiteter (inklusive bilateral aplasi av strålbenet) och flera missbildningar på olika ställen i kroppen.

### *Utvecklingsstörningar*

Data har visat att exponering för valproat i livmodern kan ha negativa effekter på intellektuell och fysisk utveckling hos de exponerade barnen. Riskerna tycks vara dosberoende men något tröskelvärde, under vilket det inte föreligger någon risk, har inte kunnat fastställas från tillgängliga data. Det är osäkert exakt när under graviditeten denna risk föreligger och en möjlig risk under hela graviditeten kan inte uteslutas.

Studier av barn i förskoleåldern, som exponerats för valproat i livmodern, visar att upp till 30–40 % är försenade i sin tidiga utveckling såsom försenad förmåga att gå och tala, de har lägre intellektuella färdigheter, språksvårigheter (tal och förståelse) och minnesproblem.

Intelligenskvoten som uppmättes hos skolbarn (6 år) som exponerats för valproat i livmodern, var i genomsnitt 7–10 poäng lägre än hos barn som exponerats för andra antiepileptika. Även om inverkan av förväxlingsfaktorer inte kan uteslutas, finns det bevis för att risken för intellektuell nedsättning hos barn som exponerats för valproat kan vara oberoende av moderns intelligenskvot.

Det finns begränsade data avseende långtidseffekter.

Tillgängliga data visar att barn som exponerats för valproat i livmodern har en ökad risk för autismspektrumstörning (cirka trefaldig risk) och för autism i barndomen (cirka femfaldig risk) jämfört med den oexponerade studiepopulationen.

Begränsade studiedata tyder på att barn som exponerats för valproat i livmodern kan ha en ökad risk för att utveckla uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet (ADHD).

## *Om en kvinna planerar graviditet*

Om en kvinna som använder läkemedlet för behandling av epilepsi planerar graviditet, ska en specialistläkare som är insatt i behandling av epilepsi ompröva valproatbehandlingen och överväga alternativ behandling. Alla ansträngningar ska göras för att byta till en lämplig alternativ behandling före fertilisering och innan användande av preventivmedel avbryts (se avsnitt 4.4). Om ett byte inte är möjligt ska kvinnan få ytterligare rådgivning om riskerna med valproatbehandling för det ofödda barnet för att stödja hennes faktabaserade beslut om familjeplanering.

## *Gravida kvinnor*

Användning av valproat är kontraindicerat vid behandling av epilepsi under graviditet, förutom då lämplig alternativ behandling saknas (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Om en kvinna som använder valproatbehandling blir gravid ska hon omedelbart hänvisas till en specialistläkares mottagning för att överväga en alternativ behandling. Under graviditeten kan maternella tonisk-kloniska epileptiska anfall och status epilepticus med hypoxi innebära en särskild risk för dödsfall hos modern och det ofödda barnet.

Om en gravid kvinna i undantagsfall måste få valproat för behandling av epilepsi, trots de kända riskerna med valproat under graviditet och efter noggrant övervägande av alternativ behandling, rekommenderas det att

- använda den lägsta effektiva dosen och dela dygnsdosen av valproat i flera små doser som ska tas under dagens lopp. Användning av en långverkande beredningsform kan vara att föredra framför andra beredningsformer för att undvika hög maximal plasmakoncentration (se avsnitt 4.2).

Alla patienter som exponerats för valproat under en graviditet och deras partner ska hänvisas till en specialistläkare med kunskaper om teratologi för utvärdering och rådgivning avseende den exponerade graviditeten. Specialiserad prenatal övervakning ska ske för att detektera eventuell förekomst av neuralrördefekter eller andra missbildningar. Tillskott av folsyra före graviditeten kan minska risken för neuralrördefekter som kan uppstå vid alla graviditeter. Tillgängliga bevis tyder dock inte på att folsyra förhindrar medfödda defekter eller missbildningar orsakade av exponering för valproat.

