

VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valproat Sandoz 300 mg depottabletti

Valproat Sandoz 500 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Valproat Sandoz 300 mg depottabletti:

Yksi depottabletti sisältää 200 mg natriumvalproaattia ja 87 mg valproiinihappoa vastaten yhteensä 300 mg natriumvalproaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää 28 mg natriumia

Valproat Sandoz 500 mg depottabletti:

Yksi depottabletti sisältää 333 mg natriumvalproaattia ja 145 mg valproiinihappoa vastaten yhteensä 500 mg natriumvalproaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi depottabletti sisältää 47 mg natriumia

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Valkoinen, puvunmuotoinen depottabletti, jossa on jakouurre.

Tabletit voidaan puolittaa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Primaarisesti yleistynyt epilepsia

- tyypilliset ja epätyypilliset poissaolo-kohtaukset (petit mal)
- myokloniset kohtaukset
- toonis-klooniset kohtaukset (grand mal)
- sekamuotoiset toonis-klooniset kohtaukset ja poissaolo-kohtaukset
- atoniset kohtaukset

Valmistetta voidaan käyttää myös epilepsia-kohtauksissa, jos muilla epilepsialääkkeillä ei saavuteta tyydyttävää vastetta, esim.:

Partiaalinen epilepsia

- sekä elementaaliset (fokaaliset) että kompleksiset (psykomotoriset) oireet.
- sekundaarisesti yleistynyt epilepsia, etenkin akineettiset ja atoniset kohtaukset.

Yleistyneen epilepsian primaarisessa muodossa monoterapia on usein mahdollinen. Partiaalisessa epilepsiassa, sekundaarisesti yleistyneessä epilepsiassa ja sekamuotoisessa primaarisesti yleistyneessä ja partiaalisessa epilepsiassa tarvitaan useammin yhdistelmähoitoa.

Manian hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä, kun litium on vasta-aiheinen tai ei sovellu. Jatkohoitoa voidaan harkita potilaille, jotka ovat reagoineet Valproat Sandoz 300 mg/500 mg depottabletteihin maanisen kohtauksen aikana.

4.2 Annostus ja antotapa

Tytöt, nuoret naiset, hedelmällisessä iässä olevat naiset

Valproaattihoidon aloittavalla ja sitä valvovalla erikoislääkärillä on oltava kokemusta epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidosta. Valproaattihoidon saa aloittaa tytöille ja naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, vain, jos muut hoidot ovat tehottomia tai niitä ei siedetä. Hoidon hyödyt ja riskit on harkittava huolellisesti säännöllisissä hoidon arvioinneissa.

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

Valproaattihoidon määrätessä on suositettava monoterapiaa, pienintä tehokasta annosta ja jos mahdollista, pitkävaikutteisia lääkemuotoja. Päivittäinen annos on jaettava vähintään kahdeksi annokseksi (ks. kohta 4.6).

Epilepsia

Tehokas annos ja pitkäaikaishoidon kesto on määritettävä yksilöllisesti. Tavoitteena on potilaan pitäminen kohtauksettomana mahdollisimman pienellä annoksella, etenkin raskauden aikana. Potilaan seuranta suositellaan annoksen titrausvaiheessa. Vuorokausiannoksen, plasman lääkeainepitoisuuden ja terapeuttisen vaikutuksen välistä hyvää korrelaatiota ei ole osoitettu, mutta tavoitteena oleva plasman natriumvalproaattipitoisuus on yleensä 40–100 mikrog/ml (300-700 mikromol/l). Mahdollisuutta, että suotuisia tuloksia voitaisiin saavuttaa pienemmillä tai suuremmilla pitoisuuksilla, ei kuitenkaan ole suljettu pois etenkin lapsilla.

Plasman lääkeainepitoisuuden seuranta suositellaan, jos potilaan saama natriumvalproaattiannos on 35 mg painokiloa kohti vuorokaudessa tai yli.

Joissakin tapauksissa täysi hoitovaste saavutetaan 4-6 viikon kuluttua. Siksi vuorokausiannoksia ei pitäisi nostaa keskimääräisiä annoksia suuremmiksi liian aikaisessa vaiheessa.

Enimmäisannos on 60 mg natriumvalproaattia painokiloa kohti vuorokaudessa, eikä sitä tule ylittää.

Siirryttäessä esilääkityksestä (nopeasti lääkeainetta vapauttavista lääkemuodoista) Valproat Sandoz 300/500 mg depottabletteihin on varmistettava, että seerumin lääkeainepitoisuudet pysyvät riittävän suurina.

Yleensä voidaan käyttää seuraavaa annostusta:

Monoterapia

Aloituseros:

Aikuiset ja lapset

Aloituseros on 10-15 mg natriumvalproaattia painokiloa kohti vuorokaudessa jaettuna kahteen tai useampaan annokseen aterioiden yhteydessä. Natriumvalproaatin annosta suurennetaan viikoittain 5-10 mg/kg/vrk kerrallaan kunnes toivottu hoitovaikutus saavutetaan.

Ylläpitoannos:

Keskimääräinen annos on 20-30 mg natriumvalproaattia painokiloa kohti vuorokaudessa, ja lääke otetaan seuraavasti:

Aikuiset: 9-35 mg natriumvalproaattia painokiloa kohti vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat: 15-60 mg natriumvalproaattia painokiloa kohti vuorokaudessa.

Optimaalinen päivittäinen ylläpitoannos otetaan yleensä 1-2 annokseen jaettuna aterioiden yhteydessä.

