

VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Absenor 300 mg depottabletit

Absenor 500 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 300 mg natriumvalproaattia.

Yksi tabletti sisältää 500 mg natriumvalproaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: natrium ja soijalesitiini (E322).

300 mg tabletti sisältää 42 mg natriumia ja 2,1 mg soijalesitiiniä.

500 mg tabletti sisältää 69 mg natriumia ja 2,9 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.

300 mg: Valkoinen tai melkein valkoinen, kupera, kalvopäällysteinen tabletti, Ø 12,2–12,8 mm, jakourteeton.

500 mg: Valkoinen tai melkein valkoinen, kalvopäällysteinen kapselitabletti, koko 9,9 x 20,8 mm, jakourteeton.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epilepsia. Yleistyneet epilepsia-kohtaukset, kuten toonis-klooniset kohtaukset, poissaolokohtaukset, myokloniset ja atoniset kohtaukset. Toissijaisena lääkkeenä myös paikallisalkuisten kohtausten hoitoon.

Manian hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä, kun litium on vasta-aiheinen tai ei sovellu.

Jatkohoitoa voidaan harkita potilaille, jotka ovat reagoineet natriumvalproaattiin maanisen kohtauksen aikana.

Pikkulapsille natriumvalproaatti on ensisijainen lääke vain poikkeustapauksissa. Sitä on käytettävä varovaisuutta noudattaen, kun hoidon hyöty ja riskit on punnittu, ja jos mahdollista, ainoana epilepsialääkkeenä.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Vuorokausiannos on määritettävä iän ja painon mukaan. Potilaiden hyvin erilainen yksilöllinen

herkkyys natriumvalproaatile 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. Raportoitu tehokas pitoisuusalue on yleensä 40–100 mg/l (300–700 mikromol/l).

Ellei potilas saa muuta epilepsialääkitystä, annosta tulisi suurentaa mieluiten 2–3 päivän välein, kunnes optimaalinen annostus saavutetaan.

Siirryttäessä toisesta lääkeaineesta Absenor-depottabletteihin tai kun Absenor lisätään aikaisempaan lääkitykseen, Absenor-valmisteiden annostus nostetaan asteittain optimaaliselle tasolle samalla, kun toisen lääkkeen annostusta pienennetään ja se lopetetaan vähitellen. Kun Absenor-enterotableteista siirrytään Absenor-depottabletteihin, vuorokausiannos pidetään samana. Jos toinen epilepsialääke on tarpeen, se on lisättävä hoitoon asteittain.

Epilepsia

Alkuannos on yleensä 10–15 mg/kg/vrk, mikä vastaa useimmilla potilailla (60–100 kg) 2–5 tablettia. Vuorokausiannos titrataan optimaaliselle tasolle ja jaetaan 1–2 annokseen. Potilaan tilaa on seurattava tarkoin, jos vuorokausiannos ylittää 50 mg/kg.

Suun kautta otettavista lääkeumuodoista oraaliliuos on tarkoitettu alle 11-vuotiaille lapsille.

Manian hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä

Aikuiset

Hoitavan lääkärin on määritettävä ja säädettävä vuorokausiannostus yksilöllisesti. Suositeltu aloitusannos on 750 mg vuorokaudessa. Lisäksi aloitusannos 20 mg natriumvalproaattia/kg on myös osoittautunut kliinisissä tutkimuksissa turvallisuusprofiiltaan hyväksyttäväksi. Depotvalmisteet voidaan antaa kerran tai kahdesti vuorokaudessa.

Annos on nostettava mahdollisimman pian alimpaan terapeuttiseen annokseen, jolla saavutetaan haluttu kliininen vaikutus. Vuorokausiannos on sovittava potilaalle yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan alimpaan annokseen, jolla saavutetaan teho.

Keskimääräinen vuorokausiannos vaihtelee yleensä välillä 1 000–2 000 mg natriumvalproaattia. Potilaita, jotka saavat päivittäin suurempia annoksia kuin 45 mg/kg/vuorokausi, on seurattava huolellisesti.

Manian jatkohoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä on sovittava yksilöllisesti käyttäen pienintä tehoavaa annosta.

Pediatriset potilaat

Absenor-valmisteiden tehoa manian hoitoon kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä ei ole arvioitu alle 18-vuotiailla potilailla. Lapsia koskevat turvallisuustiedot ks. kohta 4.8.

Tytöt ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

Valproaattihoidon määrätään ja luovutetaan apteekista valproaatin raskaudenehkäisyohjelman mukaisesti (ks. kohdat 4.3 ja 4.4), ja hoidon hyödyt ja riskit on harkittava huolellisesti säännöllisissä hoidon arvioinneissa.

Valproaattihoidon määrättäessä on suositettava monoterapiaa ja pienintä tehokasta annosta sekä pitkävaikutteisista lääkemuotoista, jos mahdollista. Vuorokausiannos on jaettava vähintään kahteen antokertaan (ks. kohta 4.6).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen pienentäminen saattaa olla tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, tai annostuksen suurentaminen saattaa olla tarpeen hemodialyysihoidossa olevilla potilailla.

Natriumvalproaatti poistuu dialyysissä (ks. kohta 4.9). Annostusta on muutettava potilaan kliinisen tilan seurannan perusteella (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta. Absenor-depottabletit on nieltävä kokonaisina.

4.3 Vasta-aiheet

Absenor on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, maapähkinälle tai soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- akuutti tai krooninen hepatiitti
- potilaalla tai suvussa aiemmin ilmennyt vaikea hepatiitti
- haimasairaudet
- maksaporfyria
- potilaalla tiedetään olevan ureakierron häiriötä (ks. kohta 4.4)
- valproaatti on vasta-aiheinen potilailla, joilla tiedetään olevan mitokondriaalista polymeraasi gamma (POLG) -entsyymiä koodaavan tuman geenin mutaatioiden aiheuttama mitokondriotauti (esimerkiksi Alpers–Huttenlocherin oireyhtymä), ja alle kaksivuotiailla lapsilla, joilla epäillään olevan POLG-mutaatioon liittyvä sairaus (ks. kohta 4.4).

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 kehityshäiriötä (ks. kohta 4.6).

Absenor on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

Epilepsian hoito

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

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito

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

Raskaudenehkäisyohjelman ehdot:

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että

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

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

Tytöt

- Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että tyttöjen vanhemmat/hoitajat ymmärtävät tarpeen ottaa yhteyttä erikoislääkəriin, kun valproaattia käyttävän tytön kuukautiset alkavat.
- Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että tyttöjen, joiden kuukautiset ovat alkaneet, vanhemmille/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 vaihtoehtoisia hoitoa potilaille, joiden kuukautiset ovat alkaneet. Jos valproaatti on ainoa sopiva hoito, on keskusteltava tarpeesta käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä ja kaikista muista raskaudenehkäisyohjelman ehdoista. Erikoislääkärin on yritettävä tehdä kaikki mahdollinen tyttöjen hoidon vaihtamiseksi vaihtoehtoiseen hoitoon ennen aikuiseksi tuloa.

Raskaustesti

Raskaus on poissuljettava ennen valproaattihoidon aloittamista. Valproaattihoidoa ei saa aloittaa naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ilman terveystestien 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.

Estrogeenia sisältävät valmisteet

Samanaikainen käyttö estrogeenia sisältävien valmisteiden kanssa, mukaan lukien estrogeenia sisältävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, voi mahdollisesti johtaa valproaatin tehon heikkenemiseen (ks. kohta 4.5). Lääkkeen määrääjien on seurattava kliinistä vastetta (kouristuskohtauksia tai mielialaa), kun estrogeenia sisältävien valmisteiden käyttö aloitetaan tai lopetetaan. Valproaatti sen sijaan ei heikennä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa.

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

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

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 erikoislääkärin, jos suunnittelee tai epäilee raskautta.

Koulutusmateriaali

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

Vuosittaista riskien hyväksymislomaketta on käytettävä, kun hoito aloitetaan ja erikoislääkärin tekemän valproaattihoitoon 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 jälkeensä jääneisyys. 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; kohonnut bilirubiini- ja transaminaasipitoisuudet), hoito on lopetettava. Varotoimenpiteenä salisylaattihoito on myös lopetettava, jos niitä käytetään samanaikaisesti, koska ne noudattavat samaa metabolia reittiä. 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 sairaustilan 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 antikonvulsivinen 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 mekanismeja 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-entsyymiin toimintahäiriöihin liittyviä tauteja on aiheutta epällä, 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 hyytymisajan tutkimukset) suositellaan ennen hoidon aloittamista tai ennen kirurgisia toimenpiteitä, ja jos potilaalla on itsestään ilmaantuvia mustelmia tai verenvuotoja (ks. kohta 4.8).