## Risker för nyfödda

- Fall av hemorragiskt syndrom har i mycket sällsynta fall rapporterats hos nyfödda vars mödrar har använt valproat under graviditeten. Detta hemorragiska syndrom är förknippat med trombocytopeni, hypofibrinogenemi och/eller en minskning av andra koagulationsfaktorer. Afibrinogenemi har även rapporterats och kan leda till dödsfall. Detta syndrom ska dock särskiljas från minskningen av vitamin K-faktorer som kan orsakas av fenobarbital och andra enzyminducerare. Därför ska antal trombocyter, koncentrationen av fibrinogen i plasma, koagulationstester och koagulationsfaktorer undersökas hos nyfödda.
- Fall av hypoglykemi har rapporterats hos nyfödda vars mödrar har använt valproat under den tredje graviditetstrimestern.
- Fall av hypotyreos har rapporterats hos nyfödda vars mödrar har använt valproat under graviditeten.
- Utsättningsyndrom (såsom särskilt ångest, irritabilitet, hyperexcitabilitet, nervositet, hyperkinesi, toniska störningar, tremor, kramper och matningssvårigheter) kan inträffa hos nyfödda vars mödrar har använt valproat under den sista graviditetstrimestern.

## Amning

Valproat utsöndras i bröstmjolk. Koncentrationen i bröstmjolk är 1–10 % av moderns valproatkoncentration i serum. Hematologiska störningar har noterats hos nyfödda/barn som ammas av behandlade mödrar (se avsnitt 4.8).



Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Valproat Life Medical efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Amenorré, polycystiska ovarier och förhöjda testosteronnivåer har rapporterats hos kvinnor som använt valproat (se avsnitt 4.8). Administrering av valproat kan även försämra fertiliteten hos män (se avsnitt 4.8). Fallrapporter tyder på att effekterna på fertiliteten är reversibla efter avslutad behandling.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Läkemedlet kan försämra förmågan att framföra fordon och utföra uppgifter som kräver noggrannhet (risk för sömnhet, särskilt vid kombinationsbehandling eller i kombination med bensodiazepiner, se avsnitt 4.3). Då läkemedelsbehandlingen inleds bör patienten avstå från att framföra motorfordon och använda farliga maskiner, tills läkemedlets effekter är kända.

### **4.8 Biverkningar**

Gastrointestinala symtom är de vanligaste biverkningarna för natriumvalproat hos vuxna och framträder i början av behandlingen. Dessa symtom är vanligtvis lindriga eller måttliga, övergående och kräver sällan att behandlingen avbryts. De kan undvikas genom att ta läkemedlet tillsammans med mat.

Biverkningarna klassificeras enligt följande:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100, \leq 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000, \leq 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000, \leq 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $\leq 1/10\ 000$ ).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)				Myelodysplastiskt syndrom	
Blodet och lymfsystemet		Anemi, trombocytopeni (se avsnitt 4.4)	Pancytopeni, leukopeni	Benmärgssuppression, inklusive erytroblastopeni, agranulocytos, makrocytisk anemi, makrocytos	Eosinofili, minskad koncentration av fibrinogen
Endokrina systemet			Inadekvat sekretion av antidiuretiskt hormon (SIADH), hyperandrogenism (hirsutism, virilism, akne, håravfall enligt manligt mönster, ökad produktion av androgener)	Hypotyreos	
Metabolism och nutrition		Hyponatremi, hyperinsulinemi, minskad koncentration av		Hyperammonemi <sup>1</sup> , fetma	

