

VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Deprakine® 300 mg depottabletti

Deprakine® 500 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

300 mg depottabletti:

Natriumvalproaatti 200 mg, valproiinihappo 87 mg vastaten natriumvalproaattia 100 mg

500 mg depottabletti:

Natriumvalproaatti 333 mg, valproiinihappo 145 mg vastaten natriumvalproaattia 167 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

300 mg: Melkein valkoinen, soikea, kalvopäällysteinen depottabletti, 300 mg
14,2 mm x 6,2 mm x 6,0 mm.

500 mg: Melkein valkoinen, soikea, kalvopäällysteinen depottabletti, 500 mg
17,1 mm x 7,2 mm x 7,2 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epilepsia. Yleistyneet epilepsia-kohtaukset, kuten toonis-klooniset kohtaukset (grand mal), absence-kohtaukset (petit mal), myokloniset ja atoniset kohtaukset. Toissijaisena lääkkeenä myös osittaisten (partiaalisten, fokaalisten) kohtausten hoitoon.

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

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 natriumvalproaatille on otettava huomioon.

Vuorokausiannoksen, seerumin lääkeainepitoisuuden ja hoitotehon välistä yhteyttä ei ole selvitetty perusteellisesti, ja optimaalinen annostus on määritettävä pääasiassa kliinisen vasteen mukaan. Plasman natriumvalproaattipitoisuuden määrittämistä voidaan harkita kliinisen seurannan lisäksi, jos epileptisiä kohtauksia ei saada riittävän tehokkaasti hallintaan tai jos epäillään haittavaikutuksia. Raportoitu tehokas pitoisuusalue on yleensä 40–100 mg/l (300–700 µmol/l).

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

Siirryttäessä toisesta lääkeaineesta Deprakine-depottabletteihin tai kun Deprakine lisätään aikaisempaan lääkitykseen, Deprakine-valmisteiden annostus nostetaan asteittain optimaaliselle tasolle samalla, kun toisen lääkkeen annostusta pienennetään ja se lopetetaan vähitellen. Kun Deprakine-enterotableteista siirrytään Deprakine-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.

Lapset ja nuoret

Deprakine-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.

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

Miehet

Suosittelaaan, että valproaatti-hoidon aloittaa ja hoitoa valvoo erikoislääkäri, jolla on kokemusta epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidosta (ks. kohdat 4.4 ja 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. Valproaatti poistuu dialyysissä (ks. kohta 4.9). Annostusta on muutettava potilaan kliinisen tilan seurannan perusteella (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta. Deprakine-depottabletit on nieltävä kokonaisina.

Pitkävaikutteisissa lääkemuodoissa on inerttejä apuaineita, joita tarvitaan lääkeainetta hitaasti vapauttavaan matriisirakenteeseen. Ne eivät imeydy maha-suolikanavassa, vaan poistuvat elimistöä ulosteen mukana sen jälkeen, kun vaikuttava aine on vapautunut rakenteesta.

4.3 Vasta-aiheet

Deprakine on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Akuutti tai krooninen hepatiitti
- Potilaalla tai suvussa aiemmin ilmennyt vaikea hepatiitti
- Haimasairaudet
- Maksaporfyria
- Potilaalla tiedetään olevan ureakierron häiriöitä (ks. kohta 4.4)
- Potilaalla on korjaamaton systeeminen primaarinen karnitiinin puutos (ks. kohta 4.4 *Potilaat, joilla on suurentunut hypokarnitinemian riski*)
- Valproaatti on vasta-aiheinen potilailla, joilla tiedetään olevan mitokondriaalista polymeeraasi gamma (POLG) -entsyymiä koodaavan tuman geenin mutaatioiden aiheuttama mitokondriotauti (esimerkiksi Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä), ja alle kaksivuotiailla lapsilla, joilla epäillään olevan POLG-mutaatioon liittyvä sairaus (ks. kohta 4.4).
- Epilepsian hoito
 - o raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
 - o naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito
 - o raskauden aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
 - o naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskauden ehkäisyohjelma

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

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

Raskaustesti

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

Raskauden ehkäisy

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

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

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

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 raskaualtistuksen 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 valproaattihoidoa ei saa keskeyttää ja että on välittömästi otettava yhteyttä erikoislääkäriin, jos suunnittelee tai epäilee raskautta.

Koulutusmateriaali

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

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

Käyttö miespotilailla

Retrospektiivinen havainnoiva tutkimus viittaa siihen, että hedelmöitystä edeltäneiden kolmen kuukauden aikana valproaattia saaneiden miesten lapsilla on suurentunut hermostollisten kehityshäiriöiden riski verrattuna lamotrigiinia tai levetirasetamia saaneiden miesten lapsiin (ks. kohta 4.6).

Lääkkeen määrääjän on varmuuden vuoksi kerrottava miespotilaalle tästä mahdollisesta riskistä (ks. kohta 4.6). Potilaan kanssa on myös keskusteltava siitä, että hänen ja hänen mahdollisen naispuolisen kumppaninsa on otettava huomioon tehokkaan ehkäisyn tarve valproaattihoidon aikana sekä vähintään kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. Miespotilaiden ei pidä luovuttaa siittiöitä hoidon aikana eikä vähintään kolmeen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen.

Lääkkeen määrääjän on säännöllisesti arvioitava miespotilaan valproaattihoidoa, jotta voidaan määrittää, onko valproaatti edelleen potilaalle sopivin hoito. Jos miespotilas suunnittelee lapsen hankkimista, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja ja keskusteltava niistä miespotilaan kanssa. Jokaisen potilaan tilanne on arvioitava yksilöllisesti. Tarvittaessa on hyvä konsultoida erikoislääkäriä, jolla on kokemusta <epilepsian> <kaksisuuntaisen mielialahäiriön> <tai> <migreenin> hoidosta.

Terveydenhuollon ammattilaisille ja miespotilaille on saatavilla koulutusmateriaalia. Valproaattia käyttäville miespotilaille on annettava potilasopas.

Maksavauriot

Natriumvalproaatin on kuvattu aiheuttavan vaikeita, jopa kuolemaan johtaneita maksavaurioita. Erityinen vakavien maksavaurioiden riski on potilailla, joilla on aiemmin ollut maksasairaus, ja alle 3-vuotiailla, usealla epilepsialääkkeellä hoidettavilla lapsilla, joilla on geneettinen metabolinen häiriö ja joilla vaikeaan epilepsiaan liittyy aivovaurio ja henkinen jälkeenjääneisyys. Tällaisia metabolinisiä häiriöitä ovat mitokondriotaudit, kuten karnitiinipuutos, ureakierron häiriöt ja POLG-mutaatiot (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). 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. Maksan seuranta on tarpeen mukaan aloitettava uudelleen, jos samanaikaisesti käytettäviin, maksaan vaikuttaviin lääkevalmisteisiin tehdään muutoksia (annoksen suurentaminen tai uusien lääkkeiden aloittaminen) (ks. myös kohta 4.5; salisylaatteihin, muihin epilepsialääkkeisiin ja kannabidioliin liittyvä maksavaurion riski). Kuten muidenkin epilepsialääkkeiden kohdalla, vähäistä, ohimenevää yksittäisten maksaentsyymien nousua voidaan todeta, erityisesti hoidon alussa. Riskipotilaille suositellaan laajempia biologisia tutkimuksia. Tärkeimpiä tavanomaisia tutkimuksia ovat tutkimukset proteiinisynteesistä, erityisesti protrombiinin määrästä. Jos vahvistuu, että potilaan protrombiinin määrä on poikkeuksellisen alhainen, erityisesti jos siihen liittyy muita biologisia poikkeavuuksia (fibrinogeenin ja hyytymistekijöiden merkittävä lasku, kohonneet bilirubiini- ja transaminaasipitoisuudet), hoito on lopetettava. Varotoimenpiteenä salisylaattihoido on myös lopetettava, jos niitä käytetään samanaikaisesti, koska ne noudattavat samaa metaboliareittiä. Annosmuutoksia pitää tehdä tarvittaessa ja tutkimuksia on toistettava aina tarpeen mukaan.

Haimatulehdus

Natriumvalproaattia on käytettävä varoen potilaille, joilla on haimasairaus. Tämän vuoksi potilaille, joilla ilmenee akuuttia vatsakipua, on tehtävä huolellinen 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 mekanisme 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 klinisiä löydöksiä. Näitä tauteja aiheuttavat mitokondriaalisen DNA:n sekä tuman POLG-geenin mutaatiot. Varsinkin valproaatin aiheuttamia akuutteja maksavaurioita ja maksaperäisiä kuolemantapauksia on raportoitu enemmän potilailla, joilla on mitokondriaalista POLG-entsyymiä koodaavan geenin mutaatioiden aiheuttamia perinnöllisiä neurometabolisia oireyhtymiä, esimerkiksi Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä. POLG-entsyymien toimintahäiriöihin liittyviä tauteja on aiheutta epäillä, jos potilaan suvussa on POLG-geenivirheitä tai potilaalla itsellään näihin tauteihin viittaavia oireita. Löydöksiä ovat esimerkiksi selittämätön enkefalopatia, vaikeahoitoinen epilepsia (paikallisalkuinen, myoklonioita), status epilepticus, kehitysviiveet, psykomotorinen taantuminen, aksonaalinen sensorimotorinen neuropatia, myopatia, pikkuaivoataksia, silmälihashalvaus tai komplisoitunut migreeni, johon liittyy

okspitaalinen 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 uudentyyppisten 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 seerumiin albumiiniin vähenee ja jakautumistilavuus kasvaa. Annostusta voi olla tarpeen pienentää. Hemodialyysipotilailla annosta saatetaan joutua suurentamaan. Valproaatti on dialysoitavissa (ks. kohta 4.9). Plasmapitoisuuksien seuranta voi olla harhaanjohtavaa, joten annostusta on muutettava kliinisen vasteen perusteella (ks. myös kohta 4.2).

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

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 potilaille.

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.

Ureakierron häiriöt ja hyperammonemian vaara

Epäiltäessä ureakierron entsyymivajausta on tehtävä metabolisia tutkimuksia ennen hoidon aloittamista, sillä valproaatin käyttöön liittyy hyperammonemian vaara (ks. kohdat 4.3 ja 4.4 *Potilaat, joilla on suurentunut hypokarnitinemian riski ja Maksavauriot*).