Alkoholin nauttimista natriumvalproaattihoidon aikana ei suositella.

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.

Natriumvalproaatti erittyy munuaisten kautta virtsaan osittain ketoneina, mikä saattaa häiritä virtsan ketoniaineiden määrittystä ja voi antaa väärän positiivisen tuloksen diabetespotilaille.

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

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.

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 virusnäytteen monitorointituloksia.

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

Karbapeneemit

Natriumvalproaatin ja karbapeneemien samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Alle 3-vuotiaille lapsille Absenor-valmistetta suositellaan monoterapiana, mutta näillä potilailla Absenor-valmisteen hyöty on punnittava suhteessa maksavaurio- tai pankreatiittiriskiin ennen hoidon aloittamista.

Apuaineet

Absenor 300 mg depottabletit sisältävät natriumia 42 mg/tabletti, joka vastaa 2,1 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Absenor 500 mg depottabletit sisältävät natriumia 69 mg/tabletti, joka vastaa 3,5 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämän lääkevalmisteen päivittäinen annos yli 3000 mg vastaa vähintään noin 20 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Tämä katsotaan suureksi natriummääräksi, ja se on otettava huomioon potilailla, joilla on ruokavalion natriumrajoitus.

Valmiste sisältää soijalesitiiniä (E322). Potilaiden, joilla on maapähkinä- tai soija-allergia, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden 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 sitoutuskohdista 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. 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 puoliintumisaikaa lähes kaksinkertaiseksi. Tämä yhteisvaikutus saattaa lisätä lamotrigiinin toksisuutta, erityisesti vakavia ihottumia. Tästä syystä kliinistä seuranta suositellaan ja lamotrigiiniannosta on pienennettävä tai lamotrigiinihoito on lopetettava tarvittaessa.

Tsidovudiini

Natriumvalproaatti saattaa suurentaa plasman tsidovudiinipitoisuutta, mikä voi johtaa tsidovudiinin toksisuuden lisääntymiseen.

Felbamaatti

Valproiinihappo voi vähentää felbamaatin keskimääräistä puhdistumaa jopa 16 %.

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 lapsipopulaatiossa.

Propofoli

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

Nimodipiini

Natriumvalproaatilla ja nimodipiinilla samanaikaisesti hoidettujen potilaiden nimodipiiniaktiivisuus voi nousta 50 %. Sen vuoksi nimodipiiniannosta on pienennettävä hypotension varalta.

Muiden lääkkeiden vaikutukset natriumvalproaattiin

Epilepsialääkkeet, joilla on entsyymejä indusoiva vaikutus (mm. *fenytoiini*, *fenobarbitaali*, *karbamatsepiini*) pienentävät seerumin valproiinihappopitoisuutta. Annostusta on muutettava kliinisen vasteen ja seerumin pitoisuusmäärityksien 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 fenytoiinia tai fenobarbitaalia. Sen vuoksi näillä kahdella lääkkeellä hoidettuja potilaita on seurattava tarkkaan hyperammonemian merkkien ja oireiden varalta.

Meflokiini lisää valproiinihapon metaboliaa ja sillä on konvulsivinen vaikutus; siksi yhdistelmähoidon aikana saattaa ilmaantua epileptisiä kohtauksia.

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

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

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

Klonatsepaami

Natriumvalproaatin ja klonatsepaamin yhteiskäytön on joskus raportoitu aiheuttaneen poissaolo-kohtauksia.

Karbakapeneemit (kuten panipeneemi, meropeneemi, imipeneemi): Seerumin valproaattipitoisuuden on raportoitu pienenevän, kun sitä käytetään samanaikaisesti karbakapeneemien kanssa.

Valproaattipitoisuus laskee noin kahdessa päivässä 60–100 %. Pitoisuuden alenemisen nopeudesta ja suuruudesta johtuen karbakapeneemien käyttö valproaattihoidossa olevilla potilailla on vaikea toteuttaa ja siksi sitä on vältettävä (ks. kohta 4.4).

Rifampisiini

Rifampisiini voi pienentää veren valproiinihappopitoisuutta, jolloin terapeutinen 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.

Estrogeenia sisältävät valmisteet, mukaan lukien estrogeenia sisältävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Estrogeenit ovat valproaatin glukuronisaatioon osallistuvien UDP-glukuronyylitransferaasin (UGT) isoentsyymien induktoreita ja voivat lisätä valproaatin puhdistumaa. Tämä voi johtaa valproaatin pitoisuuden pieneneeseen seerumissa ja mahdollisesti valproaatin tehon heikkenemiseen (ks. kohta 4.4). Seerumin valproaattipitoisuuksien seuranta on harkittava.

Valproaatilla sen sijaan ei ole entsyymejä indusoivaa vaikutusta, eikä se näin ollen vähennä estrogeenin tai progesteriivisten yhdisteiden tehoa naisilla, jotka käyttävät hormonaalista ehkäisyä.

Metamitsoli

Natriumvalproaatin samanaikainen käyttö metamitsolin kanssa, joka on metaboloivien entsyymien, mukaan lukien CYP2B6:n ja CYP3A4:n, induktori, saattaa vähentää natriumvalproaatin pitoisuuksia plasmassa ja mahdollisesti heikentää kliinistä tehoa. Sen vuoksi on suositeltavaa noudattaa varovaisuutta, kun metamitsolia ja natriumvalproaattia annetaan samanaikaisesti. Kliinistä vastetta ja/tai lääkeainetasoja on seurattava tarvittaessa.

Muut yhteisvaikutukset

Topiramaatti

Natriumvalproaatin ja topiramaatin tai asetatsolamidin 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

riskiiä.

Oraaliset ehkäisyvalmisteet

Natriumvalproaatti ei vähennä oraalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa.

Alkoholi

Natriumvalproaatin on kuvattu potentoivan keskushermostoa lamaavien aineiden vaikutusta.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsian hoito

- Valproaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole.
- Valproaatti on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito

- Valproaatti on vasta-aiheinen raskauden aikana.
- Valproaatti on vasta-aiheinen naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Teratogeenisuus ja vaikutus kehitykseen

Sekä eri eläinlajeilla että ihmisillä on osoitettu, että valproaatti läpäisee veri-istukkaesteen (ks. kohta 5.2).

Valproaatille raskauden aikana altistumiseen liittyvä riski

Valproaatin käyttö sekä monoterapiana että yhdistelmähoitona muiden epilepsialääkkeiden kanssa liitetään usein poikkeaviin raskauden lopputuloksiin. Saatavilla olevat tiedot osoittavat, että valproaatin käyttöön sekä monoterapiana että osana yhdistelmähoitoa liittyy suurten synnynnäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden suurentunut riski verrattuna valproaatille altistumattomaan väestöön.

Eläimillä teratogeenisia vaikutuksia on osoitettu hiirillä, rotilla ja kaneilla (ks. kohta 5.3).

Synnynnäiset epämuodostumat

Meta-analyysi (johon sisältyi rekistereitä ja kohorttitutkimuksia) osoitti, että noin 11 %:lla epilepsiaa sairastavien naisten raskauden aikana valproaattimonoterapialle altistuneista lapsista oli suuria synnynnäisiä epämuodostumia. Suurten epämuodostumien riski on siis suurempi kuin taustaväestössä (riski taustaväestössä noin 2–3 %). Valproaattia sisältäville epilepsialääkkeiden yhdistelmille kohdussa altistuneilla lapsilla suurten synnynnäisten epämuodostumien riski on suurempi kuin valproaattia sisältämättömille epilepsialääkkeiden yhdistelmille altistuneilla. Valproaattimonoterapian yhteydessä riski riippuu annoksesta, ja saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että riski riippuu annoksesta myös silloin, kun valproaattia käytetään osana yhdistelmähoitoa. Raja-arvoa, jota pienemmillä annoksilla riskiä ei olisi, ei ole kuitenkaan pystytty määrittämään.

Saatavilla olevat tiedot osoittavat pienten ja suurten epämuodostumien esiintyvyyden kasvun.