Alle 20 kg painavat lapset:

Näillä potilailla tulee käyttää jotakin toista valproaatin annostelumuotoa, annostitraustarpeesta johtuen.

Seuraavia natriumvalproaatin keskimääräisiä vuorokausiannoksia suositellaan (luvut ovat suuntaa-antavia):

Ikä	Potilaan paino (kg)	Keskimääräinen annos (mg/vrk)
3-6 kuukautta	≈ 5,5 - 7,5	150
6-12 kuukautta	≈ 7,5 - 10	150 - 300
1-3 vuotta	≈ 10 - 15	300 - 450
3-6 vuotta	≈ 15 - 20	450 - 600
7-11 vuotta	≈ 20 - 40	600 - 1200
12-17 vuotta	≈ 40 - 60	1000 - 1500
Aikuiset ja iäkkäät potilaat	≥ 60	1200 - 2100

Yhdistelmähoito

Jos Valproat Sandoz 300/500 mg depottabletteja käytetään *yhdessä* aiemman lääkityksen kanssa tai aiemman lääkityksen *korvaavana hoitona*, aiemmin käytetyn lääkkeen (etenkin fenobarbitonin) annostuksen pienentämistä tulee harkita haittavaikutusten välttämiseksi (ks. kohta 4.5). Jos aiempi lääkitys lopetetaan, se on tehtävä vähitellen.

Muiden epilepsialääkkeiden, kuten fenobarbitonin, fenytoiinin, primidonin ja karbamatsepiinin entsyymejä indusoivat vaikutukset ovat reversiibeileitä, joten seerumin valproiinihappopitoisuus on mitattava noin 4-6 viikkoa tällaisen epilepsialääkkeen viimeisen annoksen ottamisen jälkeen, ja vuorokausiannosta on tarvittaessa pienennettävä.

Manian hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä:

Aikuisille: Hoitavan lääkärin on määriteltävä ja säädettävä vuorokausiannostus yksilöllisesti. Suositeltu aloitusannos on 750 mg vuorokaudessa. Lisäksi, aloitusannos 20 mg valproaattia/kg on myös osoittautunut kliinisissä tutkimuksissa turvallisuusprofiililtaan hyväksyttäväksi. Depotvalmisteet voidaan antaa kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Annos tulee nostaa niin pian kuin mahdollista alimpaan terapeutiseen annokseen, jolla saavutetaan haluttu kliininen vaikutus. Vuorokausiannos tulee sovittaa potilaalle yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan alimpaan annokseen, jolla saavutetaan teho. Keskimääräinen vuorokausiannos vaihtelee yleensä välillä 1 000-2 000 mg valproaattia. Potilaita, jotka saavat päivittäin suurempia annoksia kuin 45 mg/kg/vuorokausi tulee seurata huolellisesti. Manian jatkohoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä tulee sovittaa yksilöllisesti käyttäen pienintä tehoavaa annosta.

Lapset ja nuoret: Valproat Sandoz -valmisteen turvallisuutta ja tehoa manian hoitoon kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä ei ole arvioitu alle 18-vuotiailla potilailla.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Iäkkäillä potilailla valproaatin farmakokinetiikka saattaa olla muuttunut. Annostus määritetään sen perusteella, miten kohtaukset pysyvät hallinnassa. (Ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta:

Annoksen pienentäminen voi olla tarpeen munuaisten vajaatoimintapotilailla, sillä vapaan valproiinihapon pitoisuus seerumissa voi nousta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Annoksen tarkka laskeminen (mg/kg) ei välttämättä ole tarpeen. Jotkut pienempiä annoksia saavat potilaat voivat ottaa lääkkeensä kerran vuorokaudessa mikäli siedettävyys on hyvä.

Antotapa

Tabletit (tai tarvittaessa tabletin puolikkaat) otetaan pelkän veden kera (hiilihappoa sisältäviä juomia ei tule käyttää) ja ne tulee nielaista kokonaisina pureskelematta. Jos potilaalla esiintyy hoidon aloitusvaiheessa tai hoidon aikana ruuansulatuskanavan ärsytystä, tabletit on syytä ottaa aterian yhteydessä tai aterian jälkeen.

4.3 Vasta-aiheet

Valproat Sandoz on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- yliherkkyys natriumvalproaatille, valproiinihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- maksan ja/tai haiman vajaatoiminta
- potilasanamneesissa tai sukuanamneesissa vaikea maksan toimintahäiriö (etenkin lääkkeeseen liittyvä)
- maksaporfyria
- verenvuototaipumus
- potilailla, joilla tiedetään olevan mitokondriaalista polymeraasi gamma (POLG) -entsyymiä koodaavan tuman geenin mutaatioiden aiheuttama mitokondriotauti (esimerkiksi Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä), ja alle kaksivuotiailla lapsilla, joilla epäillään olevan POLG-mutaatioon liittyvä sairaus (ks. kohta 4.4).

Epilepsian hoito

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

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito

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

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaudenehkäisyohjelma

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

Valproat Sandoz on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

Epilepsian hoito

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

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito

- raskauden aikana (ks. kohdat 4.3 ja 4.6)
- naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.3 ja 4.6).

Raskaudenehkäisyohjelman ehdot:

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että

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

Raskaustesti

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

Raskauden ehkäisy

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

Erikoislääkäriin tekemä vuosittainen hoidon arvio

Erikoislääkäriin on arvioitava vähintään kerran vuodessa, onko valproaatti sopivin hoito potilaalle. Erikoislääkäriin 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 erikoislääkäriin 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.