Potilaat, joilla on suurentunut hypokarnitinemian riski

Valproaatin antaminen saattaa aiheuttaa hypokarnitinemian tai pahentaa sitä, minkä seurauksena voi ilmetä hyperammonemia (joka saattaa johtaa hyperammonemiseen enkefalopatiaan). Muita oireita, kuten maksatoksisuutta, hypoketoottista hypoglykemiaa, myopatiaa, kardiomyopatia ja rbdomyolyyysi

mukaan lukien, sekä Fanconin oireyhtymää on havaittu, etenkin potilailla, joilla on hypokarnitinemian riskitekijöitä tai aiemmin todettu hypokarnitinemia. Oireisen hypokarnitinemian riski on suurentunut valproaattihoidon yhteydessä potilailla, joilla on metabolisia häiriöitä, kuten karnitiiniin liittyvä mitokondriotauti (ks. myös kohta 4.4 *Potilaat, joilla tiedetään tai epäillään olevan jokin mitokondriotauti ja Ureakierron häiriöt ja hyperammonemian vaara*) tai heikentynyt karnitiiniin saanti ravinnosta, alle 10-vuotiailla potilailla sekä potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti pivalaattikonjugoituja lääkkeitä tai muita epilepsialääkkeitä.

Potilaita on kehoitettava välittömästi ilmoittamaan hyperammonemian merkeistä, kuten ataksiasta, tajunnan heikentymisestä tai oksentelusta. Hypokarnitinemian oireita havaittaessa on harkittava karnitiinilisän antamista.

Potilaille, joilla on systeeminen primaarinen karnitiiniin puutos ja joiden hypokarnitinemiaa on korjattu, voidaan antaa valproaattia vain siinä tapauksessa, että valproaattihoidon hyödyt ovat suuremmat kuin riskit tällaisilla potilailla eikä muita hoitovaihtoehtoja ole. Karnitiiniseuranta on tällaisilla potilailla tarpeen.

Potilaita, joilla on karnitiinipalmitoyylitransferaasin (CPT) tyyppi II -puutos, on varoitettava normaalia suuremmasta raskauden riskistä valproaatin käytön yhteydessä. Tällaisilla potilailla on harkittava karnitiinilisän antamista.

Ks. myös kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9.

Karbapeneemit

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

Pediatriset potilaat

Alle 3-vuotiaille lapsille Deprakine-valmistetta suositellaan monoterapiana, mutta näillä potilailla Deprakine-valmisteen hyöty on punnittava suhteessa maksavaurio- tai pankreatiittirisikiin ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.4 *Maksavauriot*; ks. myös kohta 4.5).

Deprakine depottabletit sisältävät natriumia

300 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää 28 mg natriumia tablettia kohden, mikä vastaa 1 %:a WHO:n suosittelemasta korkeimmasta päivittäisestä annoksesta (2 g natriumia aikuisille).

500 mg

Tämä lääkevalmiste sisältää 47 mg natriumia tablettia kohden, mikä vastaa 2 %:a WHO:n suosittelemasta korkeimmasta päivittäisestä annoksesta (2 g natriumia aikuisille).

Tämän lääkevalmisteen päivittäinen annos > 4500 mg vastaa vähintään noin 20 %:a WHO:n suosittelemasta korkeimmasta päivittäisestä annoksesta (2 g natriumia aikuisille). Tämän annoksen sisältämää natriummäärää pidetään suurena ja se on otettava huomioon potilailla, joilla on ruokavalion natriumrajoitus.

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

Natriumvalproaatti 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 seurantaa 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 seurantaa 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 seurantaa 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 seurantaa 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 konvulsiovaikutus; siksi yhdistelmähoiton 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 petit mal -statuksen.

Karbapeneemit (kuten panipeneemi, meropenemi, imipeneemi)

Seerumin valproaattipitoisuuden on raportoitu pienenevän, kun sitä käytetään samanaikaisesti karbapeneemien kanssa. Valproaattipitoisuus laskee noin kahdessa päivässä 60–100 %. Pitoisuuden alenemisen nopeudesta ja suuruudesta johtuen karbapeneemien käyttö valproaattihoidossa olevilla potilailla on vaikea toteuttaa ja siksi sitä 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 pienenemiseen 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 progestatiivisten yhdisteiden tehoa naisilla, jotka käyttävät hormonaalista ehkäisyä.

Metamitsoli

Samanaikaisesti annettu metamitsoli saattaa pienentää valproaatin pitoisuuksia seerumissa, jolloin valproaatin kliininen teho saattaa heikentyä. Lääkkeen määrääjien on seurattava kliinistä vastetta (kouristuskohtauksia tai mielialaa) ja tarvittaessa harkittava seerumin valproaattipitoisuuksien seuranta.

Metotreksaatti

Joissakin tapausraporteissa on kuvattu metotreksaatin antamisen jälkeen havaittua seerumin valproaattipitoisuuden merkittävää pienenemistä, jonka yhteydessä on ilmennyt kouristuskohtauksia. Lääkkeen määrääjien on seurattava kliinistä vastetta (kouristuskohtauksia tai mielialaa) ja tarvittaessa harkittava seerumin valproaattipitoisuuksien seuranta.

Muut yhteisvaikutukset

Maksavaurion riski

Salisylaattien samanaikaista käyttöä on vältettävä alle 3-vuotiailla lapsilla maksatoksisuuden riskin vuoksi (ks. kohta 4.4).

Valproaatin ja muun epilepsialääkityksen samanaikainen käyttö suurentaa maksavaurion riskiä, erityisesti pikkulapsilla (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen käyttö kannabidiolin kanssa lisää suurentuneiden transaminaasientsyymipitoisuuksien ilmaantuvuutta. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa kaiken ikäiset potilaat saivat samanaikaisesti kannabidiolia annoksella 10–25 mg/kg ja valproaattia, 19 %:lla potilaista ilmoitettiin ALAT-pitoisuuden suurentuneen yli 3-kertaiseksi viitealueen ylärajaan nähden. Maksan tilaa on seurattava asianmukaisesti, kun valproaattia käytetään samanaikaisesti muiden mahdollisesti maksatoksisten epilepsialääkkeiden kanssa, mukaan lukien kannabidioli. Annosten pienentämistä tai lääkkeen käytön keskeyttämistä on harkittava, jos havaitaan maksa-arvojen merkittäviä poikkeavuuksia (ks. kohta 4.4).

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 riskiä.

Pivalaattikonjugoidut lääkkeet

Valproaatin ja pivalaattikonjugoitujen lääkkeiden (kuten kefditoreenipivoksiiilin, adefoviiridipivoksiiilin, pivmesillinaamin ja pivampisilliinin) samanaikaista käyttöä on vältettävä karnitiinivaheen suurentuneen riskin vuoksi (ks. kohta 4.4 *Potilaat, joilla on suurentunut hypokarnitinemian riski*). Jos samanaikaista käyttöä ei voida välttää, potilasta on tarkkailtava huolellisesti hypokarnitinemian merkkien ja oireiden varalta.

Alkoholi

Natriumvalproaatin on kuvattu potentoivan keskushermostoa lamaavien aineiden vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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 raskaudenehkäisyohjelma ehdot täyttyvät (ks kohta 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 raskaudenehkäisyohjelma ehdot täyttyvät (ks kohta 4.3 ja 4.4)

Teratogeenisuus ja kohdussa tapahtuneen altistuksen vaikutus kehitykseen

Valproaatille raskauden aikana altistumiseen liittyvä riski

Naisilla 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.

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

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

Synnynnäiset epämuodostumat, jotka liittyvät altistukseen kohdussa

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 tapausten 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, jotka liittyvät altistukseen kohdussa

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 merkittävästi 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 älykkyydosamäärä oli keskimäärin 7–10 pistettä alhaisempi kuin niiden lasten, jotka olivat altistuneet muille epilepsialääkkeille. Vaikka sekoittavien tekijöiden osuutta ei voida poissulkea, on olemassa todisteita siitä, että valproaatille altistuneiden lasten älykkyyden heikkenemisen riski ei riipu äidin älykkyydosamäärästä.

Pitkäaikaistuloksia on vain vähän.

Saatavilla olevat populaatiopohjaiseen tutkimukseen perustuvat tiedot osoittavat, että kohdussa valproaatille altistuneet lapset ovat suuremmassa riskissä saada autismikirjon häiriötä (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 vaihtoehtoisia hoitoa. Kaikki mahdollinen on tehtävä hoidon vaihtamiseksi sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään (ks. kohta 4.4). Jos vaihto ei ole mahdollista, naiselle on annettava lisäneuvontaa 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 vaihtoehtoisia 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 verihitalemäärä, plasman fibrinogeenipitoisuus, hyytymiskokeet ja hyytymistekijät.
- Vastasyntyneiltä, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, on raportoitu hypoglykemia tapauksia.
- Vastasyntyneiltä, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden aikana, on raportoitu kilpirauhasen vajaatoimintatapauksia.
- Vastasyntyneille, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, voi ilmaantua vieroitusoireyhtymä (kuten erityisesti ahdistuneisuutta, ärtyvyyttä, yliärtyvyyttä, hermostuneisuutta, hyperkinesiaa, toonisuuden häiriöitä, vapinaa, kouristuksia ja ruokintaongelmia).

Miehet ja mahdollinen hermostollisten kehityshäiriöiden riski lapsilla, joiden isät ovat saaneet valproaattihoitoa hedelmöitystä edeltäneiden kolmen kuukauden aikana

Kolmessa Pohjoismaassa tehty retrospektiivinen havainnoiva tutkimus viittaa siihen, että hedelmöitystä edeltäneiden kolmen kuukauden aikana valproaattia monoterapiana saaneiden miesten (0–11-vuotiailla) lapsilla on suurentunut hermostollisten kehityshäiriöiden riski verrattuna lamotrigiiniä tai levetirasetaamia monoterapiana saaneiden miesten lapsiin. Yhdistetty korjattu riskitheyksien suhde oli 1,50 (95 %:n luottamusväli 1,09–2,07). Hermostollisten kehityshäiriöiden korjattu kumulatiivinen riski oli 4,0–5,6 % valproaattiryhmässä ja 2,3–3,2 % yhdistetyssä lamotrigiini- ja levetirasetaamiryhmässä. Tutkimus ei ollut riittävän laaja, jotta olisi voitu selvittää yhteyksiä yksittäisiin hermostollisten kehityshäiriöiden alatyyppeihin. Tutkimuksessa oli myös puutteita, muun muassa mahdollista hoitoaihesekoittuneisuutta sekä eroja eri altistusryhmien seuranta-ajoissa. Seuranta-ajan keskiarvo oli valproaattiryhmän lapsilla 5,0–9,2 vuotta ja lamotrigiini- ja levetirasetaamiryhmän lapsilla 4,8–6,6 vuotta. Kaiken kaikkiaan on mahdollista, että hedelmöitystä edeltäneiden kolmen kuukauden aikana valproaattia saaneiden miesten lapsilla on suurentunut hermostollisten kehityshäiriöiden riski. Syy-yhteys valproaattiin ei ole varmistettu. Lisäksi tutkimuksessa ei arvioitu hermostollisten kehityshäiriöiden riskiä lapsilla, joiden isät ovat lopettaneet valproaatin käytön yli kolme kuukautta ennen hedelmöitystä (jolloin on ehtinyt muodostua uusia siittiöitä, jotka eivät ole altistuneet valproaatille).