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

Valproaatille altistuminen kohdussa saattaa myös johtaa kuulon heikentymiseen tai kuurouteen korvien ja/tai nenän epämuodostumien (sekundäärinen vaikutus) ja/tai kuuloon kohdistuvan suoran toksisuuden vuoksi. Tapauksissa on kuvattu sekä toispuolista että molemminpuolista kuuroutta tai kuulon heikentymistä. Kaikkien tapauksien lopputuloksia ei ole raportoitu. Tapauksista, joissa

lopputulos oli raportoitu, suurin osa oli palautumattomia.

Valproaatille altistuminen kohdussa voi aiheuttaa silmien epämuodostumia (muun muassa kolobooma, mikroftalmia), joiden yhteydessä on ilmoitettu myös muita synnynnäisiä epämuodostumia. Nämä silmien epämuodostumat saattavat heikentää näkökykyä.

Hermostolliset kehityshäiriöt

Tiedot osoittavat, että kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla voi olla haittavaikutuksia, jotka kohdistuvat älylliseen ja fyysiseen kehitykseen. Hermostollisten kehityshäiriöiden (myös autismin) riski näyttää riippuvan annoksesta, kun valproaattia käytetään monoterapiana, mutta raja-arvoa, jota pienemmillä annoksilla riskiä ei olisi, ei ole pystytty määrittämään saatavilla olevista tiedoista. Kun valproaattia annetaan yhdistelmähoitona muiden epilepsialääkkeiden kanssa raskauden aikana, jälkeläisillä ilmenevien hermostollisten kehityshäiriöiden riski on merkitsevästi suurempi kuin taustaväestöön kuuluvilla lapsilla tai hoitamattomalla epilepsiaa sairastavilla äideille syntyneillä lapsilla. On epävarmaa, mikä raskauden jakso on riskialtis näille vaikutuksille, ja riskin mahdollisuutta koko raskauden aikana ei voida poissulkea.

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

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

Pitkäaikaistuloksia on vain vähän.

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

Saatavilla olevat toiseen populaatiopohjaiseen tutkimukseen perustuvat tiedot osoittavat, että kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla on suurentunut (noin 1,5-kertainen) tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) kehittymisen riski tutkimukseen osallistuneeseen altistumattomaan populaatioon verrattuna.

Jos nainen suunnittelee raskautta

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

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

Raskaana olevat naiset

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

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

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

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

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

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Estrogeenia sisältävät valmisteet

Estrogeenit, mukaan lukien estrogeenia sisältävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, voivat lisätä valproaatin puhdistumaa, mikä voi johtaa valproaatin pitoisuuden pienenemiseen seerumissa ja mahdollisesti valproaatin tehon heikkenemiseen (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

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 hypoglykemiatapauksia.
- Vastasyntyneiltä, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden aikana, on raportoitu kilpirauhasen vajaatoimintatapauksia.
- Vastasyntyneille, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, voi ilmaantua vieroitusoireyhtymä (kuten erityisesti ahdistuneisuutta, ärtyvyyttä, yliärtyvyyttä, hermostuneisuutta, hyperkinesiaa, toonisuuden häiriöitä, vapinaa, kouristuksia ja ruokintaongelmia).

Imetys

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

On päätettävä keskeytetäänkö rintaruokinta vai keskeytetäänkö/pidättyäytäänkö Absenor-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). Joissakin tapauksissa vaikutukset hedelmällisyyteen korjautuvat, kun hoidon lopettamisesta on kulunut vähintään 3 kuukautta. Pieni määrä tapausraportteja viittaa siihen, että annoksen merkittävä pienentäminen saattaa parantaa hedelmällisyyttä. Eräissä muissa tapauksissa miesten hedelmättömyyden korjautuvuudesta ei kuitenkaan ollut tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lääke voi haitata suorituskykyä liikenteessä ja tarkkuutta vaativissa töissä (uneliaisuuden riski erityisesti yhdistelmähoidoissa tai bentsodiatsepiineihin liitettynä, ks. kohta 4.5). 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 keskivaikeita, ohimeneviä ja harvoin vaativat hoidon keskeyttämistä. Niitä voidaan estää ottamalla lääke ruoan kanssa.

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

| | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen |
|---|---------------|--|--------------------------|---|--|
| Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) | | | | Myelodysplastinen oireyhtymä | |
| Veri ja imukudos | | Anemia, trombo-sytopenia (ks. kohta 4.4) | Pansytopenia, leukopenia | Luuydinloma, mukaan lukien punasoluplasia, agranulosytoosi, makrosyyttinen anemia, makrosytoosi | Eosinofilia, pienentynyt fibrinogeenipitoisuus |

| | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen |
|--|---------------|--|---|---|------------------------------------|
| Umpieritys | | | Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH), hyperandrogenismi (hirsutismi, virilismi, akne, miestyypinen kaljuus, androgeenien liikatuotanto) | Kilpirauhasen vajaatoiminta | |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | | Hyponatremia, hyperinsulinemia, HDL-kolesteroli-pitoisuuden pieneminen, painonlasku, painonnousu ⁷ | | Hyperammoneemia ¹ , lihavuus | |
| Psyykkiset häiriöt | | Sekavuustila, hallusinaatiot, aggressiivisuus ² , agitaatio ² , keskittymisvaikeudet ² , ruokahaluttomuus | | Epänormaali käyttäytymisen ² , psykomotorinen ylivilkkaus ² , oppimisvaikeudet ² , nukahtamisvaikeudet | Psykoosi, ahdistuneisuus, masennus |
| Hermosto | Vapina | Ekstrapyramidaaliset häiriöt, horros ³ , uneliaisuus, kouristukset ³ , muistin heikkeneminen, päänsärky, nystagmus, huimaus ⁴ | Kooma ³ , enkefalopatia ³ , letargia ³ , ohimenevä parkinsonismi, ataksia, parestesia, kouristusten pahentuminen (ks. kohta 4.4) | Ohimenevä dementia, johon liittyy ohimenevä aivoatrofia, diplopia, dysartria, koordinaatiohäiriöt | |
| Kuulo ja tasapainoelin | | Kuurous | | | |
| Verisuonisto | | Verenvuoto (ks. kohdat 4.4 ja 4.6) | Vaskuliitti | | |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | | | Pleuraeffuusio | | |

| | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen |
|---|---|--|--|---|-------------------|
| Ruoansulatuselimistö | Pahoinvointi ⁵ | Oksentelu, ienten häiriöt (lähinnä ienhyperplasia), stomatiitti, ylävatsakipu ⁵ , ripuli ⁵ | Pankreatiitti (joskus kuolemaan johtava ks. kohta 4.4.) | | |
| Maksa ja sappi | | Maksavaurio (ks. kohta 4.4) | | | |
| Iho ja ihonalainen kudος | | Yliherkkyys, alopesia (ohimenevä ja/tai annokseen liittyvä), kynnen ja kynsipedin häiriöt | Angioedeema, ihottuma, hiusten häiriöt (kuten epänormaali rakenne, värin muutokset, epänormaali hiustenkasvu) | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, <i>erythema multiforme</i> , lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeeminen oireyhtymä (DRESS) | |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | | Luun mineraalitiheyden lasku ⁶ , osteopenia ⁶ , osteoporoosi ⁶ ja luunmurtumat ⁶ | Punahukka (ks. kohta 4.4), rabdomyolyyysi (ks. kohta 4.4) | |
| Munuaiset ja virtsatiet | | Virtsanpidätyskyvyttömyys | Munuaisten vajaatoiminta | Enureesi, tubulointerstitiaalinen nefriitti, ohimenevä Fanconin oireyhtymä | |
| Sukupuolielimet ja rinnat | | Dysmenorrea | Amenorrea | Miehen hedelmättömyys, monirakkulaiset munasarjat | |
| Syynynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt | Syynynnäiset epämuodostumat ja kehityshäiriöt (ks. kohdat 4.4 ja 4.6) | | | | |

| | Hyvin yleinen | Yleinen | Melko harvinainen | Harvinainen | Hyvin harvinainen |
|---|---------------|---------|---|--|-------------------|
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | | | Hypotermia, ei-vaikea perifeerinen edeema | | |
| Tutkimukset | | | | Hyytymis-tekijöiden väheneminen, poikkeavat tulokset hyytymiskokeissa (esim. protrombiinajan piteneminen, aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan piteneminen, trombiiniajan piteneminen, INR-arvon suureneminen), biotiinin tai biotinidaasin puutos | |