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

Raskauden alkaessa

Jos valproaattia käyttävä nainen tulee raskaaksi, hänet on välittömästi ohjattava erikoislääkäriin vastaanotolle, jotta valproaattihoito arvioidaan uudelleen ja harkitaan vaihtoehtoisia hoitoa. Potilaat, jotka ovat altistuneet valproaatille raskaana ollessaan ja heidän kumppaninsa on ohjattava teratologiaan perehtyneen erikoislääkäriin 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 erikoislääkäriin, jos suunnittelee tai epäilee raskautta.

Koulutusmateriaali

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

tulla raskaaksi ja jotka käyttävät valproaattia.

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

Veri

Verenkuvan (mukaan lukien trombosyyttiarvo, vuotoaika ja hyytymistestit) seuraamista suositellaan ennen hoidon aloittamista, ennen kirurgisia tai hammaskirurgisia toimenpiteitä ja silloin, jos potilaalla esiintyy spontaaneja hematoomia tai verenvuotoja (ks. kohta 4.8).

Luuydinvauriot

Jos potilaalla on anamneesissa luuydinvaurio, häntä on seurattava huolellisesti.

Maksan toimintahäiriö

Vaikeita ja joskus fataaleja maksavaurioita on ilmoitettu harvoin natriumvalproaatin ottamisen jälkeen.

Maksatoksisuuden riski on suurimmillaan (erityisesti ensimmäisten kuuden hoitokuukauden aikana) imeväisillä ja alle 3-vuotiailla lapsilla, joilla on vaikea epilepsia ja etenkin jos epilepsiaan liittyy aivojen poikkeavuuksia, henkistä kehitysvammaisuutta, geneettisiä degeneratiivisia tiloja ja/tai tiedossa olevia aineenvaihduntahäiriöitä kuten karnitiini puutosta, ureakierron entsyymien puutosta ja/tai aiempia maksan toimintahäiriöitä. Yli 3-vuotiailla riski pienenee iän myötä. Maksatoksisuuden riski on etenkin pikkulapsilla suurempi, jos samanaikaisesti käytetään muitakin epilepsialääkkeitä. Alle 3-vuotiaille lapsille ei tulisi antaa samanaikaista salisylaattihoitoa maksatoksisuusriskin vuoksi.

Jos Valproat Sandoz -lääkityksen määräämistä harkitaan alle 3-vuotiaille lapsille, hoito tulisi toteuttaa monoterapiana. Näiden potilaiden kohdalla hoidon mahdollisia hyötyjä ja maksavaurioiden ja pankreatiitin riskiä on kuitenkin punnittava ennen hoidon aloittamista.

Valproat Sandoz -valmistetta ei yleensä tule antaa ensisijaisena alle 3-vuotiaille lapsille. Valproat Sandoz -hoitoa tulee antaa pikkulapsille varoen ja vain, jos hoidon hyödyt ovat riskejä suuremmat. Hoito tulee toteuttaa mahdollisuuksien mukaan monoterapiana.

Kliiniset oireet

Kliiniset oireet ovat olennaisia varhaisvaiheen diagnoosin saamiseksi. Huomiota tulee kiinnittää erityisesti seuraaviin häiriöihin, jotka saattavat ennakoita keltaisuutta:

- epäspesifiset oireet kuten voimattomuus, ruokahaluttomuus, apaattisuus, uneliaisuus, joihin voi joskus liittyä toistuvaa oksentelua ja vatsakipua
- kouristusten uusiutuminen tai paheneminen
- vuotoajan piteneminen.

Potilaalle tai potilaan vanhemmille on myös syytä kertoa näistä oireista, ja heitä on kehotettava ottamaan välittömästi yhteys hoitavaan lääkäriin jos näitä oireita esiintyy.

Maksan toiminnan seuranta maksatoksisuuden varalta

Maksan toimintaa tulee seurata ennen hoidon aloittamista ja tämän jälkeen säännöllisesti ensimmäisten kuuden kuukauden ajan. Poikkeavan korkean tromboplastiiniajan seuranta on erityisen tärkeää, sillä se viittaa proteiinisynteesin häiriöön. Jos maksan toimintakokeiden tuloksissa (transaminaasit ja/tai bilirubiini, ja/tai fibrinogeeni, hyytymistekijät) on huomattavia poikkeamia, on hoito lopetettava. Myös mahdollinen samanaikainen salisylaattihoito tulee lopettaa varmuuden vuoksi, sillä valproiinihapon aiheuttama maksatoksisuus voi muistuttaa Reyen oireyhtymää suuressa määrin.

Kuten useimpien epilepsialääkkeiden kohdalla, hoidon alussa voi esiintyä yksittäisiä ja ohimeneviä transaminaasiarvojen nousuja, joihin ei liity kliinisiä oireita.

Tällöin suositellaan perusteellisempia tutkimuksia (mukaan lukien PTT-määritys). Annoksen muuttamista voidaan harkita, ja tutkimukset tulee tarvittaessa toistaa.

Haimatulehdus

Harvinaisissa tapauksissa on ilmoitettu vaikeaa ja mahdollisesti fataalia haimatulehdusta. Riskiryhmään kuuluvat etenkin pikkulapset. Tämä riski pienenee iän myötä. Riskitekijöitä voivat olla vaikeat epilepsiakohtaukset, neurologiset poikkeavuudet ja muiden epilepsialääkkeiden käyttö. Kuoleman riski suurenee jos haimatulehduksen yhteydessä esiintyy maksan vajaatoimintaa.

Siksi potilaat, joilla esiintyy akuuttia vatsakipua valproiinihappohoidon aikana, on tutkittava viipymättä. Jos potilaalla todetaan haimatulehdus, on natriumvalproaattihoito lopetettava.