		HDL-kolesterol, viktökning <sup>7</sup>			
Psykiska störningar		Förvirringstillstånd, hallucinationer, aggressivitet <sup>2</sup> , agitation <sup>2</sup> , koncentrationssvårigheter <sup>2</sup> , aptitlöshet		Onormalt beteende <sup>2</sup> , psykomotorisk hyperaktivitet <sup>2</sup> , inlärningssvårigheter <sup>2</sup> , insomningssvårigheter	Psykos, ångest, depression
Centrala och perifera nervsystemet	Tremor	Extrapyramidala störningar, stupor <sup>2</sup> , sömnhet, kramper <sup>3</sup> , försämrat minne, huvudvärk, nystagmus, yrsel <sup>4</sup>	Koma <sup>3</sup> , encefalopati <sup>3</sup> , letargi <sup>3</sup> , övergående parkinsonism, ataxi, parestesi, förvärrade kramper (se avsnitt 4.4)	Reversibel demens associerad med reversibel hjärnatrofi, diplopi, dysartri, koordinationsstörningar	
Öron och balansorgan		Dövhhet			
Blodkärl		Blödningar (se avsnitt 4.4 och 4.6)	Vaskulit		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Pleurautgjutning		
Magtarmkanalen	Illamående <sup>5</sup>	Kräkningar, tandkötsstörningar (främst tandköttshyperplasi), stomatit, smärta i övre delen av buken <sup>5</sup> , diarré <sup>5</sup>	Pankreatit (ibland med dödligt utfall, se avsnitt 4.4)		
Lever och gallvägar		Leverskada (se avsnitt 4.4)			
Hud och subkutan vävnad		Alopeci (övergående och/eller dosrelaterad), problem med naglar och nagelbädd, allergisk hudreaktion i form av exantem	Angioödem, utslag, hårstörningar (såsom onormal struktur, färgförändringar, onormal hårtillväxt)	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, läkemedelsinducerat utslag med eosinofili och systemiskt syndrom (DRESS)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Sänkt benmineraltätet <sup>6</sup> , osteopeni <sup>6</sup> , osteoporos <sup>6</sup> och benfrakturer <sup>6</sup>	Systemisk lupus erythematosus (se avsnitt 4.4), rabdomyolys (se avsnitt 4.4)	
Njurar och urinvägar			Nedsatt njurfunktion	Enures, tubulär interstitiell nefrit, reversibelt Fanconis syndrom	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Dysmenorré	Amenorré	Manlig infertilitet, polycystiska ovarier	
Medfödda och/eller genetiska störningar	Medfödda missbildningar och utvecklingsstö				

	ringar (se avsnitt 4.4 och 4.6)				
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Överkänslighet	Hypotermi, icke-svårt perifert ödem		
Undersökningar				Minskning av koagulationsfaktorer, avvikande resultat i koagulationstester (t.ex. förlängd protrombintid, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, förlängd trombintid, förhöjt INR-värde), brist på biotin eller biotinidas	

<sup>1</sup> Isolerade och måttliga fall av hyperammonemi utan förändringar i leverfunktionstester kan uppkomma och bör inte leda till att behandlingen avbryts. Fall av hyperammonemi med neurologiska symtom har också rapporterats. I dessa fall ska ytterligare undersökningar övervägas.

<sup>2</sup> Dessa biverkningar har i huvudsak observerats hos barn.

<sup>3</sup> Några fall av stupor och letargi har rapporterats och de har ibland lett till övergående koma/encefalopati. De var enstaka fall eller förknippade med ökad förekomst av krampanfall under behandlingen och de avtog då behandlingen avslutades eller vid dosminskning. Dessa fall förekom främst vid kombinationsbehandling (särskilt tillsammans med fenobarbital eller topiramet) eller efter en plötslig ökning av natriumvalproatdosen.

<sup>4</sup> Yrsel några minuter efter intravenös injektion, vilket försvinner av sig själv inom några minuter.

<sup>5</sup> Illamående, smärta i övre delen av buken och diarré uppkommer hos vissa patienter, ofta i början av behandlingen. Dessa symtom försvinner oftast inom några dagar och kräver inte att behandlingen avbryts. Illamående har även observerats inom några minuter efter intravenös injektion, vilket försvinner av sig själv inom några minuter.

<sup>6</sup> Hos patienter med långvarig användning av natriumvalproat har sänkt mineraltätthet i benen, osteopeni, osteoporos och benfrakturer rapporterats. Mekanismen genom vilken natriumvalproat påverkar benmetabolismen är okänd.

<sup>7</sup> Eftersom viktökning är en riskfaktor för polycystiskt ovariesyndrom ska det övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

#### Biverkningar som rapporterats efter marknadsintroduktion

##### *Blodet och lymfsystemet*

I enstaka fall har det rapporterats om försämrad trombocytaggregation och förlängd blödningstid, vanligtvis utan kliniska tecken. Dessa har särskilt förknippats med stora doser (natriumvalproat har en hämmande effekt på den andra fasen i trombocytaggregationen, se även avsnitt 4.6).

##### Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för valproat i den pediatrika populationen är jämförbar med säkerhetsprofilen hos vuxna, men vissa biverkningar är svårare eller observeras främst i den pediatrika populationen.

Det finns en särskild risk för svår leverskada hos spädbarn och små barn, särskilt hos barn under 3 år. Små barn har också en särskild risk för pankreatit. Dessa risker minskar med stigande ålder (se avsnitt 4.4).