- 1) 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.
- 2) Näitä hättävää vaikutuksia on todettu pääasiassa lapsilla.
- 3) 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 yhdistelmähoitossa (erityisesti fenobarbitaalin tai topiramaatin kanssa) tai äkillisen natriumvalproaattiannoksen nostamisen jälkeen.
- 4) Huimaus muutama minuutti laskimoon annetun injektion jälkeen. Se häviää itsestään muutaman minuutin kuluessa.
- 5) 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.
- 6) Pitkään natriumvalproaattia käyttäneillä potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden laskua, osteopeniaa, osteoporoosia ja luumurtumia. Mekanismia, jolla natriumvalproaatti vaikuttaa luun aineenvaihduntaan, ei tunneta.
- 7) 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 vuotoaika, 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 verrattavissa turvallisuusprofiiliin aikuisilla, mutta jotkin lääkkeen haittavaikutukset ovat vaikeampia tai niitä on havaittu pääasiassa pediatrisilla potilailla. Imeväisikäisillä ja pienillä lapsilla, varsinkin alle 3-vuotiailla, on erityinen vaikean maksavaurion riski. Pienillä lapsilla on myös erityinen pankreatiitin riski. Nämä riskit pienenevät iän myötä (ks. kohta 4.4). Psykkisiä häiriöitä, kuten aggressiivisuutta, agitaatiota, keskittymisvaikeuksia, epänormaalia käyttäytymistä, psykomotorista ylivilkkautta ja oppimisvaikeuksia, on havaittu pääasiassa pediatrisilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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

Merkit ja oireet

Yliannostustapauksissa keskushermostoperäiset oireet uneliaisuudesta syvään tajuttomuuteen ovat yleisimmin 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

Yleensä tärkein hoito yliannostustapauksissa on imeytymisen esto lääkehiilellä ja sen teho on sitä parempi, mitä nopeammin se annetaan. Potilaalle pitää antaa normaalia supportiivista hoitoa. Lisäksi on huolehdittava riittävästä virtsanerityksestä lääkkeen eliminoitumisen turvaamiseksi. Hemodialyysia, hemoperfuusiota sekä naloksonia on käytetty suurissa yliannostustapauksissa. Mahahuuhtelusta saattaa olla hyötyä tilanteissa, joissa potilas on nauttinut hitaasti imeytyvää valmistetta.

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 epilepsiapotilaiden aivosähkökäyrään (EEG). Sen on todettu esimerkiksi vähentävän yleistyviä poissaolokohtauksia saavien potilaiden piikki-hidasaalto (spike wave) -purkauksia. Natriumvalproaatilla ei ole todettu merkittävää hypnoottista vaikutusta. Sillä ei myöskään ole merkittävää vaikutusta hengitykseen, verenpaineeseen, munuaisten toimintaan tai ruumiinlämpötilaan.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Natriumvalproaatin keskimääräinen hyötyosuus on 90–100 % oraalisen tai laskimonsisäisen annon jälkeen, eikä merkittävästi eroa terveiden vapaaehtoisten ja epilepsialääkkeitä saavien potilaiden välillä. Huippupitoisuus saavutetaan depottabletin jälkeen 5–10 tunnissa. Ruoka hidastaa jonkin verran natriumvalproaatin imeytymistä, mutta sillä ei ole merkitystä hyötyosuuteen jatkuvassa hoidossa. Annetun annoksen ja tehon tai plasman lääkeainepitoisuuden ja tehon välistä yhteyttä ei ole selvitetty perusteellisesti.

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 kyllästävää. Voimakas sitoutuminen proteiineihin voi lisätä kliinisesti merkittävien interaktioiden vaaraa muiden epilepsialääkkeiden, erityisesti fenytoiinin, kanssa (ks. kohta 4.5).

Aivoselkäydinnesteen valproiinihappopitoisuus on lähellä plasmassa tavattavaa vapaata pitoisuutta. Kulkeutuminen istukan läpi (ks. kohta 4.6).

Valproaatti läpäisee veri-istukkaesteen eri eläinlajeilla ja ihmisillä

- valproaatti läpäisee istukan eri eläinlajeilla samalla tavalla kuin ihmisillä
- ihmisillä on useissa julkaisuissa määritetty valproaattipitoisuuksia vastasyntyneiden napanuorasta synnytyksen yhteydessä. Seerumin valproaattipitoisuus napanuorassa, joka vastaa pitoisuutta sikiöllä, oli yhtä suuri tai hieman suurempi kuin äideillä.

Jos Absenor-valmistetta 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.

Biotransformaatio

Natriumvalproaatti metaboloituu pääasiassa maksassa. Suurin osa metaboloituu glukuronisoitumalla (noin 40 %) pääasiassa UGT1A6-, UGT1A9- ja UGT2B7-entsyymien välityksellä. 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 beetaoksideaatioon perustuvan metaboloitumisen jälkeen. Vain vähäisiä määriä natriumvalproaattia erittyy muuttumattomana virtsaan. Natriumvalproaattimolekyyli voidaan dialysoida, mutta vain sen vapaa muoto (noin 10 %) erittyy.

Pediatriiset potilaat

Yli 10-vuotiailla lapsilla ja nuorilla valproaatin puhdistumat ovat samanlaisia kuin aikuisilla ilmoitetut. Alle 10-vuotiailla pediatriisilla potilailla valproaatin systeeminen puhdistuma vaihtelee iän mukaan. Vastasyntyneillä ja enintään 2 kuukauden ikäisillä imeväisillä valproaatin puhdistuma on pienempi kuin aikuisilla, ja se on pienimmillään heti syntymän jälkeen. Tieteellisen kirjallisuuden tarkastelussa valproaatin puoliintumisajassa alle 2 kuukauden ikäisillä imeväisillä havaittiin huomattavaa vaihtelua: 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 fertilitettiin ihmisillä ei voida poissulkea. Eläinkokeissa on havaittu, että valproaatille altistuminen kohdussa johtaa kuulojärjestelmän morfologisiin ja toiminnallisiin muutoksiin rotilla ja hiirillä.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta arvioineissa tutkimuksissa ilmoitettiin kivesten degeneraatiota/atrofiaa tai spermatogeneesin poikkeamia ja kivesten painon pienenemistä aikuisilla rotilla, joille valmistetta oli annettu suun kautta annostuksella 1 250 mg/kg/vrk ja aikuisilla koirilla, joille valmistetta oli annettu annostuksella 150 mg/kg/vrk.

Nuorilla rotilla kivesten painon pienenemistä havaittiin vain annoksilla, jotka olivat suurempia kuin suurin siedetty annos (240 mg/kg/vrk intraperitoneaalisesti tai laskimonsisäisesti annettuna), eikä niihin liittynyt histopatologisia muutoksia. Urosten lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu siedetyillä annoksilla (enintään 90 mg/kg/vrk). Näiden tietojen perusteella nuoria eläimiä ei pidetty alttiimpina kiveksiin liittyville löydöksille kuin aikuisia eläimiä. Kiveksiin liittyvien löydösten merkitystä pediatriisille potilaille ei tiedetä.

Rotilla tehdyssä hedelmällisyyttä arvioineessa tutkimuksessa enintään annoksella 350 mg/kg/vrk annettu valproaatti ei vaikuttanut urosten lisääntymiskykyyn. Miesten hedelmättömyys on kuitenkin tunnistettu haittavaikutukseksi ihmisillä (ks. kohdat 4.6 ja 4.8).

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Valproaatti ei ollut mutageeninen bakteereilla eikä hiiren lymfomakokeessa *in vitro*, eikä se käynnistänyt DNA:n korjausta rotan maksasolujen primaariviljelyissä. *In vivo* teratogeenisilla annoksilla saatiin kuitenkin ristiriitaisia tuloksia antoreitistä riippuen. Ihmisillä yleisin antoreitti on suun kautta. Suun kautta annettu valproaatti ei aiheuttanut kromosomipoikkeavuuksia rotan luuytimessä eikä dominoivia letaaleja vaikutuksia hiirillä. Intraperitoneaalinen valproaatti-injektio lisäsi jyräjöillä DNA-juosteen katkosten ilmaantuvuutta ja kromosomipoikkeavuuksia.

Lisäksi julkaistuissa tutkimuksissa valproaatille altistuneilla epilepsiaa sairastavilla potilailla on ilmoitettu suurempaa sisarkromatidinvaihdosten ilmaantuvuutta verrattuna hoitamattomiin terveisiin tutkittaviin. Kun valproaatilla hoidettujen epilepsiaa sairastavien potilaiden tietoja verrattiin hoitamattomien epilepsiaa sairastavien potilaiden tietoihin, saatiin kuitenkin ristiriitaisia tuloksia. Näiden DNA- ja kromosomilöydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Tavanomaisiin karsinogeenisuustutkimuksiin perustuvissa ei-kliinisissä tiedoissa ei havaittu erityistä

vaaraa ihmisille.