Hoidon lopettamista välittömästi on harkittava myös, jos potilaalle kehittyy jokin seuraavista oireista: selittämätön yleistilan heikkeneminen, maksavaurioon ja/tai haimavaurioon viittaavat kliiniset merkit, hyytymishäiriö, ALAT- tai ASAT-arvon suureneminen yli 2–3-kertaiseksi vaikka potilaalla ei olisikaan mitään kliinisiä merkkejä (muiden samanaikaisten lääkitysten maksaentsyymejä indusoivat vaikutukset on otettava huomioon), ALAT- tai ASAT-arvon kohtalainen nousu (1–1,5-kertaiseksi), johon liittyy akuutti kuumeinen infektio, huomattava hyytymisparametrien heikkeneminen, tai annoksesta riippumattomien haittavaikutusten ilmeneminen.

Hyperammonemia, johon liittyy neurologisia oireita

Jos epäillään ureakierron entsyymihäiriötä, potilaalle tulee tehdä metaboliatestit ennen hoidon aloittamista valproiinihapon aiheuttaman hyperammonemiariskin takia.

Potilailla, jotka käyttävät valproiinihappoa ja joilla ilmenee hyperammonemiaa, tulisi tehdä metaboliatestit ureasyklin entsyymihäiriöiden selvittämiseksi.

Jos valproiinihapon käyttö on keskeytettävä äkillisesti toksisuusoireiden (esim. lisääntynyt apaattisuus, unisuus, oksentelu, hypotensio ja kohtausten esiintymistiheyden nousu) takia, hoidon lopetus tulee tehdä siten, että samanaikaisesti annetaan jotakin muuta epilepsialäkettä riittävän suurena annoksena.

Diabetespotilaat

Valproat Sandoz voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen virtsan ketoainemittaukseen käytettävässä tavanomaisessa nitroprussiditestissä.

Kilpirauhashormoni:

Plasman valproaattipitoisuudesta riippuen valproaatti voi syrjäyttää kilpirauhashormonin sen proteiiniinsitoutumiskohdista plasmassa ja lisätä sen metaboliaa, mikä puolestaan voi johtaa virheelliseen hypotyreoosidiagnoosiin.

Yhteisvaikutukset karbapeneemien kanssa

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

Munuaisten vajaatoiminta

Eryistä varovaisuutta on noudatettava potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja hyponatremia. Annoksen pienentäminen voi olla tarpeen munuaisten vajaatoimintapotilailla, sillä vapaan valproiinihapon pitoisuus seerumissa nousee (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Painonnousu

Potilaille on kerrottava hoidon alussa esiintyvän painonnousun mahdollisuudesta, ja tarvittaviin toimiin on ryhdyttävä painonnousun pitämiseksi minimissä (ks. kohta 4.8). Painonnousua tulee seurata tarkasti, sillä se on munasarjojen monirakkulataudin riskitekijä.

Kohtausten provosoituminen

Valproaat Sandoz ei provosoi toonis-kloonisia eikä komplekseja partiaalisia kohtauksia, mikä on tärkeää potilailla, joilla on poissaolo-kohtauksia.

Lääkeaine voi harvoin provosoida astaattis-myoklonisia kohtauksia.

Immuunijärjestelmään kohdistuvat vaikutukset

Valproiinihappo voi harvoin laukaista LED-taudin (systeeminen lupus erythematosus) tai pahentaa sen oireita. Siksi Valproaat Sandoz -valmisteen käytöstä mahdollisesti saatavaa hyötyä on verrattava siitä mahdollisesti koituvaan riskiin systeemistä lupus erythematosusta sairastavilla potilailla.

Lamotrigiinin ja valproiinihapon yhdistelmä suurentaa (vaikeiden) ihoreaktioiden riskiä etenkin lapsilla.

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 mekanisme ei tunneta eikä saatavilla olevan tiedon perusteella valproaatin 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-entsyymien 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, silmälihahalvaus 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).

Yksi Valproaat Sandoz 300 mg depottabletti sisältää 1,227 mmol (28 mg) natriumia. Tämä on otettava huomioon, jos potilaalla on ruokavalion natriumrajoitus.

Yksi Valproaat Sandoz 500 mg depottabletti sisältää 2,045 mmol (47 mg) natriumia. Tämä on otettava huomioon, jos potilaalla on ruokavalion natriumrajoitus.

Huom.:

Valproaat Sandoz -depottabletin kuori saattaa poistua ulosteen mukana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valproaatin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Psykoosilääkkeet, MAO-estäjät, masennuslääkkeet ja bentsodiatsepiinit

Valproiinihappo saattaa voimistaa muiden psykotrooppisten lääkkeiden kuten psykoosilääkkeiden, MAO-estäjien, masennuslääkkeiden ja bentsodiatsepiinien vaikutusta. Siksi kliinistä seuranta suositellaan. Näiden lääkevalmisteiden annostusta on tarvittaessa muutettava.

Terveillä vapaaehtoisilla valproaatti syrjäytti diatsepaamin albumiinisidoksesta plasmassa ja esti sen metaboliaa. Yhdistelmähoidossa sitoutumattoman diatsepaamin pitoisuus voi nousta ja vapaan

diatsepaamin plasmapuhdistuma ja jakautumistilavuus laskea (25 %:lla ja 20 %:lla). Puoliintumisaika ei kuitenkaan muutu.

Terveillä vapaaehtoisilla valproaatin ja loratsepaamin samanaikainen käyttö pienensi loratsepaamin plasmapuhdistumaa jopa 40 %:lla.