Psykiska störningar, såsom aggression, agitation, uppmärksamhetsstörningar, avvikande beteende, psykomotorisk hyperaktivitet och inlärningsstörningar, observeras främst i den pediatrika populationen.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Vid bedömning av förgiftning ska risken för förgiftning som orsakas av flera läkemedel beaktas, t.ex. vid självmordsförsök.

### Tecken och symtom

De vanligaste beskrivna effekterna vid överdosering är symtom som påverkar det centrala nervsystemet och dessa kan variera från sömnhet till djup medvetslöshet. Följande symtom är möjliga: illamående, kräkningar, yrsel (vid en 5–6-faldig överdos) samt CNS-depression, djup medvetslöshet och försämrad andningsfunktion (vid en 10–20-faldig överdos), hypotension och cirkulationskollaps eller chock. I samband med höga överdoser har metabol acidosis rapporterats. Höga överdoser kan vara dödliga, men det är inte vanligt.

Natrium som natriumvalproat innehåller kan leda till hypernatremi vid överdoseringsfall.

### Behandling

Patientens kliniska och mentala tillstånd, andning, hjärtfunktion (EKG telemetri) ska övervakas liksom laboratorieparametrar, inklusive elektrolyter, syra-basbalans, hematologiska och renala parametrar samt leverenzymmer. Patienten ska övervakas noga och vid behov ges snabb behandling. Efter oralt intag kan absorptionen förhindras genom tillförsel av aktivt kol, som därför alltid bör övervägas vid oralt intag av en överdos. Försiktighet ska iaktas för att undvika aspiration i samband med åtgärderna som vidtas för att förhindra absorption, eventuellt med hjälp av en anestesilog.

Vid förgiftning ska patienten ges normal stödjande och symptomatisk behandling. Därtill ska tillräcklig urinutsöndring säkerställas. I svåra fall kan hemodialys och hemoperfusion öka elimineringen. Naloxon har med goda resultat använts vid kraftig överdosering.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, fettsyra derivat, ATC-kod: N03AG01

Natriumvalproat har visat sig ha en antiepileptisk effekt i försöksdjursmodeller. Det har också visat sig vara effektivt vid behandling av epilepsi hos människa. Verkningsmekanismen för natriumvalproat är okänd. Flera hypoteser har presenterats om dess verkningsmekanism. Effekten anses åtminstone delvis bero på ökade koncentrationer av den inhibitoriska neurotransmittorn gammaaminosmörtsyra (GABA) i hjärnan.

Natriumvalproat har visats påverka elektroencefalogrammet (EEG) hos epilepsipatienter. Det har till exempel visats minska spike wave-aktivitet hos patienter med generaliserade absenser. Natriumvalproat har inte visats ha någon signifikant hypnotisk effekt och har inte heller någon betydande effekt på andning, blodtryck, njurfunktion eller kroppstemperatur.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Den genomsnittliga biotillgängligheten är 90–100 % efter oral eller intravenös administrering av natriumvalproat och ingen signifikant skillnad finns mellan friska frivilliga och patienter som behandlas med antiepileptika. Förhållandet mellan administrerad dos och effekt eller läkemedelskoncentration i plasma och effekt har inte utretts grundligt.

Biotillgängligheten är 100 % vid intravenös administrering.

### Distribution

Distributionsvolymen för natriumvalproat är 0,1–0,4 l/kg. Distributionsvolymen begränsas främst till blodet, från vilket det sker en snabb övergång till extracellulär vätska. Ca 90 % av natriumvalproat binder till proteiner i serum, huvudsakligen till albumin. Proteinbindningen är dosberoende och mättnadsbar. En kraftig proteinbindning kan öka risken för kliniskt signifikanta interaktioner med andra antiepileptika, särskilt fenytoin (se avsnitt 4.5).

Under graviditeten ökar lever- och njurclearance till följd av ökad distributionsvolym under den tredje trimestern, vilket kan leda till att koncentrationen i plasma minskar trots oändrad dosering. Dessutom har en ändring i plasmaproteinbindningen observerats under graviditet, med en ökning av mängden fri (terapeutiskt aktiv) valproinsyra.

Plasmaproteinbindningen är lägre hos äldre patienter och hos patienter med nedsatt njur - eller leverfunktion.

Koncentrationen av valproinsyra i cerebrospinalvätska är nära den fria koncentrationen i plasma. Valproat Life Medical passerar placenta. Om Valproat Life Medical administreras till ammande mödrar, utsöndras det i bröstmjolk i mycket låga koncentrationer (1–10 % av den totala koncentrationen i serum).