Lisääntymistoksisuus

Valproaattilla oli teratogeenisiä vaikutuksia (useiden elinjärjestelmien epämuodostumia) hiirillä, rotilla ja kaneilla.

Kohdussa altistuneilla hiirien ja rottien ensimmäisen sukupolven jälkeläisillä on raportoitu käytöshäiriöitä. Hiirillä joitakin käyttäytymisen muutoksia on havaittu ensimmäisen sukupolven akuutin kohdunsisäisen teratogeenisille valproaattiannoksille altistumisen jälkeen myös toisessa sukupolvessa ja vähemmän korostuneina kolmannessa sukupolvessa. Taustalla olevaa mekanismia ja näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletitydin:

Kopovidoni

Hypromelloosi

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Poly(vinyylialkoholi)

Titaanidioksidi (E171)

Talkki

Soijalesitiini (E322)

Ksantaanikumi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ruskea lasitölkki, tyyppi III, kuivausainekapseli; alumiini-kierrekorkki; 100 tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

12147, 12148

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23. lokakuuta 1995
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9. toukokuuta 2006

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

18.12.2023

PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Absenor 300 mg depottabletter
Absenor 500 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 300 mg natriumvalproat.
En tablett innehåller 500 mg natriumvalproat.

Hjälpämnen med känd effekt: natrium och sojalecitin (E322).
300 mg tablett innehåller 42 mg natrium och 2,1 mg sojalecitin.
500 mg tablett innehåller 69 mg natrium och 2,9 mg sojalecitin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.

300 mg: Vit eller nästan vit, konvex, filmdragerad tablett utan brytskåra, Ø 12,2–12,8 mm.
500 mg: Vit eller nästan vit, filmdragerad kapseltablett utan brytskåra, storlek 9,9 x 20,8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epilepsi. Generaliserade epilepsianfall, såsom tonisk-kloniska anfall (grand mal), absenser (petit mal), myoklona och atoniska anfall. Läkemedlet används även som andrahandsval vid behandling av fokala anfall.

Behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom, när litium är kontraindicerat eller inte är lämpligt. Fortsatt behandling kan övervägas hos patienter som har svarat på natriumvalproat under en manisk episod.

För småbarn är natriumvalproat förstahandsval endast i undantagsfall. Det ska användas med försiktighet, då fördelar och risker med behandlingen har övervägts, och om möjligt, som enda antiepileptika.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Dygnsdosen ska bestämmas enligt ålder och vikt. Det ska beaktas att patienterna kan ha en mycket individuell känslighet för natriumvalproat.

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 de epileptiska anfällen inte är under tillräcklig kontroll eller om biverkningar misstänks. Det rapporterade effektiva koncentrationsintervallet är vanligtvis 40–100 mg/l (300–700 mikromol/l).

Om patienten inte använder andra antiepileptika, bör dosen helst ökas med 2–3 dagars mellanrum, tills en optimal dosering uppnås.

Vid byte från en annan läkemedelssubstans till Absenor-depottabletter eller då Absenor tilläggs till en tidigare medicinerings, ska Absenor doseringen ökas gradvis till en optimal nivå samtidigt som det andra läkemedlets dosering sänks och sätts ut gradvis. Vid byte från Absenor-enterotabletter till Absenor-depottabletter ska dygnsdosen hållas densamma. Om ett annat antiepileptiskt läkemedel behövs ska det gradvis läggas till behandlingen.

Epilepsi

Inledningsdosen är vanligtvis 10–15 mg/kg/dygn, motsvarande 2–5 tabletter hos de flesta patienter (60–100 kg). Dygnsdosen titreras upp till en optimal nivå och fördelas på 1–2 doser. Patientens tillstånd ska följas noggrant om dygnsdosen överstiger 50 mg/kg.

Av de orala beredningsformerna är orallösning avsett för barn under 11 år.

Behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom

Vuxna

Den behandlande läkaren ska fastställa och justera dygnsdoseringen individuellt. Den rekommenderade inledningsdosen är 750 mg per dygn. Dessutom har en inledningsdos på 20 mg natriumvalproat/kg i kliniska studier visat på en acceptabel säkerhetsprofil. Depotpreparat kan administreras en eller två gånger per dygn.

Dosen ska höjas så snabbt som möjligt för att uppnå den lägsta terapeutiska dosen, som ger önskad klinisk effekt. Dygnsdosen ska anpassas individuellt till patienten enligt det kliniska svaret så att den lägsta effektiva dosen uppnås.

Den genomsnittliga dygnsdosen varierar i allmänhet mellan 1 000–2 000 mg natriumvalproat. Patienter som dagligen får högre doser än 45 mg/kg/dygn, ska följas noggrant.

Fortsatt behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom ska anpassas individuellt och den lägsta effektiva dosen ska användas.

Pediatrik population

Effekten av Absenor vid behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom har inte utvärderats hos patienter under 18 år. När det gäller säkerhetsinformation hos barn, se avsnitt 4.8.

Flickor och kvinnor som kan bli gravida

Behandling med valproat måste inledas och övervakas av specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi eller bipolär sjukdom. 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) och nyttan och risken bör noggrant omprövas vid regelbundna utvärderingar av behandlingen.

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).

Patienter med njurinsufficiens

Det kan vara nödvändigt att minska dosen för patienter med njurinsufficiens eller att öka dosen hos patienter med hemodialys. Natriumvalproat är dialyserbar (se avsnitt 4.9). Dosen bör justeras i enlighet med klinisk övervakning av patienten (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Peroralt. Absenor-depottabletter ska sväljas hela.

4.3 Kontraindikationer

Absenor är kontraindicerat vid följande tillfällen:

- överkänslighet mot den aktiva substansen, jordnötter, soja eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- akut eller kronisk hepatit
- patient med tidigare svår hepatit eller i släkten förekommande svår hepatit
- bukspottskörtelsjukdomar
- 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).

Behandling av epilepsi

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

Behandling av bipolär sjukdom

- under graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls (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).

Absenor är kontraindicerat vid följande tillfällen:

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 4.3 och 4.6).

Behandling av bipolär sjukdom

- under graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.6)
- fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls (se avsnitt 4.3

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 eller bipolär sjukdom 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.

Östrogeninnehållande preparat

Samtidig användning av östrogeninnehållande preparat, inklusive hormonella preventivmedel som innehåller östrogen, kan eventuellt leda till en försvagad effekt av valproat (se avsnitt 4.5).

Förskrivare ska följa det kliniska svaret (krampanfall eller humör) då användningen av preparat som innehåller östrogen inleds eller avslutas. Däremot försvagar inte valproat effekten hos hormonella 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 riskbeträffelseblanketten 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.

Om en kvinna som använder läkemedlet för behandling av bipolär sjukdom planerar graviditet, ska en specialistläkare som är insatt i behandling av bipolär sjukdom konsulteras och valproatbehandlingen ska avbrytas och vid behov ersättas av en alternativ behandling innan fertilisering och användande av preventivmedel avbryts.

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 specialistläkares mottagning 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 ska rådgas 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 riskbeträffelsesblankett 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 särskilt allvarlig risk för 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 tidigare nämnda patientgrupperna ska

natriumvalproat användas med särskild försiktighet. Efter tre års ålder minskar risken signifikant och avtar därefter 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 illamående, svaghet, sömnighet, aptitlöshet, letargi, kräkningar, buksmärta och försvagad effekt av natriumvalproatbehandlingen. Symtomen är vanligtvis plötsliga. Medicineringen ska i dessa fall avbrytas.

Hos epilepsipatienter kan återkommande anfall vara ett symtom på leverskada.

Patienter (eller barnpatienternas föräldrar) ska rådgas 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 på 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 utvärdering av sjukdomstillståndet göras hos patienter då akut buksmärta uppkommer. Om det är frågan om pankreatit ska natriumvalproatmedicineringen avslutas.