Lapsipotilailla seerumin fenytoiinipitoisuus saattaa suurentua, jos samanaikaisesti käytetään klonatsepaamia ja valproiinihappoa.

Fenobarbitaali

Valproiinihappo suurentaa plasman fenobarbitaalipitoisuutta (maksakatabolian eston vuoksi), ja seurauksena saattaa esiintyä sedaatiota etenkin lapsilla. Siksi kliinistä seuranta suositellaan yhdistelmähoidon 15 ensimmäisen päivän ajan. Fenobarbitaaliannosta on pienennettävä heti jos sedaatiota esiintyy. Plasman fenobarbitaalipitoisuus tulee määrittää tarvittaessa.

Primidoni

Valproiinihappo suurentaa plasman primidonipitoisuutta ja pahentaa primidonin haittavaikutuksia (esim. sedaatiota). Nämä vaikutukset häviävät pitkäaikaishoidossa. Kliinistä seuranta suositellaan etenkin yhdistelmähoidon alussa. Annostusta tulee muuttaa tarvittaessa.

Fenytoiini

Valproiinihappo pienentää fenytoiinin kokonaispitoisuutta plasmassa. Lisäksi valproiinihappo suurentaa vapaan fenytoiinin pitoisuutta ja saattaa siten aiheuttaa yliannostusoireita (valproiinihappo syrjäyttää fenytoiinin sen proteiiniinsitoutumiskohdista plasmassa ja vähentää sen kataboliaa maksassa). Siksi kliinistä seuranta suositellaan. Plasman fenytoiinipitoisuutta määritettäessä tulee arvioida myös vapaan fenytoiinin määrä.

Karbamatsepiini

Kliinistä toksisuutta on ilmoitettu valproaatin ja karbamatsepiinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Valproiinihappo saattaa voimistaa karbamatsepiinin toksista vaikutusta. Kliinistä seuranta suositellaan etenkin yhdistelmähoidon alussa. Annostusta tulee muuttaa tarvittaessa.

Lamotrigiini

Valproiinihappo saattaa vähentää lamotrigiinin metaboliaa. Annostusta tulee muuttaa (lamotrigiiniannosta pienentää) tarvittaessa.

Lamotrigiinin ja valproiinihapon yhdistelmä suurentaa (vaikeiden) ihoreaktioiden riskiä etenkin lapsilla.

Felbamaatti

Valproiinihappo saattaa suurentaa seerumin felbamaattipitoisuutta noin 30-50 %.

Tsidovudiini

Valproiinihappo voi suurentaa plasman tsidovudiinipitoisuutta, mikä voi johtaa tsidovudiinin toksisuuden lisääntymiseen. Tsidovudiiniannoksen pienentäminen voi olla tarpeen.

Kodeiini

Valproaatti vaikuttaa kodeiinin metaboliaan ja proteiineihin sitoutumiskykyyn.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset valproiinihappoon

Epilepsialääkkeet, joilla on entsyymejä indusoiva vaikutus (esim. fenytoiini, fenobarbitaali, karbamatsepiini) pienentävät valproiinihapon pitoisuutta seerumissa. Yhdistelmähoidossa annostuksia on muutettava veren lääkeainepitoisuuksien perusteella.

Felbamaatti suurentaa vapaan valproiinihapon pitoisuutta seerumissa lineaarisesti 18 % suhteessa annokseen. Valproiinihapon annostus tulee tarkistaa.

Meflokiini lisää valproiinihapon metaboliaa, ja sillä on konvulsiivinen vaikutus. Siksi yhdistelmähoidon aikana saattaa esiintyä epileptisiä kohtauksia.

Seerumin valproiinihappopitoisuudet voivat nousta jos samanaikaisesti käytetään maksaentsyymejä estäviä lääkevalmisteita kuten simetidiiniä, erytromysiiniä tai fluoksetiinia. On myös raportoitu tapauksia, joissa seerumin valproiinihappopitoisuudet ovat alentuneet fluoksetiinin käytön yhteydessä.

Rifampisiini voi pienentää seerumin valproiinihappopitoisuutta.

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

Antikoagulantit, antitromboottiset lääkkeet

Jos samanaikaisesti käytetään K-vitamiiniantagonistia, on trombolastiiniaikaa seurattava tarkasti (vaikutuksen voimistuminen). Valproiinihappo saattaa voimistaa myös asetyylisalisyylihapon vaikutusta. Nämä yhteisvaikutukset saattavat suurentaa verenvuototaipumusta.

Kolestyramiini:

Valproaatin imeytyminen saattaa heikentyä.

Muut yhteisvaikutukset

Valproiinihapolla ei yleensä ole entsyymejä indusoivaa vaikutusta. Siksi estrogeeni-progesteronivalmisteiden teho ei todennäköisesti heikkene hormonaalista ehkäisyä käyttävillä naisilla.

Topiramaatti

Valproiinihapon ja topiramaatin samanaikainen käyttö on yhdistetty hyperammonemiaan ja/tai ilman enkefalopatiaa potilailla jotka ovat sietäneet kumpaakin lääkeainetta monoterapiana. Tämä haittavaikutus ei johdu farmakokineettisestä yhteisvaikutuksesta. Voi olla asiamukaista tutkia veren ammoniumionipitoisuudet potilailla, joilla on raportoitu hypotermiaa. Useimmissa tapauksissa oireet laantuivat toisen lääkkeen lopettamisen jälkeen.