Lääkkeen määrääjän on varmuuden vuoksi kerrottava miespotilaalle tästä mahdollisesta riskistä. Potilaan kanssa on myös keskusteltava siitä, että hänen ja hänen mahdollisen naispuolisen kumppaninsa on otettava huomioon tehokkaan ehkäisyn tarve valproaattihoiton aikana sekä vähintään

kolmen kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen (ks. kohta 4.4). Miespotilaiden ei pidä luovuttaa siittiöitä hoidon aikana eikä vähintään kolmeen kuukauteen hoidon lopettamisen jälkeen.

Lääkkeen määrääjän on säännöllisesti arvioitava miespotilaan valproaattihoitoa, jotta voidaan määrittää, onko valproaatti potilaalle sopivin hoito. Jos miespotilas suunnittelee lapsen hankkimista, on harkittava muita hoitovaihtoehtoja ja keskusteltava niistä miespotilaan kanssa. Jokaisen potilaan tilanne on arvioitava yksilöllisesti. Tarvittaessa on hyvä konsultoida erikoislääkäreitä, jolla on kokemusta epilepsian tai kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidosta.

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 Deprakine-hoidosta ottaen huomioon rintaruokinnan hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Valproaattia käyttäneillä naisilla on raportoitu amennorreaa, 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 koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Gastrointestinaaliset oireet ovat yleisimpiä natriumvalproaatin haittavaikutuksista aikuisilla ja ilmenevät hoidon alussa. Yleensä ne ovat luonteeltaan lieviä tai 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 ($< 1/10\,000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien				Myelodysplastinen oireyhtymä		

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
kystat ja polyypit)						
Veri ja imukudos		Anemia, trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	Pansytopenia. leukopenia	Luuydinloma mukaan lukien punasoluaplasia, agranulosytoosi, makrosyyttinen anemia, makrosytoosi	Eosinofilia, pienentynyt fibrinogeenipitoisuus	
Umpieritys			Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH), hyperandrogenismi (hirsutismi, virilismi, akne, miestyypinen kaljuus, androgeenien liikatuotanto)	Kilpirauhasen vajaatoiminta		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyponatremia, hyperinsulinemia, HDL-kolesteroli-pitoisuuden pieneneminen, painonlasku, painonnousu ⁷		Hyperammonemia ¹ , lihavuus		Hypokarnitinemia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
Psyykkiset häiriöt		Sekavuustila, hallusinaatiot, aggressiivisuus ² , agitaatio ² , keskittymisvaikeudet ² , ruokahaluttomuus		Epänormaali käyttäytyminen 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, diploopia, dysartria, koordinaatiohäiriöt		
Kuulo ja tasapainoelin		Kuurous				

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Verisuonisto		Verenvuoto (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)	Vaskuliitti			
Hengityselimet rintakehä ja välikarsina			Pleuraeffuusio			
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, erythema multiforme, 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.), rabdomyolyysi (ks. kohta 4.4)		
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsanpidätys kyvyttömyys	Munuaisten vajaatoiminta	Enureesi, tubulointerstitiaalinen nefriitti, Fanconin oireyhtymä		
Sukupuolielimet ja rinnat		Dysmenorrea	Amenorrea	Miehen hedelmättömyys (ks. kohta 4.6), monirakkulaiset munasarjat		
Syynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt	Syynnäiset epämuodostumat ja kehityshäiriöt (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)					

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Yleisoireet ja antopai- kassa todettavat haitat			Hypotermia, ei- vaikea perifeerinen edeema			
Tutkimuk- set				Hyytymistekijöi- den vähenemi- nen, poikkeavat tulokset hyytymiskokeiss a (esim. protrombiiniajan piteneminen, aktivoitun partiaalisen tromboplastiini- ajan 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 (ks. kohdat 4.3 ja 4.4 *Ureakierron häiriöt ja hyperammonemian vaara ja Potilaat, joilla on suurentunut hypokarnitinemian riski*).

² Näitä haittavaikutuksia 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 luunmurtumia. 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 vuotoaikaa, joihin ei ole yleensä liittynyt kliinisiä merkkejä. Nämä ovat liittyneet erityisesti suuriin annoksiin (natriumvalproaatilla on estovaikutus trombosyyttiaggregaation toiseen vaiheeseen, ks. myös kohta 4.6).

Pediatriset potilaat

Valproaatin turvallisuusprofiili pediatrisilla potilailla on 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-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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. Hemodialyysiiä, hemoperfuusiota sekä naloksonia on käytetty suurissa yliannostustapauksissa. Mahahuuhtelusta saattaa olla hyötyä tilanteissa, joissa potilas on nauttinut hitaasti imeytyvää valmistetta.

Jos valproaattiyliannostus johtaa hyperammonemiaan, potilaalle voidaan antaa karnitiinia laskimoon ammoniakkiarvojen normalisoimiseksi.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet, 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 poissaolo-kohtauksia saavien potilaiden

piikki-hidasaalto (spike wave) -purkauksia. Natriumvalproaattilla 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. Natriumvalproaatti imeytyy nopeasti Deprakine-depottableteista, ja maksimipitoisuus plasmassa saavutetaan 1–4 tunnissa, minkä jälkeen pitoisuus pysyy vakaana 4–14 tuntia. 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. Natriumvalproaattista 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 Deprakine-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.

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

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 beetaoksidaatioon perustuvan metaboloitumisen jälkeen.

Vain vähäisiä määriä natriumvalproaattia erittyy muuttumattomana virtsaan.

Natriumvalproaattimolekyylä 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

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 jyrksijöillä 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

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 400 mg/kg/vrk ja aikuisilla koirilla, joille valmistetta oli annettu annostuksella 150 mg/kg/vrk. Tähän liittyvät NOAEL-arvot kiveslöydöksille olivat aikuisilla rotilla 270 mg/kg/vrk ja aikuisilla koirilla 90 mg/kg/vrk. Ekstrapoloituun AUC-arvoon perustuvat turvallisuusmarginaalien vertailut osoittavat, että turvallisuusmarginaalia ei välttämättä ole.

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 potilailla ei tiedetä.

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

Valproaatin vaikutusta kivesten kehittymiseen, siittiöiden muodostumiseen ja fertiiliteettiin ihmisillä ei voida poissulkea.

Valproaatin on todettu olevan teratogeeninen aiheuttaen synnynnäisiä poikkeavuuksia useissa elinryhmissä (kuten munuaisten ja luuston defektejä) hiirillä, rotilla ja kaneilla.

Eläinkokeissa on havaittu, että valproaatille altistuminen kohdussa johtaa kuulojärjestelmän morfologisiin ja toiminnallisiin muutoksiin rotilla ja hiirillä.

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

Akryyli- ja metakryylihapon esterien kopolymeeri, joka sisältää kvaternäärisiä ammoniumkloridiryhmiä (Eudragit RS PM), etyyliiselluloosa, vesipitoinen kolloidinen piiidioksidi, hypromelloosi, neutraali metakryyli- ja akryylihapon esterien kopolymeeri (Eudragit E30D), Makrogoli 6000, talkki ja titaanidioksidi.

Yksi 300 mg tabletti sisältää 28 mg natriumia.

Yksi 500 mg tabletti sisältää 46 mg natriumia.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

- Pahvipakkaus 100 depottablettia (2 muoviputkea, joissa kussakin 50 depottablettia)
- Läpipainopakkaus 100 depottablettia (PVC/PVDC/alumiini -folio)
- Läpipainopakkaus 100 depottablettia (alumiinifolio)

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sanofi Oy
Revontulenkuj a 1

02100 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

300 mg: 10266

500 mg: 10267

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.7.1990

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 9.4.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.5.2024

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

Deprakine® 300 mg depottablett

Deprakine® 500 mg depottablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

300 mg depottablett:

Natriumvalproat 200 mg, valproinsyra 87 mg motsvarande 100 mg natriumvalproat

500 mg depottablett:

Natriumvalproat 333 mg, valproinsyra 145 mg motsvarande 167 mg natriumvalproat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Depottablett

300 mg: Nästan vit, oval, filmdragerad depottablett, 300 mg, 14,2 mm x 6,2 mm x 6,0 mm.

500 mg: Nästan vit, oval, filmdragerad depottablett, 500 mg 17,1 mm x 7,2 mm x 7,2 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epilepsi. Generaliserade epilepsianfall såsom tonisk-kloniska anfall (grand-mal), absenser (petit-mal), myokloniska anfall och atoniska anfall. Som sekundärt läkemedel också för behandling av partiella (fokala) anfall.

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

För småbarn är natriumvalproat ett primärt läkemedel enbart i undantagsfall. Det ska användas med försiktighet efter en bedömning av nyttorna och riskerna med behandlingen, och om möjligt, som ett enda antiepileptikum.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den dagliga dosen ska fastställas enligt ålder och vikt. Patienternas mycket olika individuella känslighet för natriumvalproat ska beaktas.

Sambandet mellan den dagliga dosen, läkemedelskoncentrationen i serum och behandlingseffekten har inte utretts grundligt, och den optimala dosen ska fastställas främst enligt kliniskt svar. Bestämning av

natriumvalproatkoncentrationen i plasma kan övervägas som tillägg till klinisk uppföljning, om epileptiska anfall inte kan kontrolleras tillräckligt effektivt eller om biverkningar misstänks. Det rapporterade effektiva koncentrationsområdet är vanligen 40–100 mg/l (300–700 µmol/l).