I mycket sällsynta fall har det rapporterats om svår pankreatit, som kan vara dödlig. Särskilt små barn hör till riskgruppen och risken avtar med stigande ålder. Besvärliga anfall, neurologiska avvikelser eller annan samtidig antikonvulsiv medicinering 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 självskadetankar och -beteende. En metaanalys av randomiserade, placebokontrollerade studier med antiepileptika visade även på en något ökad risk för självskadetankar och -beteende. Mekanismen bakom denna ökade risk är okänd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för natriumvalproat. Därför ska patienten övervakas med avseende på självskadetankar och -beteende och lämplig behandling ska övervägas. Patienterna (och deras vårdnadshavare) ska rådgas att kontakta läkare om självskadetankar 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 valproat-inducerade 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, istället 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 rådgas att kontakta läkaren omedelbart (se avsnitt 4.8).

Andra försiktighetsåtgärder

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

Intag av alkohol rekommenderas inte under behandling med natriumvalproat.

Natriumvalproat ska användas med försiktighet hos patienter med njursvikt. 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.

Eftersom natriumvalproat utsöndras via njurarna i urinen, delvis som ketonkroppar, kan ett falskt positivt svar fås hos diabetespatienter eftersom bestämningen av ketonkroppar i urinen kan störas.

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

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, finns det skäl att ompröva behovet av medicineringen från fall till fall.

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 antiepileptika från medicinering 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 var 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 vid analys av virusprovets övervakningsresultat hos en HIV-positiv patient som behandlas med natriumvalproat.

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

Karbapenemer

Samtidig användning av natriumvalproat och karbapenemer rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Pediatrik population

För barn under 3 år rekommenderas Absenor som monoterapi, men hos dessa patienter ska fördelarna med Absenor vägas mot risken för leverskada eller pankreatit, innan behandlingen inleds.

Hjälpämnen

Absenor 300 mg depottabletter innehåller 42 mg natrium per tablett, motsvarande 2,1 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Absenor 500 mg depottabletter innehåller 69 mg natrium per tablett, motsvarande 3,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

En daglig dos på över 3 000 mg av detta läkemedel motsvarar minst 20 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna) och räknas som ”högt” natriumintag. Detta ska beaktas hos patienter som ordinerats natriumfattig kost.

Preparatet innehåller sojalecitin (E322). Patienter med jordnöts- eller sojaallergi, ska inte använda detta läkemedel.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande läkemedel kan påverkas av natriumvalproat

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

Primidon

Natriumvalproat höjer primidonkoncentrationen i plasma och förvärrar primidons biverkningar (såsom sedation); dessa symtom försvinner vid långtidsbehandling. Klinisk uppföljning rekommenderas särskilt i början av kombinationsbehandlingen och dosen ska vid behov justeras.

Fenytoin

Natriumvalproat reducerar den totala koncentrationen av fenytoin i plasma. Däremot höjer natriumvalproat mängden fritt fenytoin och kan därmed förorsaka 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 höjer koncentrationen av etosuximid i plasma. Uppföljning av koncentrationen av etosuximid i plasma rekommenderas under kombinationsbehandlingen

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 reducerar metabolismen av lamotrigin och förlänger dess halveringstid nästan tvåfaldigt. Denna interaktion kan öka toxiciteten hos lamotrigin, särskilt allvarliga utslag. Därför rekommenderas klinisk uppföljning och lamotrigindosen ska sänkas eller så ska lamotriginbehandlingen avslutas vid behov.

Zidovudin

Natriumvalproat kan höja koncentrationen av zidovudin i plasma, vilket kan leda till ökad toxicitet av zidovudin.

Felbamat

Valproinsyra kan sänka genomsnittligt clearance för felbamat med upp till 16 %.

Olanzapin

Valproinsyra kan sänka koncentrationen av olanzapin i plasma.

Rufinamid

Valproinsyra kan höja koncentrationen av rufinamid i plasma. Denna höjning är beroende av koncentrationen av valproinsyra. Särskilt vid behandling av barn ska försiktighet iakttas eftersom effekten är större i barnpopulationen.

Propofol

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

Nimodipin

Hos patienter som samtidigt behandlas med natriumvalproat och nimodipin kan exponering för nimodipin öka med 50 %. Därför ska nimodipindosen minskas p.g.a. risk för hypotension.

Natriumvalproat kan påverkas av följande läkemedel

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

Felbamat kombinerat med natriumvalproat sänker däremot clearance av valproinsyra med 22–50 % och höjer därmed också koncentrationen av valproinsyra i plasma. Doseringen av natriumvalproat ska följas.

Koncentrationen av valproinsyrans metaboliter 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*.

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

Klonazepam

Samtidig användning av natriumvalproat och klonazepam har ibland rapporterats orsaka absenser.

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 minskningen av koncentrationen är användningen av karbapenemer svår att genomföra hos patienter som behandlas med valproat och ska därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Rifampicin

Rifampicin kan sänka 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 sänker proteashämmare, såsom lopinavir och ritonavir, koncentrationen av valproat i plasma.

Kolestyramin

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

Östrogeninnehållande preparat, inklusive hormonella preventivmedel som innehåller östrogen

Östrogener är inducerare av UPD-glukuronyltransferas (UGT)-isoenzymer som är involverade i valproatglukuronidering och kan öka clearance av valproat. Detta kan leda till minskad koncentration av valproat i serum och eventuellt försvagad effekt av valproat (se avsnitt 4.4). Uppföljning av valproatkoncentrationen i serum ska övervägas.

Valproat har däremot ingen enzyminducerande effekt och minskar därför inte effekten av östrogen- eller progesteronföreningar hos kvinnor som använder hormonella preventivmedel.

Metamizol

Samtidig administrering av natriumvalproat och metamizol, som är en inducerare av metaboliserande enzymer, däribland CYP2B6 och CYP3A4, kan leda till sänkta plasmakoncentrationer av natriumvalproat och potentiell minskning av den kliniska effekten. Därför bör försiktighet iaktas när metamizol och natriumvalproat administreras samtidigt. Kliniskt svar och/eller läkemedelsnivåer ska övervakas där så är lämpligt.

Andra interaktioner

Topiramamat

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

Quetiapin

Samtidig dosering av natriumvalproat och quetiapin kan öka risken för neutropeni/leukopeni.

Orala preventivmedel

Natriumvalproat försvagar inte effekten av orala preventivmedel.

Alkohol

Natriumvalproat har beskrivits potentiella effekter hos CNS-depressiva substanser.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Behandling av epilepsi

- Valproat är kontraindicerat under graviditet, förutom i de fall det inte finns någon lämplig alternativ behandling.
- Valproat är kontraindicerat för användning hos fertila kvinnor om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Behandling av bipolär sjukdom

- Valproat är kontraindicerat under graviditet.
- Valproat är kontraindicerat för användning hos fertila kvinnor om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Teratogenicitet och effekter på utvecklingen

Valproat har visats passera blod-placentabarriären hos både olika djurarter och hos människor (se avsnitt 5.2).

Risker vid exponering för valproat under graviditeten

Behandling med valproat, både i monoterapi och i kombinationsbehandling tillsammans med andra antiepileptika, förknippas ofta med onormala graviditetsutfall. Tillgängliga data visar på en ökad risk för allvarliga medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar vid både monoterapi och kombinationsbehandling med valproat jämfört med population som inte exponerats för valproat.

I djur har teratogena effekter påvisats hos möss, råttor och kaniner (se avsnitt 5.3).

Medfödda missbildningar

En metaanalys (inklusive register- och kohortstudier) visade att ca 11 % av barn till mödrar med epilepsi, som exponerats för valproat som monoterapi under graviditeten, hade allvarliga medfödda missbildningar. Detta är större än risken för allvarliga missbildningar i den allmänna befolkningen (ca 2–3 %). Risken för allvarliga medfödda missbildningar hos barn efter exponering i livmodern för kombinationsbehandling med valproat är högre än risken efter exponering för kombinationsbehandling med antiepileptika utan valproat. Denna risk är dosberoende vid monoterapi med valproat och tillgängliga data tyder på att den är dosberoende vid kombinationsbehandling med valproat. Tröskelvärdet, under vilket det inte föreligger någon risk, kan dock inte fastställas.

Tillgängliga data visar en ökad incidens av mindre och allvarligare missbildningar. De vanligaste missbildningar är neuralrördefekter, 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.

Exponering för valproat i livmodern kan också resultera i hörselnedsättning eller dövhet på grund av missbildningar i öra och/eller näsa (sekundär effekt) och/eller p.g.a. direkt toxicitet på hörseln. Fall beskriver både ensidig och bilateral dövhet eller hörselnedsättning. Utfallet för alla fall har inte rapporterats, men i de fall med rapporterat utfall, har majoriteten varit irreversibla.