Natriumvalproat utsöndras i små mängder i saliven.

Koncentrationen av natriumvalproat i saliven är inte beroende av plasmakoncentrationen.

Halveringstiden är ca 8–20 timmar och den är vanligtvis kortare hos barn.

Halveringstiden förlängs om njurfunktionen är nedsatt.

Efter oral administrering uppnås steady state-koncentrationer i plasma snabbt (inom 3–4 dagar).

Efter intravenös administrering kan steady state-koncentrationer i plasma uppnås inom några minuter och därefter upprätthållas genom intravenös infusion.

### Metabolism

Natriumvalproat metaboliseras huvudsakligen i levern. Det inducerar inte sin egen metabolism och ökar inte nedbrytningen av andra ämnen, såsom kombinationspreparat med östrogen och progestin. Detta beror på att det inte har en enzyminducerande effekt på cytokrom P450-systemet. Andra läkemedel kan påskynda metabolismen av natriumvalproat genom att stimulera funktionen av mikrosomala enzym i levern.

### Eliminering

Natriumvalproat utsöndras huvudsakligen i urinen efter metabolism via glukuronidkonjugering och betaoxidering.

Endast små mängder av natriumvalproat utsöndras oförändrad i urinen.

Natriumvalproatmolekylen kan dialyseras, men endast den fria formen (ca 10 %) utsöndras.

## Pediatrik population

Clearance av valproat hos barn och ungdomar över 10 år är likadan som hos vuxna. Hos pediatrika patienter under 10 år varierar systemiskt clearance av valproat enligt åldern. Hos nyfödda och spädbarn upp till 2 månaders ålder är clearance av valproat lägre än hos vuxna. Clearance är som lägst direkt efter födseln. I en översyn av vetenskaplig litteratur varierade halveringstiden för valproat signifikant hos spädbarn under 2 månaders ålder, variationsintervallet var 1–67 timmar. Hos barn i åldern 2–10 år är clearance för valproat 50 % högre än hos vuxna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Natriumvalproat har konstaterats vara teratogent och orsaka medfödda avvikelser, såsom njur- och skelettdefekter, både hos möss, råttor och kaniner. I kroniska toxicitetsstudier på råttor och hundar observerades minskad spermatogenes och testikelatrofi. Möjliga effekter av natriumvalproat på testikelutveckling, spermiebildning och fertilitet hos människa kan inte uteslutas.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Vatten för injektionsvätskor  
Kaliumdivätefosfat – för justering av pH  
Dinatriumfosfatdodekahydrat – för justering av pH  
Kväve

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Valproat Life Medical får inte administreras via samma överföringsslang med andra läkemedel och får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

Hållbarhet i öppnad förpackning: 4 år.

Hållbarhet efter spädning: kemisk och fysikalisk stabilitet efter spädning har visats i upp till 24 timmar vid 2–8 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör lösningen användas omedelbart, såvida inte öppnandet av förpackningen samt beredning och spädning utesluter risk för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förhållanden under användning användarens ansvar.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Valproat Life Medical tillhandahålls i genomskinliga glasampuller av typ I på 5 ml och 10 ml.

3 ml lösning tillhandahålls i glasampull på 5 ml.

4 ml lösning tillhandahålls i glasampull på 5 ml.

10 ml lösning tillhandahålls i glasampull på 10 ml.

Förpackningsstorlekar: 1, 4 eller 5 ampuller förpackade i kartonger.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Valproat Life Medical är en bruksfärdig lösning. Det ska ges som en långsam intravenös (i.v.) injektion eller som en intravenös infusion efter spädning med 0,9 % natriumkloridlösning, 5 % glukoslösning eller Ringers laktat.

Hållbarhet och förvaringsförhållanden för läkemedlet efter spädning, se avsnitt 6.3.

Spädning ska utföras med aseptisk teknik.

Valproat Life Medical är avsedd för engångsbruk. Oanvänd lösning ska kasseras.

Lösningen ska granskas visuellt före användning. Endast en klar lösning utan partiklar ska användas.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Life Medical ApS  
Måløv Byvej 229  
2760 Måløv  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

34873

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 09.11.2018

Datum för den senaste förnyelsen: 21.10.2022

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

28.10.2022