Hos patienter utan annan antiepileptisk behandling, bör dosen helst ökas successivt i intervaller på 2-3 dagar för att nå optimal dosering.

Vid byte från annat läkemedel till Deprakine depottabletter eller när Deprakine läggs till föregående behandling, höjs dosen av Deprakine gradvis så att den optimala doseringen uppnås samtidigt som annan behandling minskas och gradvis avslutas. Vid byte från behandling med Deprakine enterotabletter till Deprakine depottabletter rekommenderas bibehållen daglig dos. Tillägg av annat antiepileptiskt medel bör göras gradvis när det är nödvändigt.

Epilepsi

Initial dos är vanligen 10–15 mg/kg per dag motsvarande 2–5 tabletter hos de flesta patienter (60–100 kg). Dosen titreras upp till optimal dos uppdelat på 1–2 dostillfällen. Patienter måste övervakas noggrant när de får högre dagliga doser än 50 mg/kg.

Av de orala läkemedelsformerna är den orala lösningen avsedd för barn under 11 år.

Maniska episoder vid bipolär sjukdom

Vuxna

Den dagliga dosen ska fastställas och kontrolleras individuellt av den behandlande läkaren. Den rekommenderade initiala dagliga dosen är 750 mg. Dessutom har en initial dos på 20 mg natriumvalproat per kg kroppsvikt i kliniska studier också visat sig ha en acceptabel säkerhetsprofil. Depotformuleringar kan ges en eller två gånger dagligen.

Dosen bör höjas så snabbt som möjligt för att uppnå lägsta terapeutiska dos, som ger önskad klinisk effekt. Den dagliga dosen ska anpassas till det kliniska svaret för att fastställa lägsta effektiva dos för den individuella patienten.

Den genomsnittliga dagliga dosen natriumvalproat ligger vanligen mellan 1000 mg och 2000 mg. Patienter som får högre dagliga doser än 45 mg/kg kroppsvikt bör följas noggrant.

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

Barn och ungdomar

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

Fertila flickor och kvinnor

Behandling med valproat måste inledas och övervakas av en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi eller bipolär sjukdom. Valproat ska inte användas av fertila flickor och kvinnor, förutom i de fall andra behandlingsalternativ är otillräckliga eller inte tolereras.

Valproat är förskrivet och dispenserat enligt graviditetspreventionsprogrammet (se avsnitt 4.3 och 4.4) och nyttan och risken bör noggrant omprövas vid regelbundna utvärderingar av behandlingen.

Valproat bör i första hand förskrivas som monoterapi och vid den lägsta effektiva dosen, om möjligt som en beredningsform med förlängd frisättning. Den dagliga dosen ska delas upp i minst två enskilda doser (se avsnitt 4.6).

Män

Det rekommenderas att behandling med valproat inleds och övervakas av en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi eller bipolär sjukdom (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Patienter med njurinsufficiens

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

Administreringssätt

Oral användning. Deprakine depottabletter ska sväljas hela.

De långverkande läkemedelsformerna innehåller inerta hjälpämnen som behövs för matrisstrukturen som långsamt frisätter läkemedlet. De absorberas inte alltid i mag-tarmkanalen, utan elimineras från kroppen via avföring efter att den aktiva substansen har frisatts från strukturen.

4.3 Kontraindikationer

Deprakine är kontraindicerat i följande situationer:

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Akut eller kronisk hepatit
- Patienter med egen eller familjär historia av allvarlig hepatit
- Sjukdomar i bukspottkörteln
- Leverporfyri
- Patienter med känd rubbning i ureacykeln (se avsnitt 4.4)
- Patienter med okorrigerad systemisk primär karnitinbrist (se avsnitt 4.4 *Patienter med ökad risk för hypokarnitinemi*)
- Valproat är kontraindicerat för patienter med känd mitokondriell sjukdom orsakad av mutationer i den nukleära gen som kodar för det mitokondriella enzymet polymeras γ (POLG), t.ex. Alpers-Huttenlochers syndrom, och för barn under två års ålder som misstänks ha en POLG-relaterad sjukdom (se avsnitt 4.4).
- Behandling av epilepsi
 - o under graviditet, förutom i de fall det inte finns någon lämplig alternativ behandling (se avsnitt 4.4 och 4.6).
 - o hos fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Behandling av bipolär sjukdom
 - o under graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
 - o hos fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.4 och 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Graviditetspreventionsprogram

Valproat har en hög teratogen potential och barn som exponeras för valproat i livmodern har en hög risk för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar (se avsnitt 4.6).

Deprakine är kontraindicerat i följande situationer:

Behandling av epilepsi

- under graviditet, förutom i de fall det inte finns någon lämplig alternativ behandling (se avsnitt 4.3 och 4.6).
- hos fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Behandling av bipolär sjukdom

- under graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.6).
- hos fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Villkor för graviditetspreventionsprogrammet:

Förskrivaren måste försäkra sig om att:

- individuella förhållanden utvärderas i varje enskilt fall genom att involvera patienten i diskussionen, för att garantera hennes delaktighet, diskutera behandlingsalternativ och säkerställa att hon förstår riskerna och de åtgärder som behövs för att minimera riskerna.
- sannolikheten för graviditet utvärderas för alla kvinnliga patienter.
- patienten har förstått och är medveten om risken med 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 under behandlingen, efter behov.
- patienten ges råd om preventivmedel och att patienten är kapabel att uppfylla behovet av att använda ett effektivt preventivmedel (för mer information se avsnittet preventivmedel i denna varningsruta), utan avbrott under hela behandlingstiden med valproat.
- patienten förstår behovet av regelbunden (minst årlig) utvärdering av behandlingen av en specialistläkare med erfarenhet av att behandla epilepsi eller bipolär sjukdom.
- patienten förstår behovet av att rådfråga sin läkare så snart hon planerar en graviditet för att säkerställa en tidig diskussion och byte till en alternativ behandling före konception, och innan användande av preventivmedel avbryts.
- patienten förstår behovet av att omedelbart kontakta sin läkare vid graviditet.
- patienten har fått patientinformationsbroschyren.
- patienten har bekräftat att hon har förstått de risker och nödvändiga försiktighetsåtgärder som är förknippade med användning av valproat (årlig riskbekräftelseblankett).

Dessa villkor gäller även kvinnor som för närvarande inte är sexuellt aktiva om förskrivaren inte anser att det finns överväldigande skäl att ange att det inte finns någon risk för graviditet.

Flickor

- Förskrivaren måste se till att föräldrar/vårdnadshavare till flickor förstår behovet av att kontakta specialistläkaren när flickan som använder valproat har sin menstruationsdebut.
- Förskrivaren måste se till att föräldrar/vårdnadshavare till flickor som har sin menstruationsdebut får fullständig information om riskerna för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar, inklusive omfattningen av dessa risker för barn som exponeras för valproat i livmodern.
- För patienter som har haft sin menstruationsdebut måste specialistläkaren ompröva behovet av behandling med valproat årligen och överväga alternativa behandlingar. Om valproat är den enda lämpliga behandlingen, bör behovet av att använda ett effektivt preventivmedel och alla andra villkor i graviditetspreventionsprogrammet diskuteras. Alla ansträngningar bör göras av specialistläkaren för att byta till en alternativ behandling hos flickorna innan de når vuxen ålder.

Graviditetstest

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

Preventivmedel

Fertila kvinnor som är ordinerade valproat måste använda ett effektivt preventivmedel utan avbrott under hela behandlingen med valproat. Dessa patienter måste få en fullständig information om prevention av graviditet och bör hänvisas till preventivmedelsrådgivning om de inte använder ett effektivt preventivmedel. Minst en effektiv metod för antikonception (företrädesvis en användaroberoende form, såsom en spiral eller ett implantat) bör användas eller två kompletterande preventivmetoder innefattande en barriärmetod. Individuella omständigheter bör utvärderas i varje enskilt fall och vid val av antikonceptionsmetod ska patienten involveras i diskussionen för att garantera hennes delaktighet och följsamhet till de valda åtgärderna. Även om hon har amenorré måste hon följa alla råd om ett effektivt preventivmedel.

Östrogeninnehållande produkter

Samtidig användning med östrogeninnehållande produkter, inklusive hormonella preventivmedel som innehåller östrogen, kan eventuellt leda till minskad effekt av valproat (se avsnitt 4.5). Förskrivare bör övervaka kliniskt svar (anfallskontroll eller humörkontroll) vid initiering eller avbrytande av östrogeninnehållande produkter.

Däremot reducerar valproat inte effekten av hormonella preventivmedel.

Årlig behandlingsutvärdering av en specialistläkare

Specialistläkaren bör minst årligen utvärdera om valproat är den lämpligaste behandlingen för patienten. Specialistläkaren bör diskutera den årliga riskbekräftelseblanketten och se till att patienten förstått innehållet vid behandlingsstart och under varje årlig utvärdering.

Graviditetsplanering

För indikationen epilepsi, om en kvinna planerar att bli gravid, måste en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi ompröva behandlingen med valproat och överväga andra behandlingsalternativ. Alla ansträngningar bör göras för att byta till lämplig alternativ behandling före konception, och innan användande av preventivmedel avbryts (se avsnitt 4.6). Om ett byte inte är möjligt ska kvinnan få ytterligare rådgivning om riskerna med valproat för det ofödda barnet för att stödja sitt välgrundade beslut om familjeplanering.

För indikationen bipolär sjukdom, om en kvinna planerar att bli gravid, ska en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla bipolär sjukdom konsulteras och behandlingen med valproat ska avbrytas och vid behov ersättas av en alternativ behandling före konception, och innan användning av preventivmedel avbryts.

Vid graviditet

Om en kvinna som använder valproat blir gravid, måste hon omedelbart hänvisas till en specialistläkare för att omvärdera behandlingen med valproat och överväga andra behandlingsalternativ. Patienter som exponeras för valproat under en graviditet och deras partner bör hänvisas till en specialistläkare med kunskaper om missbildningar för utvärdering och rådgivning avseende den exponerade graviditeten (se avsnitt 4.6).

Apotekspersonal måste se till att:

- patientkortet lämnas ut i samband med varje expediering av valproat och att patienterna förstår innehållet.