Exponering för valproat i livmodern kan leda till ögonmissbildningar (inklusive kolobom, mikroftalmi) som har rapporterats i samband med andra medfödda missbildningar. Dessa ögonmissbildningar kan påverka synen.

Neurologiska utvecklingsstörningar

Data har visat att exponering för valproat i livmodern kan ha negativa effekter på mental och fysisk utveckling hos de exponerade barnen. Riskerna för neurologiska utvecklingsstörningar (inklusive autism) tycks vara dosberoende när valproat används vid monoterapi men ett tröskelvärde, under vilket det inte föreligger någon risk, kan inte fastställas med tillgängliga data. När valproat administreras i

kombinationsbehandling med andra antiepileptiska läkemedel under graviditeten är risken för neurologiska utvecklingsstörningar hos barnen också signifikant förhöjd jämfört med barn i den allmänna befolkningen eller födda av obehandlade epileptiska mödrar. Det är osäkert exakt när under graviditeten denna risk föreligger och det kan inte uteslutas att risken föreligger under hela graviditeten.

När valproat administreras i monoterapi visar studier av barn i förskoleåldern, som exponerats för valproat i livmodern, att upp till 30–40 % är försenade i sin tidiga utveckling såsom att tala och gå senare, ha lägre intellektuell förmåga, språksvårigheter (tala och förstå) och minnesproblem.

Intelligenskvoten (IQ) 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 IQ.

Det finns begränsade data avseende långtidseffekter.

Tillgängliga data från en populationsbaserad studie 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.

Tillgängliga data från en annan populationsbaserad studie visar att barn som exponerats för valproat i livmodern har en ökad risk (cirka 1,5 gånger högre) för att utveckla uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet (ADHD) jämfört med den oexponerade studiepopulationen.

Om en kvinna planerar en graviditet

Om en kvinna som använder läkemedlet för epilepsi planerar en graviditet, måste en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi ompröva behandlingen med valproat och överväga en alternativ behandling. Alla ansträngningar ska göras för att byta till lämplig alternativ behandling före fertilisering och innan användning 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.

Om en kvinna som använder läkemedlet för behandling av bipolär sjukdom planerar graviditet, ska en specialistläkare som är insatt i behandling av bipolär sjukdom konsulteras och valproatbehandlingen ska avbrytas och vid behov ersättas av en alternativ behandling innan fertilisering och innan användning av preventivmedel avbryts.

Gravida kvinnor

Användningen av valproat är kontraindicerat vid behandling av bipolär sjukdom under graviditet. Användningen 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 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. Användningen 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 specialistläkares mottagning 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.

Fertila kvinnor

Östrogeninnehållande preparat

Östrogener, inklusive hormonella preventivmedel som innehåller östrogen, kan öka clearance av valproat, vilket kan resultera i minskad valproatkoncentration i serum och potentiellt minskad effekt av valproat (se avsnitt 4.4 och 4.5).

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 enzyminduktörer. 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 hypotyreoos har rapporterats hos nyfödda, vars mödrar har använt valproat under graviditeten.
- Utsättningssyndrom (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 modersmjölken. Koncentrationen i modersmjölken 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 amningen avbryts eller om behandling med Absenor avbryts/avstås, med hänsyn till amningens fördel för barnet och behandlingens fördel för modern.

Fertilitet

Amenorré, polycystiska ovarier och förhöjda testosteronnivåer har rapporterats hos kvinnor som använt valproat (se avsnitt 4.8). Administrering av valproat kan också försämra fertiliteten hos män (se avsnitt 4.8). Fertilitetseffekter är i vissa fall reversibla minst 3 månader efter avslutad behandling. Begränsat antal fallrapporter tyder på att en kraftig dosreduktion kan förbättra fertiliteten. I vissa andra fall var emellertid reversibiliteten hos manlig infertilitet okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Läkemedlet kan störa prestationsförmågan i trafiken och arbeten som kräver noggrannhet (risk för sömnhet, särskilt i kombinationsbehandling eller i kombination med bensodiazepiner, se avsnitt 4.5). Då medicineringen inleds bör patienten avstå från att framföra motorfordon och använda farliga maskiner, tills läkemedlets effekter har klarnat.

4.8 Biverkningar

Gastrointestinala symtom är de vanligaste biverkningarna för natriumvalproat hos vuxna och förekommer i början av behandlingen. De är vanligtvis milda eller medelsvåra, övergående och kräver sällan att behandlingen avbryts. De kan undvikas då läkemedlet tas tillsammans med mat.

Biverkningarna har klassificerats enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$).

| | 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 | Benmärgsuppression, inklusive erythroblastopeni, agranulocytos, makrocytisk anemi, makrocytos | Eosinofili, minskad koncentration av fibrinogen |
| Endokrina systemet | | | Abnorm 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 HDL-kolesterol, viktnedgång, viktuppgång ⁷ | | Hyperammonemi ¹ , fetma | |

| | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta |
|---|-------------------------|---|---|---|----------------------------|
| Psykiska störningar | | Förvirrings-tillstånd, hallucinationer, aggressivitet ² , agitation ² , koncentrations svårigheter ² , aptitlöshet | | Onormalt beteende ² , psykomotorisk hyperaktivitet ² , inlärnings-svårigheter ² , insomnings-svårigheter | Psykos, ångest, depression |
| Centrala och perifera nervsystemet | Tremor | Extra-pyramidala störningar, stupor ³ , sömnhet, kramper ³ , försämrat minne, huvudvärk, nystagmus, yrsel ⁴ | Koma ³ , encefalopati ³ , letargi ³ , övergående parkinsonism, ataxi, parestesi, förvärrade kramper (se avsnitt 4.4) | Reversibel demens associerad med reversibel hjärnatrofi, diplopi, dysartri, koordinationsstörningar | |
| Öron och balansorgan | | Dövhet | | | |
| Blodkärl | | Blödningar (se avsnitt 4.4 och 4.6) | Vaskulit | | |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | | Pleura-utgjutning | | |
| Magtarmkanalen | Illamående ⁵ | Kräkningar, tandkötsstörningar (främst gingival hyperplasi), stomatit, smärta i övre buken ⁵ , diarré ⁵ | Pankreatit (ibland med dödligt utfall, se avsnitt 4.4) | | |
| Lever och gallvägar | | Lever-skada (se avsnitt 4.4) | | | |

| | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta |
|---|--|--|--|--|------------------|
| Hud och subkutan vävnad | | Överkänslighet, alopeci (övergående och/eller dosberoende), problem med naglar och nagelbädd | Angioödem, utslag, hårstörningar (såsom onormal struktur, färgförändringar, onormal hårtillväxt) | Toxisk epidermal nekrolys, Stevens–Johnsons syndrom, <i>erythema multiforme</i> , läkemedelsinducerat utslag med eosinofili och systemiskt syndrom (DRESS) | |
| Muskulo-skeletala systemet och bindväv | | | Sänkt benmineraltäthet ⁶ , osteopeni ⁶ , osteoporos ⁶ och benfrakturer ⁶ | Systemisk <i>lupus erythematosus</i> (se avsnitt 4.4), rabdomyolys (se avsnitt 4.4) | |
| Njurar och urinvägar | | Urininkontinens | Njursvikt | Enures, tubulär interstitiell nefrit, reversibelt Fancoins syndrom | |
| Reproduktionsorgan och bröstkörtel | | Dysmenorré | Amenorré | Manlig infertilitet, polycystiska ovarier | |
| Medfödda och/eller genetiska störningar | Medfödda missbildningar och utvecklingsstörningar (se avsnitt 4.4 och 4.6) | | | | |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället | | | Hypotermi, icke-svårt perifert ödem | | |

| | Mycket vanliga | Vanliga | Mindre vanliga | Sällsynta | Mycket sällsynta |
|----------------|----------------|---------|----------------|---|------------------|
| 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 | |

- 1) 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.
- 2) Dessa biverkningar har i huvudsak konstaterats hos barn.
- 3) 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.
- 4) Yrsel några minuter efter intravenös injektion, vilket försvinner av sig själv inom några minuter.
- 5) Illamående, smärta i övre buken och diarré uppkommer hos vissa patienter, vanligtvis 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.
- 6) Hos patienter med långvarig användning av natriumvalproat har sänkt mineraltäthet i benen, osteopeni, osteoporos och benfrakturer rapporterats. Mekanismen genom vilken natriumvalproat påverkar benmetabolismen är okänd.
- 7) Eftersom viktökning är en riskfaktor för polycystiskt ovariesyndrom ska det övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Rapporterade biverkningar efter marknadsintroduktion

Blodet och lymfsystemet

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

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för valproat i den pediatrika populationen är jämförbar med den för vuxna, men vissa biverkningar är allvarigare eller observeras främst i den pediatrika populationen. Det finns en särskild risk för allvarlig leverskada hos spädbarn och små barn, särskilt hos barn under 3 år. Små barn har också särskild risk för pankreatit. Dessa risker minskar med ökande ålder (se avsnitt 4.4). Psykiska störningar, såsom aggressivitet, agitation, uppmärksamhetsstörning, beteendevikelser,

psykomotorisk hyperaktivitet och inlärningssvårigheter, 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

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Tecken och symtom

De vanligaste beskrivna effekterna vid fall av överdosering är symtom som påverkar det centrala nervsystemet och 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 överdosering har metabol acidosis rapporterats. Höga överdosering kan vara dödliga, men det är inte vanligt.