Vapaan valproaatin pitoisuudet seerumissa saattavat nousta, jos samanaikaisesti käytetään voimakkaasti proteiineihin sitoutuvia lääkeaineita (kuten asetyylisalisyylihappoa). Valproiinihappoa ja asetyylisalisyylihappoa sisältävien lääkevalmisteiden yhteiskäyttöä tulee välttää, sillä se voi aiheuttaa kuumeilua ja kipua erityisesti imeväisille ja pikkulapsille.

Potilaille, joilla oli anamneesissa poissaolotyyppisiä epileptisiä kohtauksia, kehittyi poissaolostatus, kun heitä hoidettiin samanaikaisesti valproiinihappoa ja klonatsepaamia sisältävillä lääkevalmisteilla.

Alkoholi:

Valproaatti saattaa voimistaa alkoholin vaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

Raskaus

Teratogeenisuus ja vaikutukset kehitykseen

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

Saatavilla olevat tiedot osoittavat pienten ja suurten epämuodostumien esiintyvyyden kasvun.

Tavallisimpia epämuodostumia ovat hermostoputken kehityshäiriö, kasvojen epämuodostumat, huuli- ja suulakihalkio, ahdaskalloisuus, sydämen, munuaisten ja virtsa- ja sukupuolielinten puutteet, raajojen puutteet (sisältäen varttinäluun puutteet molemmin puolin) sekä useat epämuodostumat eri puolilla kehoa.

Kehityshäiriöt

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

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

Kouluikäisiltä (6-vuotiailta) kohdussa valproaatille altistuneilta lapsilta mitattu 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 autismitietämisjärjestelmän häiriötä (noin kolminkertainen riski) ja sairastua lapsuuden autismiin (noin viisinkertainen riski) verrattuna taustaväestöön.

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

Jos nainen suunnittelee raskautta

Jos lääkeä 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 valproaattihoitoon syntymättömään lapseen kohdistuvista riskeistä tukemaan hänen perhesuunnittelua koskevaa tietoon perustuvaa päätöstään.

Jos lääkeä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon käyttävä nainen suunnittelee raskautta, on käännyttävä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen ja

valproaattihoito on keskeytettävä ja tarvittaessa vaihdettava vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään.

Raskaana olevat naiset

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

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

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

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

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

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 verihutalemäärä, 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 Sandoz -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

Valproat Sandoz -valmisteella on tuntuva vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Haittavaikutusprofiiliin (huimaus, väsymys ja uneliaisuus) perusteella ei-toivottuja vaikutuksia on odotettavissa. Tämä on otettava huomioon ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä. Epilepsia on jo itsessään syy noudattaa varovaisuutta näissä toimissa, etenkin jos potilas ei ole ollut pitkiä aikoja kohtaukseton. Yhdistelmähoito (myös bentsodiatsepiinien käyttö) saattaa voimistaa tätä vaikutusta (ks. kohta 4.5).

4.8 Haittavaikutukset

Gastrointestinaalisia oireita (pahoinvointia, mahakipua, ripulia) esiintyy usein hoidon alussa. Yleensä ne ovat ohimeneviä ja harvoin vaativat hoidon keskeyttämistä. Niitä voidaan estää ottamalla lääke aterian yhteydessä tai sen jälkeen.

Haittavaikutukset luokitellaan esiintymistiheyden mukaan. Määritelmät ovat seuraavat:

Hyvin yleinen (>1/10)

Yleinen (>1/100, <1/10)

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

Harvinainen (>1/10 000, <1/1000)

Hyvin harvinainen (<1/10 000), mukaan lukien yksittäiset raportit

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Veri ja imukudos

Yleinen

Lievä ja täysin korjaantuva myelosuppressio, trombosytopenia

Melko harvinainen

Verenvuoto

Harvinainen

Fibrinogeenin määrän väheneminen, johon ei yleensä liity kliinisiä oireita, ja jota esiintyy etenkin suurten annosten käytön yhteydessä (natriumvalproaatti estää verihiutaleiden aggregaation toista vaihetta).

Hyvin harvinainen

Myelosuppressio voi joskus olla vaikeaa ja edetä agranulosytoosiksi, anemiaksi ja pansytopeniaksi (lymfopenia, trombosytopenia, leukopenia). Lymfocytoosi.

Vuotoajan piteneminen, joka johtuu verihiutaleiden aggregaation häiriintymisestä ja/tai hyytymistekijän VIII / von Willebrandin tekijän puutoksesta johtuvasta trombosyyttihäiriöstä (ks. kohta 4.4).

Immuunijärjestelmä

Harvinainen

Systeeminen lupus erythematosus (LED)

Hyvin harvinainen

Yliherkkyys

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Hyvin yleinen

Erillinen hyperammonemia (johon ei siis liity maksan toimintahäiriön oireita). Hoidon lopettaminen ei ole tarpeen. Hyperammonemia, johon liittyy oireita, ks. kohta 4.4.

Harvinainen

Fanconin oireyhtymä (vaikutusmekanismia ei toistaiseksi tunneta), testosteronipitoisuuksien nousu
Lihavuus

Hermosto

Yleinen

Käsien vapina, parestesiat, päänsärky.

Väsymystä ja uneliaisuutta, apaattisuutta ja ataksiaa on havaittu yhdistelmähoidossa muiden epilepsialääkkeiden kanssa.

Melko harvinainen

Yliaktiivisuus, ärtyneisyys. Natriumvalproaattihoidon aikana on kuvattu sekavuutta ja joitakin tilapäiseen koomaan johtaneita horros- tai letargiatapauksia (enkefalopatia). Nämä olivat yksittäistapauksia tai liittyivät hoidon aikana esiintyneisiin kouristuksiin. Oireet hävisivät kun hoito keskeytettiin tai annostusta pienennettiin. Useimmat näistä tapauksista ilmoitettiin yhdistelmähoidon yhteydessä (erityisesti fenobarbitaalin kanssa) tai annostuksen äkillisen suurentamisen jälkeen.