- patienterna rekommenderas att inte avbryta behandlingen med valproat och omedelbart kontakta en specialistläkare vid planerad eller misstänkt graviditet.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa hälso- och sjukvårdspersonal och patienter att undvika exponering för valproat under graviditet har innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahållit utbildningsmaterial för att understryka varningarna och ge vägledning om användning av valproat till fertila kvinnor samt informera om villkoren i graviditetspreventionsprogrammet. En patientinformationsbroschyr och ett patientkort ska ges till alla fertila kvinnor som använder valproat.

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

Användning hos manliga patienter

En retrospektiv observationsstudie tyder på en ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn vars pappor behandlats med valproat inom 3 månader före befruktningen jämfört med barn till fäder som behandlats med lamotrigin eller levetiracetam (se avsnitt 4.6).

Som en försiktighetsåtgärd ska förskrivare informera manliga patienter om den eventuella risken (se avsnitt 4.6) och diskutera behovet av användning av ett effektivt preventivmedel, både hos patienten och den kvinnliga partnern, under behandlingen med valproat och under minst 3 månader efter att behandlingen avslutats. De manliga patienterna ska inte donera spermier under behandlingen eller inom minst 3 månader efter avslutad behandling.

Förskrivaren ska regelbundet granska behandlingen hos manliga patienter som använder valproat för att utvärdera om valproat fortfarande är den lämpligaste behandlingen för patienten. För manliga patienter som planerar att skaffa barn ska andra lämpliga behandlingsalternativ övervägas och diskuteras med den manliga patienten. Individuella omständigheter bör utvärderas i varje enskilt fall. En specialistläkare med erfarenhet av behandling av epilepsi eller bipolär sjukdom bör rådfrågas enligt behov.

Utbildningsmaterial finns tillgängligt för hälso- och sjukvårdspersonal och manliga patienter. En patientinformationsbroschyr bör ges till manliga patienter som använder valproat.

Leverskador

Natriumvalproat har rapporterats orsaka svåra leverskador, även letala. Patienter som tidigare haft leversjukdom och barn under 3 år som behandlas med flera antiepileptika och som har en genetisk metabolisk störning och svår epilepsi som förknippas med en hjärnskada och psykisk utvecklingsstörning löper en särskild risk för allvarliga leverskador. Sådana metaboliska störningar är mitokondriella sjukdomar, såsom karnitinbrist, rubbning i ureacykeln och POLG-mutationer (se avsnitt 4.3 och 4.4). I de ovannämnda patientgrupperna ska natriumvalproat användas med särskild försiktighet. Efter tre års ålder minskar risken signifikant och avtar därefter gradvis med åldern. I de flesta fall inträffade sådan leverskada under de första 6 månaderna av behandlingen.

Tecken på leverskada

Kliniska symtom är viktiga för tidig diagnos. Allvarlig leverskada kan föregås av mycket diffusa symtom, såsom illamående, svaghet, sömnhet, aptitlöshet, letargi, kräkningar, buksmärta och sämre effekt av natriumvalproat. Symtomen är ofta akuta. I dessa fall ska behandlingen avslutas.

Hos epilepsipatienter kan upprepade anfall vara ett tecken på leverskada.

Patienter (eller föräldrar till barnpatienter) ska rådats att omedelbart kontakta läkare om sådana tecken uppträder. Undersökningar, såsom klinisk undersökning och undersökningar av leverfunktion, ska utföras omedelbart.

Upptäckt av leverskador

Undersökningar av leverfunktion ska utföras före behandlingen (se avsnitt 4.3) och periodvis under de första 6 månaderna särskilt hos riskpatienter. Uppföljning av leverfunktionen ska vid behov återupptas vid ändringar relaterade till samtidigt använda läkemedel som påverkar levern (dosökning eller insättning av nya läkemedel) (se även avsnitt 4.5; risken för leverskada relaterad till salicylater, övriga antiepileptika och cannabidiol). Liksom med andra antiepileptika kan övergående förhöjning av enskilda leverenzymers konstateras, särskilt i början av behandlingen. För riskpatienter rekommenderas mer omfattande biologiska undersökningar. Viktiga vanliga undersökningar är undersökningar av proteinsyntes, särskilt protrombinnivån. Om det visar sig att patientens protrombinnivå är exceptionellt låg, särskilt om detta förknippas med andra biologiska avvikelser (signifikant minskning av fibrinogen och koagulationsfaktorer, förhöjda bilirubin- och transaminasnivåer) ska behandlingen avslutas. Som försiktighetsåtgärd ska även salicylatbehandlingen avslutas, om dessa används samtidigt, eftersom de har samma metaboliska väg. Dosen ska justeras och undersökningar upprepas vid behov.

Pankreatit

Natriumvalproat ska användas med försiktighet till patienter med bukspottkörtelsjukdom. Därför ska en noggrann bedömning av sjukdomstillståndet göras för patienter med akut buksmärta. Om det är fråga om pankreatit, ska behandlingen med natriumvalproat avslutas.

I mycket sällsynta fall har svår pankreatit med dödlig utgång rapporterats. Små barn löper en ökad risk. Risken avtar med stigande ålder. Svåra anfall, neurologiska avvikelser eller samtidig behandling med andra antiepileptika kan öka risken för pankreatit. Nedsatt leverfunktion vid pankreatit ökar risken för dödlig utgång.

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk på grund av natriumvalproat. Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådats till att uppsöka läkare om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Patienter med känd eller misstänkt mitokondriell sjukdom

Valproat kan utlösa eller förvärra kliniska tecken på bakomliggande mitokondriella sjukdomar orsakade av mutationer av mitokondriellt DNA och den nukleärt kodade POLG-genen. I synnerhet har valproat-inducerade akuta leverskador och leverrelaterade dödsfall rapporterats i en högre frekvens hos patienter med ärftliga neurometabola syndrom som orsakats av mutationer i genen för det mitokondriella POLG-enzymet, t.ex. Alpers-Huttenlochers syndrom.

Sjukdomar relaterade till funktionsstörningar i POLG-enzymet bör misstänkas hos patienter med en familjeanamnes på POLG-genfel eller symtom på dessa sjukdomar. Fynd är till exempel oförklarad encefalopati, refraktär epilepsi (fokal, myoklonisk), status epilepticus, försenad utveckling, psykomotorisk regression, axonal sensorimotorisk neuropati, myopati, cerebellär ataxi, oftalmoplegi, eller komplicerad migrän med occipital aura. Test för POLG-genmutation ska utföras i överensstämmelse med aktuell klinisk praxis för diagnostisk utvärdering av dessa sjukdomar (se avsnitt 4.3).

Förvärrade kramper

Liksom med andra antiepileptika kan vissa patienter som behandlas med valproat, istället för en förbättring, uppleva en reversibel försämring av krampernas frekvens och svårighetsgrad (inklusive status epilepticus) eller uppkomst av nya slags krampor. Om kramporna förvärras ska patienten rådås att omedelbart kontakta läkare (se avsnitt 4.8).

Övriga försiktighetsåtgärder

Blodundersökningar (blodkroppsräkning, inklusive räkning av trombocyter, blödningstid och koagulationsprov) rekommenderas innan behandlingen påbörjas eller före kirurgi och i händelse av spontana blåmärken eller blödning (se avsnitt 4.8).

Intag av alkohol under behandling med natriumvalproat rekommenderas inte.

Natriumvalproat ska användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion. Bindningen av natriumvalproat till serumalbumin minskar och distributionsvolymen ökar. Dosen kan behöva minskas. Hos hemodialyspatienter kan dosen behöva ökas. Valproat är dialyserbar (se avsnitt 4.9). Uppföljningen av plasmanivåer kan vara vilseledande, så dosen ska justeras enligt kliniskt svar (se även avsnitt 4.2).

Natriumvalproat utsöndras via njurarna i urinen delvis som ketoner, vilket kan störa bestämningen av ketonkroppor i urinen och ge ett falskt positivt resultat för diabetespatienter.

När behandlingen påbörjas bör patienterna informeras om risken för viktökning, eftersom viktökning är en riskfaktor för polycystiskt ovariesyndrom (se avsnitt 4.8). Nödvändiga åtgärder bör vidtas för att minimera risken. Även eventuella förändringar i menstruationscykeln bör uppföljas. Om viktökningen trots lämplig diet fortsätter bör nödvändigheten av läkemedelsbehandlingen omvärderas från fall till fall.

Även om störningar i immunsystemet har observerats vid användning av natriumvalproat enbart i undantagsfall, ska den eventuella fördelen med användningen av natriumvalproat jämföras med den eventuella risken hos patienter med systemisk lupus erythematosus.

Utsättning av natriumvalproat eller byte till ett annat antiepileptikum ska göras med försiktighet 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 ringa och beroende på de använda provmodellerna och/eller en enskild cells svar på natriumvalproat *in vitro*. Den kliniska betydelsen av detta är inte klarlagd. Detta ska dock beaktas vid tolkning av monitoreringsresultat av virusprov från en hiv-positiv patient som får natriumvalproat.

Rubbning i ureacykeln och risk för hyperammonemi

Om man misstänker enzymbrist i ureacykeln ska metabola undersökningar utföras före behandling p.g.a. risken för hyperammonemi med valproat (se avsnitt 4.3 och 4.4 *Patienter med ökad risk för hypokarnitinemi och Leverskador*).

Patienter med ökad risk för hypokarnitinemi

Administrering av valproat kan orsaka eller förvärra hypokarnitinemi, som kan resultera i hyperammonemi (som kan leda till hyperammonemisk encefalopati). Andra symtom såsom levertoxicitet, hypoketotisk hypoglykemi, myopati, inklusive kardiomyopati och rabdomyolys, samt Fanconis syndrom har rapporterats, särskilt hos patienter med riskfaktorer för hypokarnitinemi eller tidigare hypokarnitinemi. Risken för symtomatisk hypokarnitinemi under behandling med valproat är ökad hos patienter med metaboliska störningar, såsom mitokondriella sjukdomar relaterade till karnitin

(se även avsnitt 4.4. *Patienter med känd eller misstänkt mitokondriell sjukdom* och *Rubbning i ureacykeln och risk för hyperammonemi*) och hos patienter med minskat intag av karnitin från kosten, hos patienter under 10 år samt patienter som samtidigt använder pivalatkonjugerade läkemedel eller andra anti epileptika.

Patienter ska uppmanas att omedelbart rapportera tecken på hyperammonemi, såsom ataxi, nedsatt medvetenhet eller kräkningar. Karnitintillskott ska övervägas om symtom på hypokarnitinemi observeras.