Natrium som natriumvalproat innehåller kan leda till hypernatremi vid överdoseringfall.

Behandling

Vanligtvis är den viktigaste behandlingen vid överdoseringfall medicinskt kol som förhindrar absorptionen och dess effekt är bättre ju snabbare det ges. Patienten ska ges normal stödjande behandling. Därtill ska tillräcklig urinutsöndring ske för att säkerställa att läkemedlet elimineras. Hemodialys, hemoperfusion och naloxon har använts vid höga överdoseringfall. Ventrikelsköljning kan vara till nytta i fall då patienten intagit ett preparat med fördröjd absorption.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, fettsyra derivat. ATC-kod: N03AG01.

Natriumvalproat har konstaterats ha en antiepileptisk effekt i försöksdjurmodeller. Det har också konstaterats vara effektivt vid behandling av epilepsi hos människor. Verkningsmekanismen för natriumvalproat är okänd. Flera hypoteser har presenterats om dess verkningsmekanism. Effekten anses åtminstone delvis bero på förhöjda koncentrationer av den inhibitoriska neurotransmittorämnet gammaaminosmörtsyra (GABA) i hjärnan.

Natriumvalproat har konstaterats påverka elektroencefalogrammet (EEG) hos epilepsipatienter. Det har till exempel visats minska spik och långsam våg komplexet (spike wave) hos patienter med generaliserade absenser. Natriumvalproat har inte konstaterats ha en signifikant hypnotisk effekt och har inte heller någon betydande effekt på andningen, blodtrycket, njurfunktionen eller kroppstemperaturen.

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. Efter depottablett uppnås maximal koncentration inom 5–10 timmar. Mat fördröjer något absorptionen av natriumvalproat men det har ingen påverkan på biotillgängligheten vid kontinuerlig behandling. Förhållandet mellan administrerad dos och effekt eller läkemedelskoncentration i plasma och effekt har inte utretts grundligt.

Distribution

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

Koncentrationen av valproinsyra i cerebrospinalvätskan är nära den fria koncentrationen i plasma. Passage genom placentan (se avsnitt 4.6).

Valproat passerar blod-placentabarriären hos olika djurarter och hos människan

- valproat passerar placentan hos olika djurarter på samma sätt som hos människan
- hos människor har det i flera publikationer kunnat fastställas valproatkoncentrationer i navelsträngen hos nyfödda, i samband med förlossningen. Serumkoncentrationen av valproat i navelsträngen motsvarande koncentrationen hos fostret, var lika hög eller något högre än hos modern.

Om Absenor administreras till ammande mödrar, utsöndras det till modersmjölken i mycket små koncentrationer (1–10 % av den totala koncentrationen i serum).

Natriumvalproat utsöndras i små mängder till 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.

Steady state-koncentrationen i plasma uppnås snabbt (3–4 dagar) efter oral administrering.

Metabolism

Natriumvalproat metaboliseras huvudsakligen i levern. Den största delen metaboliseras genom glukuronidering (ca 40 %) i huvudsak via UGT1A6-, UGT1A9- och UGT2B7-enzymerna. 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 försnabba metabolismen av natriumvalproat genom att stimulera funktionen av mikrosomala enzym i levern.

Eliminering

Natriumvalproat utsöndras huvudsakligen via urinen efter metabolism genom glukuronidkonjugation och betaoxidation. Endast små mängder av natriumvalproat utsöndras i urinen oförändrat. Natriumvalproatmolekylen kan dialyseras, men endast den fria formen (ca 10 %) utsöndras.

Pediatrik population

Valproatclearance hos barn och ungdomar över 10 års ålder är lik det som har rapporterats hos vuxna. Hos pediatrika patienter under 10 år varierar systemisk clearance för valproat med åldern. Hos nyfödda och spädbarn upp till 2 månaders ålder är valproatclearance lägre än hos vuxna och är lägst direkt efter födseln. En genomgång av litteraturdata visade att halveringstiden för valproat hos spädbarn under två månaders ålder hade en betydande variabilitet, med intervall på 1 till 67 timmar. Hos barn i åldrarna 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 sänkt spermatogenes och testikelatrofi. Effekt av natriumvalproat på utvecklingen av testiklar och bildningen av spermier samt fertilitet hos människa kan inte uteslutas. I djurförsök har det observerats att exponering för valproat i livmodern leder till morfologiska och funktionella förändringar i hörselsystemet hos råttor och möss.

I toxicitetsstudier med upprepade doser rapporterades testikeldegeneration/atrofi eller spermatogenesavvikelser och en minskning av testiklarnas vikt hos vuxna råttor och hundar efter oral administrering i doser på 1 250 mg/kg/dag respektive 150 mg/kg/dag.

Hos unga råttor observerades en minskning av testiklarnas vikt endast vid doser som översteg den högsta tolererade dosen (från 240 mg/kg/dag intraperitonealt eller intravenöst) och utan några associerade histopatologiska förändringar. Inga effekter på de manliga reproduktionsorganen noterades vid tolererade doser (upp till 90 mg/kg/dag). Baserat på dessa data ansågs unga djur inte vara mer mottagliga för testikelfynd än vuxna. Testikelresultatens relevans för pediatrik population är okänd.

I en fertilitetsstudie hos råttor förändrade valproat i doser upp till 350 mg/kg/dag inte den manliga reproduktionsförmågan. Manlig infertilitet har dock identifierats som en oönskad effekt hos människor (se avsnitt 4.6 och 4.8).

Karcinogenicitet, mutagenicitet

Valproat var varken mutagent i bakterier eller i muslymfomanalys *in vitro* och inducerade inte DNA-reparation i primära hepatocytkulturer från råttor. *In vivo* erhöles däremot motstridiga resultat vid teratogena doser beroende på administreringsväg. Hos människor är den vanligaste administreringsvägen peroral. Efter oral administrering orsakade valproat inte kromosomavvikelser i benmärgen hos råttor och inte dominanta letala effekter hos möss. Intraperitoneal injektion av valproat ökade incidensen av DNA-strängbrott och kromosomavvikelser hos gnagare.

Dessutom har ökad incidens av syster-kromatidutbyten rapporterats i publicerade studier hos epileptiska patienter som exponerats för valproat jämfört med obehandlade friska försökspersoner. Dock erhöles motstridiga resultat vid jämförelse av data hos epileptiska patienter som behandlas med valproat jämfört med obehandlade epileptiska patienter. Den kliniska relevansen av dessa DNA- och kromosomfynd är okänd.

Icke-kliniska data från konventionella karcinogenicitetsstudier visade inte några särskilda risker för människa.

Reproduktionstoxicitet

Valproat hade teratogena effekter (missbildningar av flera organsystem) hos möss, råttor och kaniner.

Beteendestörningar har rapporterats i första generationens avkomma av möss och råttor efter exponering i livmodern. Vissa beteendeförändringar har också observerats i den andra generationen och mindre uttalat i den tredje generationen av möss efter en akut exponering i livmodern för

teratogena valproatdoser i den första generationen. Den bakomliggande mekanismen och den kliniska relevansen för dessa fynd är okänd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Kopovidon

Hypromellos

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Talk

Sojalecitin (E322)

Xantangummi

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C. Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Brun glasburk, typ III, torkmedelskapsel; aluminium-skruvkork; 100 tabletter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation

Orionvägen 1

FI-02200 Esbo

Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

12147, 12148

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 23 oktober 1995

Datum för den senaste förnyelsen: 9 maj 2006

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

18.12.2023