Enkefalopatiaa, johon liittyy neurologisia oireita, on raportoitu pääasiassa suurilla valproaattiannoksilla tai yhdistelmähoitona muiden antiepileptisten lääkkeiden kanssa. Patogeneesia ei ole vielä riittävästä tutkittu.

Harvinainen

Silmävärve ja vertigo.

Myös hyperammonemiaan liittyviä neurologisia oireita on ilmoitettu. Näissä tapauksissa tulee harkita lisätutkimuksia.

Hyvin harvinainen

Yökastelu, hallusinaatiot

Korjaantuvaa dementiaa, johon liittyy korjaantuvaa isoaivojen atrofiaa, on ilmoitettu.

Yksittäisissä tapauksissa on ilmoitettu korjaantuvaa parkinsonismia.

Aggressio

Tunteiden

Sedaatio, ekstrapyramidaaliset häiriöt.

Kuulo ja tasapainoelin

Harvinainen

Kuulon menetys (korjaantuvaa ja pysyvää, syy-yhteyttä ei ole vahvistettu)

Hyvin harvinainen

Tinnitus

Ruuansulatuselimistö

Melko harvinainen

Pahoinvointi, oksentelu, syljenerityksen lisääntyminen ja ruuansulatuskanavan häiriöt (yleensä tilapäisiä ja hoidon alussa esiintyviä).

Harvinainen

Haimatulehdus (joskus fataali)

Maksa ja sappi

Melko harvinainen

Maksan toimintahäiriö, johon voi joskus liittyä hyperammonemiaa ja unisuutta. Ne voivat olla hyvin vaikeita ja jopa fataaleja etenkin lapsilla. Näitä vaikutuksia voi esiintyä kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen

Ohimenevä hiustenlähtö, hiusten harveneminen
Kynnen ja kynsipedin häiriöt

Harvinainen

Ihoreaktiot, kuten eksantemaattinen ihottuma, ihovaskuliitti, erythema multiforme

Hyvin harvinainen

Toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin oireyhtymä), Stevens-Johnsonin oireyhtymä, hiuslaadun muutokset

Tuntematon

Angioedeema, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja hypersensitiviteettisyndrooma (DRESS)

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen

Epäsäännölliset kuukautiset

Harvinainen

Amenorrea, munasarjojen monirakkulatauti

Hyvin harvinainen

Gynekomastia

Syynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt

Syynnäiset epämuodostumat ja kehityshäiriöt (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleinen

Painonnousu (ks. kohta 4.4) tai painonlasku, ruokahalun lisääntyminen tai ruokahaluttomuus

Melko harvinainen

Perifeerinen turvotus, joka ei ole vakavaa

Harvinainen

Stomatiitti, porfyria

Hyvin harvinainen

Hypotermia, joka korjautuu hoidon lopettamisen jälkeen

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

4.9 Yliannostus

Oireet

Akuutin, massiivisen yliannostuksen (plasman lääkeainepitoisuus 10–20-kertainen verrattuna maksimaalisiin terapeuttisiin pitoisuuksiin) kliiniset oireet ilmenevät yleensä koomana, johon liittyy lihasten hypotoniaa, hyporefleksiaa, mioosia, sekavuutta, sedaatiota, sydämen ja verisuoniston toimintahäiriötä, hengityselinten toimintahäiriötä, metabolista asidoosia ja hypernatremiaa. Oireet voivat kuitenkin vaihdella, ja hyvin suurten plasmapitoisuuksien yhteydessä on ilmoitettu halvauskohtauksia. Joissakin tapauksissa massiivinen yliannostus on johtanut kuolemaan. Seerumin suuret lääkeainepitoisuudet ovat aiheuttaneet sekä aikuisille että lapsille myös neurologisia häiriötä, kuten kouristustaipumuksen lisääntymistä ja käyttäytymismuutoksia.

Hoito

Myrkytystä hoidetaan yleisillä tukitoimilla. Riittävä diureesi tulee varmistaa. Imeytyminen on yleensä hitaampaa yliannostuksen jälkeen, joten imeytymisen estosta lääkehiilen avulla tai mahahuuhtelusta voi olla hyötyä vaikka lääkkeen ottamisesta olisi kulunut pitkäkin aika (6-12 tuntia). Aspiraation estoon tulee kiinnittää huomiota. Joissakin tapauksissa potilaan intubointi ja keuhkoputkien avaaminen voivat olla tarpeen.

Vaikeissa tapauksissa voidaan turvautua hemodialyysiin tai hemoperfuusioon. Joissakin tapauksissa naloksonin käytöstä on ollut hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Valproiinihappo ja sen natriumvalproaattisuola ovat epilepsialääkkeitä.

Vaikutusmekanismia ei toistaiseksi tunneta täysin.

Eläintutkimusten perusteella uskotaan yleisesti, että vaikutus johtuu osaksi välittäjäaine gamma-aminovoihapon (GABA) pitoisuuksien noususta iso- ja pikkuaivoissa sen metabolian eston seurauksena. On mahdollista, että vaikutus kohdistuu myös GABA-reseptoriin.

Terapeuttinen vaikutus voidaan havaita joitakin päiviä tai yli viikon kuluttua hoidon aloittamisesta.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Valproiinihappo imeytyy hyvin suolistosta. Biologinen hyötyosuus on lähes 100 % oraalisen annon jälkeen. Huippupitoisuudet veressä saavutetaan noin 12 tunnin (vaihteluväli 3-24 tuntia) kuluttua oraalista annosta.