Patienter med systemisk primär karnitinbrist och korrigerad hypokarnitinemi kan endast behandlas med valproat om fördelarna med valproatbehandlingen överväger riskerna hos sådana patienter och om det inte finns några andra behandlingsalternativ. Karnitinnivåerna ska övervakas hos sådana patienter.

Patienter med underliggande karnitin-palmityltransferas-2-brist (CPT) ska varnas om en högre risk än normalt för rabdomyolys i samband med användning av valproat. Karnitintillskott ska övervägas hos dessa patienter.

Se även avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9.

Karbapenemer

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

Pediatrisk population

Monoterapi rekommenderas till barn under 3 år, men fördelarna med behandling med Deprakine ska vägas mot riskerna för leverskada eller pankreatit innan behandlingen påbörjas (se avsnitt 4.4 *Leverskador*; se även avsnitt 4.5).

Deprakine depottabletter innehåller natrium

300 mg

Detta läkemedel innehåller 28 mg natrium per tablett, motsvarande 1 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

500 mg

Detta läkemedel innehåller 47 mg natrium per tablett, motsvarande 2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

En daglig dos av denna produkt högre än 4500 mg är ungefär 20 % eller högre av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna). Vid dessa doser räknas det som ”hög” natriumintag. Detta bör särskilt beaktas för patienter som har ordinerats natriumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av natriumvalproat på andra läkemedel

Neuroleptika, MAO-hämmare, antidepressiva och bensodiazepiner

Natriumvalproat kan öka effekten av vissa antipsykotika, såsom neuroleptika, MAO-hämmare, antidepressiva och bensodiazepiner. Därför rekommenderas klinisk uppföljning och dosjustering vid behov.

Litium

Natriumvalproat har ingen effekt på serumlitiumnivåer.

Fenobarbital

Natriumvalproat ökar fenobarbitalnivån i plasma (på grund av hämning av leverkatabolism) och sedering kan förekomma, särskilt hos barn. Därför rekommenderas klinisk uppföljning under de första 15 dagarna av kombinationsbehandlingen. Fenobarbitaldosen ska minskas genast om sedering förekommer, och fenobarbitalnivån i plasma ska bestämmas vid behov.

Primidon

Natriumvalproat ökar primidonnivån i plasma och förvärrar biverkningarna av primidon (såsom sedering); dessa symtom försvinner vid långtidsbehandling. Klinisk uppföljning rekommenderas särskilt i början av kombinationsbehandlingen, och doseringen ska justeras vid behov.

Fenytoin

Natriumvalproat minskar totalnivån av fenytoin i plasma. Å andra sidan ökar natriumvalproat mängden fenytoin i fri form och kan således orsaka överdoseringssymtom (valproinsyra undantränger fenytoin från dess bindningsställen i plasma och minskar dess nedbrytning i levern). Därför rekommenderas klinisk uppföljning; vid bestämning av fenytoinnivån ska mängden fenytoin i fri form uppskattas.

Etosuximid

Natriumvalproat ökar plasmanivån av etosuximid. Kontroll av plasmanivån av etosuximid rekommenderas vid kombinationsbehandling.

Karbamazepin

Klinisk toxicitet har rapporterats vid samtidig administrering av natriumvalproat och karbamazepin, eftersom natriumvalproat kan öka den toxiska effekten av karbamazepin. Klinisk uppföljning rekommenderas särskilt i början av kombinationsbehandlingen, och doseringen ska justeras vid behov.

Lamotrigin

Natriumvalproat hämmar metabolismen av lamotrigin och förlänger den genomsnittliga halveringstiden nästan tvåfaldigt. Denna interaktion kan leda till ökad lamotrigintoxicitet, särskilt allvarliga hudutslag. Därför rekommenderas klinisk uppföljning och lamotrigindosen ska minskas eller lamotriginbehandlingen avslutas vid behov.

Zidovudin

Natriumvalproat kan öka zidovudinnivån 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 plasmanivån av olanzapin.

Rufinamid

Valproinsyra kan öka plasmanivån av rufinamid. Denna ökning beror på nivån av valproinsyra. Försiktighet bör iaktas, särskilt hos barn, eftersom effekten är större hos denna population.

Propofol

Valproinsyra kan öka propofolnivån i blod. När propofol ges tillsammans med valproat bör en minskning av propofoldosen övervägas.

Nimodipin

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

Övriga läkemedels effekter på natriumvalproat

Antiepileptika med enzyminducerande effekt (*bl.a. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin*) sänker serumnivån av valproinsyra. Vid kombinationsbehandling bör doseringen justeras i enlighet med kliniskt svar och serumnivå.

Kombinationen av natriumvalproat och *felbamat* leder till en sänkning av clearance för valproinsyra med 22–50 % och ökar därmed plasmanivån av valproinsyra. Natriumvalproatdoseringen bör följas.

Nivån av metaboliter av valproinsyra kan öka vid samtidig användning av fenytoin eller fenobarbital. Därför ska patienter som behandlats med dessa två läkemedel uppföljas noga för tecken och symtom på hyperammonemi.

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

Vid samtidig användning av natriumvalproat och *läkemedel som kraftigt binder till protein (acetylsalicylsyra)*, kan serumnivån av valproinsyra i fri form öka.

Protrombinmängden ska uppföljas noga vid samtidig användning av *antikoagulantia som hämmar K-vitaminberoende koagulationsfaktor*.

Serumnivån av valproinsyra kan öka (till följd av minskad levermetabolism) vid samtidig användning av *cimetidin eller erytromycin*.

Klonazepam

Samtidig användning av natriumvalproat och klonazepam har i vissa fall rapporterats orsaka petit mal-status.

Karbapenemer (såsom panipenem, meropenem, imipenem)

Serumnivån av valproat har rapporterats minska vid samtidig användning av karbapenemer. Valproatnivån minskar på cirka två dagar med 60–100 %. På grund av hastigheten och storleken av minskningen av nivån är användning av karbapenemer för patienter som får valproatbehandling svår att genomföra och därför ska detta undvikas (se avsnitt 4.4).

Rifampicin

Rifampicin kan minska nivån av valproinsyra i blodet och resultera i brist på terapeutisk effekt. Det kan därför vara nödvändigt att justera natriumvalproatdosen när det ges samtidig med rifampicin.

Proteashämmare

Proteashämmare såsom lopinavir och ritonavir minskar plasmanivån av valproat vid samtidig administrering.

Kolestyramin

Kolestyramin kan minska plasmanivån av valproat vid samtidig administrering.

Östrogeninnehållande produkter, inklusive hormonella preventivmedel som innehåller östrogen

Östrogener är inducerare av UDP-glukuronosyltransferas (UGT)-isoformer som är involverade i valproatglukuronidering och kan öka clearance av valproat, vilket resulterar i minskad serumnivå av valproat och potentiellt minskad effekt av valproat (se avsnitt 4.4). Övervakning av serumnivån av valproat ska övervägas.

Däremot har valproat ingen enzyminducerande effekt och minskar därför inte effekten av östrogen-progesteron-medel hos kvinnor som får hormonellt preventivmedel.

Metamizol

Metamizol kan sänka serumnivåerna av valproat vid samtidig användning, vilket kan resultera i potentiellt minskad klinisk effekt av valproat. Förskrivare bör övervaka det kliniska svaret (anfallskontroll eller humörkontroll) och överväga att övervaka serumnivåerna av valproat vid behov.

Metotrexat

I vissa fallrapporter beskrivs en signifikant minskning av serumkoncentrationen av valproat efter administrering av metotrexat, med förekomst av krampanfall. Förskrivande läkare ska övervaka det kliniska svaret (krampanfall eller humör) och vid behov överväga övervakning av serumkoncentrationen av valproat.

Övriga interaktioner

Risk för leverskada

Samtidig användning av salicylater bör undvikas hos barn under 3 år på grund av risken för levertoxicitet (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av valproat och andra antiepileptika ökar risken för leverskada, särskilt hos småbarn (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering med cannabidiol ökar incidensen av förhöjda nivåer av transaminaszymer. I kliniska prövningar med patienter i alla åldrar som samtidigt administrerades cannabidiol i doser på 10–25 mg/kg och valproat rapporterades ökning av ALAT-nivåerna som var större än 3 gånger den övre gränsen för referensintervallet hos 19 % av patienterna. Leverstatus bör övervakas adekvat när valproat används samtidigt med andra potentiellt hepatotoxiska antiepileptiska läkemedel, inklusive cannabidiol. Dosreduktion eller utsättande av läkemedlet bör övervägas om signifikanta avvikelser i levervärdena observeras (se avsnitt 4.4).

Topiramamat

Samtidig behandling med natriumvalproat och topiramamat eller acetazolamid har associerats med encefalopati och/eller hyperammonemi. Patienter som behandlas med denna kombination ska därför noggrant följas avseende tecken och symtom på hyperammonemisk encefalopati.

Quetiapin

Samtidig behandling med valproat och quetiapin kan öka risken för neutropeni/leukopeni.

Pivalatkonjugerade läkemedel

Samtidig användning av valproat och pivalatkonjugerade läkemedel (såsom cefditoren pivoxil, adefovirdipivoxil, pivmecillinam och pivampicillin) ska undvikas på grund av ökad risk för karnitinbrist (se avsnitt 4.4 *Patienter med ökad risk för hypokarnitinemi*). Om samtidig användning inte kan undvikas, ska patienten övervakas noggrant med avseende på tecken och symtom på hypokarnitinemi.

Alkohol

Natriumvalproat har beskrivits potentiellt öka effekten av medel som dämpar centrala nervsystemet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och fertila kvinnor

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 utvecklings effekter vid exponering i livmodern

Valproat har visat sig passera placentabarriären både hos djurarter och hos människor (se avsnitt 5.2).

Exponeringsrisk vid graviditet kopplad till valproat

Hos kvinnor förknippas 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 vid exponering i livmodern

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 formerna av missbildningar inkluderar neuralrörsdefekter, ansiktsdysmorfier, läpp- och gomspalt, kraniostenos, defekter i hjärta och njurar och urogenitala defekter, missbildningar i extremiteter (inklusive bilateral aplasi av strålbenet) och multipla missbildningar av flera olika organ.

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 direkt toxicitet på hörselfunktionen. Fall beskriver både ensidig och bilateral dövhet eller hörselnedsättning. Utfallet har inte rapporterats i samtliga fall, men i majoriteten av de fall där utfall rapporterats var skadan irreversibel.