Oraalisen annon jälkeen vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan 3-4 päivässä. Aikuisilla puoliintumisaika plasmassa on noin 10-15 tuntia. Lapsilla se on huomattavasti lyhyempi: 6-10 tuntia.

Vastasyntyneillä, imeväisillä ja alle 18 kuukauden ikäisillä pikkulapsilla lääkeaineen puoliintumisajan plasmassa on ilmoitettu olevan 10-67 tuntia. Puoliintumisaika on pisimmillään heti syntymän jälkeen. Yli 2 kuukauden ikäisillä lapsilla puoliintumisajat ovat lähellä aikuisten puoliintumisaikoja.

Yliannostustapauksissa jopa 30 tunnin puoliintumisaikoja on ilmoitettu.

Raskauden aikana jakautumistilavuus ja vastaavasti myös maksa- ja munuaispuhdistuma lisääntyvät viimeisen raskauskolmanneksen aikana. Seerumin lääkeainepitoisuus voi siis pienentyä, jos annos pysyy samana.

On myös otettava huomioon, että plasman proteiineihin sitoutumisessa voi tapahtua muutoksia raskauden aikana, ja vapaan (terapeuttisesti aktiivisen) valproiinihapon fraktio voi suurentua.

Jakautuminen

Valproiinihappo sitoutuu plasman proteiineihin 80–95-prosenttisesti. Vapaan lääkeaineen fraktio nousee, jos pitoisuus plasmassa on yli 100 mg/l. Tietyllä annostuksella saavutettavat plasman lääkeainepitoisuudet vaihtelevat suuresti yksilöiden välillä. Myös 24 tunnin sisällä esiintyvät intraindividuaaliset vaihtelut ovat suuria.

Jakautumistilavuus rajoittuu vereen, josta tapahtuu nopeaa siirtymistä solunulkoiseen tilaan.

Valproiinihapon pitoisuus aivo-selkäydinnesteessä on käytännöllisesti katsoen sama kuin vapaan valproiinihapon pitoisuus plasmassa.

Valproiinihappo läpäisee istukan. Hyvin pieniä määriä erittyy rintamaitoon (1-10 % lääkeaineen kokonaispitoisuudesta plasmassa).

Biotransformaatio

Valproiinihappo metaboloituu suuressa määrin maksassa β -oksidation kautta (yli 40 % annoksesta) ja glukuronidoitumalla (jopa 50 % annoksesta).

Valproiinihappo estää UDP-glukuronyylitransferaaseja ja sytokromi P450 -entsyymijärjestelmää, etenkin CYP2C9:aa.

Ei ole saatu näyttöä siitä, että valproiinihappo indusoisi maksaentsyymejä.

Eliminaatio

Glukuronidaation ja beetatransformaation jälkeen aineenvaihduntatuotteet erittyvät pääasiassa virtsaan.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat: Iäkkäillä potilailla valproiinihapon farmakokinetiikka saattaa muuttua jakautumistilavuuden nousun ja proteiineihin sitoutumisen vähenemisen seurauksena, mikä saattaa suurentaa vapaan lääkeaineen pitoisuutta.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat: Munuaisten vajaatoimintapotilailla valproiinihapon farmakokinetiikka saattaa muuttua proteiineihin sitoutumisen vähenemisen seurauksena, mikä suurentaa vapaan lääkeaineen pitoisuutta.

Maksan toimintahäiriöpotilaat: Eliminaation puoliintumisajat pitenevät merkittävästi kirroosipotilailla ja akuutista maksatulehduksesta toipuvilla potilailla verrokkeihin nähden. Tämä viittaa siihen, että puhdistuma on heikentynyt potilailla, joilla on maksan toimintahäiriö.

Valproat Sandoz -valmisteen erityispiirteet

Natriumvalproaatin enteromuotoon verrattuna Valproat Sandoz -depotmuotoisella valmisteella on samana annostuksena seuraavat piirteet:

- ei viivettä lääkkeenannon jälkeen,
- imeytyy hitaammin,
- vertailukelpoinen hyötyosuus,
- pienemmät kokonaispitoisuudet ja vapaan lääkeaineen pitoisuudet plasmassa (C_{max} noin 25 % pienempi, mutta pitoisuudet suhteellisen tasaiset 4–14 tuntia lääkkeenannon jälkeen). Näiden matalampien pitoisuushuippujen seurauksena valproiinihappopitoisuudet pysyvät tasaisempina ja jakautuvat yhdenmukaisemmin 24 tunnin ajanjaksolle.

- lineaarisempi korrelaatio annosten ja plasman lääkeainepitoisuuksien välillä (kokonaispitoisuus ja vapaan lääkeaineen osuus).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valproiinihappo osoittautui eläintutkimuksissa teratogeeniseksi. Tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa annettujen tietojen lisäksi ei ole muita relevantteja prekliinisiä tietoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Vedetön kolloidinen piidioksidi
Kolloidinen hydratoitu piidioksidi
Etyyliselluloosa
Hypromelloosi
Sakkariinatrium (E954)

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi
Makrogoli 6000
Metakryylihappo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) 30 % dispersio
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tabletit ovat alumiini/alumiiniläpipainoliuskossa pahvipakkauksessa.

Pakkauskoot:

20, 30, 50, 60, 90, 100, 200 depottablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

300 mg: 21855
500 mg: 21856

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.07.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.08.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.06.2018