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 vid exponering i livmodern

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 enheter lägre än hos barn som exponerats för andra antiepileptika. Även om inverkan av förväxlingsfaktorer (confounding factors) inte kan uteslutas, finns det bevis för att risken för intellektuell nedsättning hos barn som exponerats för valproat inte är beroende av maternell 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 3 gånger högre) och autism under barndomen (cirka 5 gånger högre) 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 att utveckla ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) (cirka 1,5 gånger högre) jämfört med den oexponerade studiepopulationen.

Om en kvinna planerar en graviditet

För indikationen epilepsi, om en kvinna planerar att bli gravid, måste en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi ompröva behandlingen med valproat och överväga andra behandlingsalternativ. Alla ansträngningar bör göras för att byta till lämplig alternativ behandling före konception, och innan användning av preventivmedel avbryts (se avsnitt 4.4). Om ett byte inte är möjligt ska kvinnan få ytterligare rådgivning om riskerna med valproat för det ofödda barnet för att stödja sitt välgrundade beslut om familjeplanering.

För indikationen bipolär sjukdom, om en kvinna planerar att bli gravid, ska en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla bipolär sjukdom konsulteras och behandlingen med valproat ska avbrytas och vid behov ersättas av en alternativ behandling före konception, och innan användning av preventivmedel avbryts.

Gravida kvinnor

Valproat är kontraindicerat som behandling för bipolär sjukdom under graviditeten. Valproat är kontraindicerat som behandling för epilepsi under graviditet, förutom i de fall det inte finns något lämpligt alternativ till behandling av epilepsi (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Om en kvinna som använder valproat blir gravid, ska hon omedelbart hänvisas till en specialistläkares mottagning för övervägande av alternativ behandling. Under graviditet kan moderns tonisk-kloniska anfall och status epilepticus som förknippas med syrebrist orsaka en särskild dödsrisk för modern och det ofödda barnet.

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

- Använda den lägsta effektiva dosen och dela den dagliga dosen av valproat i flera små doser som ska tas under hela dagen. Användningen av en beredningsform med förlängd frisättning kan vara att föredra före andra beredningsformer för att undvika hög maximal plasmakoncentration (se avsnitt 4.2).

Alla patienter som exponeras för valproat under en graviditet och deras partner bör hänvisas till en specialistläkare med kunskaper om missbildningar för utvärdering och rådgivning avseende den exponerade graviditeten. Specialiserad prenatal övervakning bör 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 det förhindrar fosterskador eller missbildningar orsakade av exponering för valproat.

Fertila kvinnor

Östrogeninnehållande produkter

Östrogeninnehållande produkter, inklusive hormonella preventivmedel, som innehåller östrogen, kan öka clearance av valproat, vilket kan resultera i minskad serumkoncentration av valproat och potentiellt minskad effekt (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 tagit valproat under graviditeten. Detta hemorragiska syndrom är förenat med trombocytopeni, hypofibrinogenemi och/eller med en minskning av andra koagulationsfaktorer. Afibrinogenemi har även rapporterats och kan vara dödlig. Detta syndrom måste dock särskiljas från minskningen av K-vitaminfaktorer orsakad av fenobarbital och enzyminducerare. Därför

bör antal trombocyter, plasmanivåer av fibrinogen, koagulationstester och koagulationsfaktorer undersökas hos nyfödda.

- Fall av hypoglykemi har rapporterats hos nyfödda, vars mödrar har tagit valproat under tredje trimestern.
- Fall av hypotyreos har rapporterats hos nyfödda, vars mödrar har tagit valproat under graviditeten.
- Utsättningssyndrom (såsom agitation, irritabilitet, hyperexcitabilitet, skakningar, hyperkinesi, onormala spänningar i kroppen, tremor, kramper och svårigheter att äta) kan inträffa hos nyfödda vars mödrar har tagit valproat under den sista trimestern.

Män och eventuell risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn vars pappor behandlats med valproat inom 3 månader före befruktningen

En retrospektiv observationsstudie i 3 nordiska länder tyder på en ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn (från 0 till 11 års ålder) vars pappor behandlats med valproat som monoterapi inom 3 månader före befruktningen jämfört med barn vars pappor behandlats med lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi, med en poolad justerad riskkvot på 1,50 (95 % KI: 1,09-2,07). Den justerade kumulativa risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning varierade mellan 4,0 % och 5,6 % i gruppen med valproat jämfört med mellan 2,3 % och 3,2 % i den sammansatta gruppen med lamotrigin/levetiracetam. Studien var inte tillräckligt omfattande för att undersöka sambanden med specifika subtyper av neuropsykiatrisk funktionsnedsättning, och begränsningar i studien inkluderade potentiella störfaktorer (confounding) såsom indikation och skillnader i uppföljningstid mellan exponeringsgrupperna. Den genomsnittliga uppföljningstiden för barn i valproatgruppen varierade mellan 5,0 och 9,2 år jämfört med 4,8 och 6,6 år för barn i gruppen med lamotrigin/levetiracetam. I allmänhet finns det en möjlig ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn vars pappor behandlats med valproat inom 3 månader före befruktningen. Orsakssambandet med valproat är dock inte bekräftat. I studien utvärderades inte heller risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn till män som avbröt valproatbehandlingen mer än 3 månader före befruktningen (dvs. nya spermier som inte exponerats för valproat har hunnit bildas).

Som en försiktighetsåtgärd ska förskrivare informera manliga patienter om den eventuella risken och diskutera behovet av användning av ett effektivt preventivmedel, både hos patienten och den kvinnliga partnern, under behandlingen med valproat och under minst 3 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). De manliga patienterna ska inte donera spermier under behandlingen eller inom minst 3 månader efter avslutad behandling.

Förskrivaren ska regelbundet granska behandlingen hos manliga patienter som använder valproat för att utvärdera om valproat är den lämpligaste behandlingen för patienten. För manliga patienter som planerar att skaffa barn ska andra lämpliga behandlingsalternativ övervägas och diskuteras med den manliga patienten. Individuella omständigheter bör utvärderas i varje enskilt fall. En specialistläkare med erfarenhet av behandling av epilepsi eller bipolär sjukdom bör rådfrågas enligt behov.

Amning

Valproat utsöndras i bröstmjolk med en koncentration på mellan 1 % och 10 % av moderns serumnivåer av valproat. Hematologiska sjukdomar har noterats hos nyfödda/spädbarn som ammas av behandlade kvinnor (se avsnitt 4.8).

Ett beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller avsluta/avstå från behandlingen med Deprakine med hänsyn taget till nyttan med amningen för barnet och nyttan med behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Amenorré, polycystiska ovarier och förhöjda testosteronnivåer har rapporterats hos kvinnor som använder 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 i uppgifter som kräver noggrannhet (risk för sömnhet särskilt i kombinationsbehandling eller tillsammans med bensodiazepiner, se avsnitt 4.3). Vid insättning av läkemedlet bör man avstå från att framföra motorfordon och använda farliga maskiner, tills läkemedlets effekter är kända.

4.8 Biverkningar

Gastrointestinala symtom är vanligaste biverkningar av natriumvalproat hos vuxna och förekommer i början av behandlingen. De är vanligen lindriga eller medelsvåra, övergående och kräver sällan att behandlingen ska avbrytas. De kan förhindras genom att ta läkemedlet 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)				Myelodysplastiskt syndrom		
Blodet och lymf-systemet		Anemi, trombo-cytopeni (se avsnitt 4.4)	Pancytopeni. leukopeni	Benmärgs-depression inkluderande erythrocyt aplasi (pure red cell aplasia), agranulocytos, makrocytär anemi, makrocytos	Eosinofili, minskad fibrinogen-koncentration	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Endokrina systemet			SIADH (Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH), hyperandrogenism (hirsutism, virilism, akne, håravfall enligt manligt mönster och/eller ökning av androgener)	Hypotyreos		
Metabolism och nutrition		Hyponatremi, hyperinsulinemi, minskad HDL-kolesterolnivå, viktminskning, viktökning ⁷		Hyperammonemi ¹ , fetma		Hypokarbitemi (se avsnitt 4.3 och 4.4)
Psykiska störningar		Förvirringstillstånd, hallucinationer, aggressivitet ² , agitation ² , uppmärksamhetsstörning ² , aptitlöshet		Beteendevikelser ² , psykomotorisk hyperaktivitet ² , inlärings-svårigheter ² , insomnings-svårigheter	Psykos, ångest, depression	
Centrala och perifera nervsystemet	Tremor	Extrapiramidala symtom, stupor ³ , sömnlighet, kramper ³ , försämrat minne, huvudvärk, nystagmus, yrsel ⁴	Koma ³ , encefalopati ³ , letargi ³ , reversibel parkinsonism, ataxi, parestesier, förvärrade kramper (se avsnitt 4.4)	Reversibel demens associerad med reversibel hjärnatrofi, diplopi, dysartri, koordinationsrubbningar		
Öron och balansorgan		Dövhet				
Blodkärl		Blödningar (se avsnitt 4.4 och 4.6)	Vaskulit			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Pleura-utgjutning			

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Illamående ⁵	Kräkningar, tandköttsproblem (huvudsakligen gingival hyperplasi), stomatit, smärtor i övre magtrakten ⁵ , diarré ⁵	Pankreatit (ibland letal, se avsnitt 4.4)			
Lever och gallvägar		Leverskada (se avsnitt 4.4)				
Hud och subkutan vävnad		Överkänslighetsreaktioner, övergående och/eller dosberoende håravfall, problem med naglar och nagelbädd	Angioödem, hudutslag, hårproblem (som onormal hårstruktur, ändrad hårfärg, onormal hårväxt)	Toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)		
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Sänkt bentäthet ⁶ , osteopeni ⁶ , osteoporos ⁶ och frakturer ⁶	Systemisk lupus erythematosus (SLE) (se avsnitt 4.4), rabdomyolys (se avsnitt 4.4)		
Njurar och urinvägar		Urininkontinens	Njursvikt	Enures, tubulointerstitiell nefrit, Fanconis syndrom		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Dysmenorré	Amenorré	Manlig infertilitet (se avsnitt 4.6), polycystiska ovarier		
Medfödda och/eller genetiska störningar	Medfödda missbildningar och utvecklingsstörning (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.6)					

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället			Hypotermi, icke-svårt perifert ödem			
Undersökningar				Minskning av koagulationsfaktorer, onormala koagulationstester (såsom förlängd protrombintid, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, förlängd trombintid, förhöjt INR-värde), biotinbrist/biotinidasbrist		

¹ Isolerad och måttlig hyperammonemi utan ändringar i leverfunktionsprover kan förekomma, men bör inte leda till att behandlingen avbryts. Hyperammonemi med neurologiska symtom har också rapporterats. I sådana fall bör ytterligare undersökningar övervägas (se avsnitt 4.3 och 4.4 *Rubbning i ureacykeln och risk för hyperammonemi* och *Patienter med ökad risk för hypokarnitinemi*).

² Dessa biverkningar har främst konstaterats hos barn.

³ Stupor och letargi, som ibland leder till övergående koma/encefalopati har rapporterats. Dessa fall var isolerade eller kunde sättas i samband med en ökad förekomst av kramper under behandlingen, men avtog när behandlingen upphörde eller dosen minskades. Fallen inträffade vanligen vid kombinationsbehandling (särskilt med fenobarbital eller topiramid) eller efter en plötslig ökning av natriumvalproatdosen.

⁴ Yrsel några minuter efter en intravenös injektion. Försvinner av sig själv inom några minuter.

⁵ Illamående, smärta i övre delen av buken och diarré förekommer hos vissa patienter i början av behandlingen. Dessa symtom försvinner ofta efter några dagar och kräver inte att behandlingen ska avslutas. Illamående har också observerats några minuter efter en intravenös injektion; det försvinner av sig själv inom några minuter.

⁶ Hos patienter som använt natriumvalproat under en lång tid har rapporterats bl.a. minskad bentäthet, osteopeni, osteoporos och benbrott. Mekanismen med vilken natriumvalproat påverkar benomsättningen är inte känd.

⁷ Viktökning är en riskfaktor för polycystiskt ovariesyndrom och bör övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

Biverkningar som rapporterats efter lansering

Blodet och lymfsystemet

Enskilda fall av minskad trombocyttaggregation och förlängd blödningstid har rapporterats. Dessa har vanligtvis inte förknippats med kliniska tecken. De har särskilt varit associerade med höga doser (natriumvalproat har en hämmande effekt på den andra fasen av trombocyttaggregation, 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 allvarig 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

I överdoseringsfall är CNS-relaterade symtom från sömnlighet till djup medvetslöshet vanligaste beskrivna biverkningar. Följande symtom är möjliga: illamående, kräkningar, yrsel (5–6-faldig överdos) och CNS-depression, djup medvetslöshet och försämrad andning (10–20-faldig överdos), hypotension och cirkulationskollaps eller chock. I samband med stora överdoser har metabolisk acidosis rapporterats. Stora överdoser har kunnat leda till död, men detta är inte vanligt.

Natrium i natriumvalproat kan leda till hypernatremi i överdosfall.

Behandling

Vanligtvis är den viktigaste behandlingen i överdosfall att hämma absorptionen med medicinskt kol och dess effekt är desto bättre ju snabbare det ges. Patienten ska ges vanlig supportiv behandling. Dessutom ska man sörja för tillräcklig urinutsöndring för att säkerställa att läkemedlet elimineras. Hemodialys, hemoperfusion samt naloxon har använts vid stora överdoser. Magsköljning kan vara nyttig i situationer där patienten har tagit ett preparat som absorberas långsamt.

Om överdoseringen av valproat leder till hyperammonemi kan karnitin administreras intravenöst för att normalisera ammoniaknivåerna.

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 människa. Verkningsmekanismen av natriumvalproat är inte känd. Flera olika hypoteser har förslagits som verkningsmekanism. Effekten antas åtminstone delvis bero på den ökade nivån av gamma-aminosmörtsyra (GABA), en hämmande signalsubstans i nervsystemet, i hjärnan. Natriumvalproat har konstaterats påverka den elektriska aktiviteten i hjärnan (EEG) hos epilepsipatienter. Det har konstaterats till exempel minska spik-våg (spike-wave)-utbrott hos patienter med generaliserade frånvaroanfall. Natriumvalproat har inte konstaterats ha betydande hypnotisk effekt. Det har inte heller en betydande effekt på andning, blodtryck, njurfunktion eller kroppstemperatur.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Den genomsnittliga biotillgängligheten för natriumvalproat är 90–100 % efter oral eller intravenös administrering och den skiljer sig inte betydligt mellan friska frivilliga och patienter som får antiepileptika. Natriumvalproat absorberas snabbt från Deprakine depottabletter och maximal plasmakoncentration nås inom 1–4 timmar för att därefter ligga stabilt under 4–14 timmar. Föda bromsar absorptionen av natriumvalproat i någon grad, men har ingen betydelse för biotillgängligheten vid kontinuerlig behandling. Sambanden mellan given dos och effekt respektive plasmakoncentration och effekt är ofullständigt utredda.

Distribution

Distributionsvolymen för natriumvalproat varierar mellan 0,1–0,4 l/kg. Distributionsvolymen begränsas närmast till blodrummet, varifrån en snabb förflyttning sker till den extracellulära vätskan. Natriumvalproat är till cirka 90 % bundet till serumprotein, närmast albumin. Proteinbindningen är dosberoende och mättad. Den höga proteinbindningsgraden kan medföra risk för kliniskt betydelsefulla interaktioner med andra antiepileptika, främst fenytoin (se avsnitt 4.5).

Koncentrationen av valproinsyra i hjärnryggmärgsvätskan ligger nära den fria koncentrationen i plasma.

Placentapassage (se avsnitt 4.6)

Valproat passerar placentabariären hos djurarter och hos människor.

- Hos djurarter passerar valproat placenta, i lika stor utsträckning som hos människor.
- Hos människor har koncentrationen av valproat i navelsträngen hos nyfödda vid födseln undersökts enligt flera publikationer. Valproats serumkoncentration i navelsträngen, som representerar den hos fostren, var lika med eller något högre än hos mödrarna.

Om Deprakine ges till ammande mödrar, utsöndras det i bröstmjölken i mycket låga koncentrationer (1–10 % av totalkoncentrationen i serum).

Natriumvalproat utsöndras i mindre grad i saliv. Koncentrationen av natriumvalproat i saliven beror inte på plasmakoncentrationen.

Halveringstiden är cirka 8–20 timmar och den är vanligen kortare hos barn.

Halveringstiden är längre om njurfunktionen är nedsatt.

Jämviktskoncentration i plasma uppnås snabbt (inom 3–4 dagar) efter oral administrering.

Efter intravenös administrering kan jämviktskoncentrationen i plasma uppnås inom några minuter, varefter den kan upprätthållas med venös infusion.

Metabolism

Natriumvalproat metaboliseras främst i levern. Största delen metaboliseras genom glukuronisering (cirka 40 %) främst via enzymerna UGT1A6-, UGT1A9- och UGT2B7. Den inducerar inte sin egen metabolism eller ökar inte nedbrytningen av andra substanser, såsom kombinationen av östrogen och progestin. Detta beror på att det inte har en enzyminducerande effekt på cytokrom P450-systemet. Andra läkemedel kan snabba upp metabolismen av natriumvalproat genom att inducera aktiviteten av mikrosomala enzymer i levern.

Eliminering

Natriumvalproat utsöndras främst i urinen efter glukuronidkonjugering och metabolism som baseras på betaoxidation.

Enbart små mängder natriumvalproat utsöndras i urinen oförändrat.

Natriumvalproatmolekylen kan dialyseras, men enbart dess fria form (cirka 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 litteratordata 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

Mutagenitet och karcinogenitet

Valproat var varken mutagen i bakterier eller i muslymfomanalys *in vitro* och inducerade inte DNA-reparation i primära hepatocytkulturer från råttor. *In vivo* erhöles emellertid motstridiga resultat vid teratogena doser beroende på administreringsväg. Efter oral administrering (den huvudsakliga administreringsvägen hos människor), inducerade valproat inte kromosomavvikelser i benmärg i råttor eller dominanta letalmutationer hos möss. Intraperitoneal injektion av valproat ökade DNA-strängbrott och kromosomskador hos gnagare.

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

Icke-kliniska data från konventionella cancerstudier visar ingen särskild risk för människa.

Reproduktionstoxicitet

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 400 mg/kg/dag respektive 150 mg/kg/dag med associerade NOAELs för testikelfynd på 270 mg/kg/dag hos vuxna råttor respektive 90 mg/kg/dag hos vuxna hundar. Jämförelser av säkerhetsmarginaler baserade på extrapolerad AUC hos råttor och hundar tyder på att det eventuellt inte finns någon säkerhetsmarginal.

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 reproduktionförmågan. Manlig infertilitet har dock identifierats som en oönskad effekt hos människor (se avsnitt 4.6 och 4.8).

Effekt av valproat på utvecklingen av testiklar och bildningen av spermier samt fertilitet hos människa kan inte uteslutas.

Valproat har konstaterats vara teratogent och orsaka medfödda missbildningar i flera organsystem (såsom njur- och skelettdefekter) hos möss, råttor och kaniner.

Djurstudier visar att exponering för valproat i livmodern resulterar i morfologiska och funktionella förändringar av hörselsystemet hos råttor och mus.

Beteendeförändringar har observerats i första generationens avkomma av möss och råttor efter exponering i livmodern. Vissa beteendeförändringar har också observerats i andra generationen och de var mindre uttalade i tredje generationen av möss efter en akut exponering i livmodern för teratogena valproatdoser i den första generationen. De bakomliggande verkningsmekanismerna och kliniska relevansen av dessa fynd är okända.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sampolymer av akryl- och metakrylsyrastrar innehållande kvarternära ammoniumkloridgrupper (Eudragit RS PM), etylcellulosa, vattenhaltig kolloidal kiseloxid, hypromellos, neutral sampolymer av metakryl- och akrylsyrastrar (Eudragit E30D), Makrogol 6000, talk och titandioxid.

En 300 mg tablett innehåller 28 mg natrium.

En 500 mg tablett innehåller 46 mg natrium.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

- Kartong 100 depottabletter (2 plaströr med 50 depottabletter)
- Blisterförpackning 100 depottabletter (PVC/PVDC/aluminiumfolie)
- Blisterförpackning 100 depottabletter (aluminiumfolie)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi Oy
Norrskensgränden 1
02100 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

300 mg: 10266

500 mg: 10267

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 juli 1990

Datum för den senaste förnyelsen: 9 april 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

21.5.2024