

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valproat Sandoz 300 mg depottabletit

Valproat Sandoz 500 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

300 mg depottabletti:

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi depottabletti sisältää 1,29 mmol (29,7 mg) natriumia.

500 mg depottabletti:

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi depottabletti sisältää 2,14 mmol (49,2 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Valkoinen, puvunmuotoinen depottabletti, jossa on jakouurre kummallakin puolella.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Primaarisesti yleistynyt epilepsia

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

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

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Epilepsia

Tehokas annos ja pitkäaikaishoidon kesto on määritettävä yksilöllisesti. Tavoitteena on potilaan pitäminen kohtauksettomana mahdollisimman pienellä annoksella, etenkin raskauden aikana. Potilaan seuranta suositellaan annoksen titrausvaiheessa. Vuorokausiannoksen, plasman lääkeainepitoisuuden ja terapeuttisen vaikutuksen välistä hyvää korrelaatiota ei ole osoitettu, mutta tavoitteena oleva plasman natriumvalproaattipitoisuus on yleensä 60–100 mikrog/ml (400-700 mikromol/l). Mahdollisuutta, että suotuisia tuloksia voitaisiin saavuttaa pienemmillä tai suuremmilla pitoisuuksilla, ei kuitenkaan ole suljettu pois etenkin lapsilla.

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

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

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

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

Yleensä voidaan käyttää seuraavaa annosta:

Monoterapia

Aloitusannos

Aikuiset ja lapset: Aloitusannos on 10-20 mg natriumvalproaattia painokiloa kohti vuorokaudessa jaettuna kahteen annokseen aterioiden yhteydessä. Natriumvalproaatin annosta suurennetaan viikoittain 5-10 mg/kg/vrk kerrallaan kunnes toivottu hoitovaikutus saavutetaan.

Ylläpitoannos

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

Aikuiset: 9-35 mg natriumvalproaattia painokiloa kohti vuorokaudessa.

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

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

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

Valproat Sandoz -valmistetta voidaan antaa lapsille, jos he pystyvät nielemään nämä lääkemuodot. Valproat Sandoz 300/500 mg depottabletit voidaan puolittaa, ja annosmuutos voidaan tehdä tarkasti.

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

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

Yhdistelmähoito

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

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

Manian hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä:

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

Lapset ja nuoret: Valproat Sandoz -valmisteen tehoa manian hoitoon kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä ei ole arvioitu alle 18-vuotiailla potilailla. Lapsia koskevat turvallisuustiedot ks. kohta 4.8.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Ks. kohdat 4.3 ja 4.4.

Tytöt, nuoret naiset, hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

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

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Valproat Sandoz on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- Epilepsian hoito
 - raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
 - naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito
 - raskauden aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
 - naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- yliherkkyys natriumvalproaatille, valproiinihapolle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- maksan ja/tai haiman vajaatoiminta
- potilasanamneesissa tai sukuanamneesissa vaikea maksan toimintahäiriö (etenkin lääkkeeseen liittyvä)
- maksaporfyria
- verenvuototaipumus
- potilailla, joilla tiedetään olevan mitokondriaalista polymeraasi gamma (POLG) -entsyymiä koodaavan tuman geenin mutaatioiden aiheuttama mitokondriotauti (esimerkiksi Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä), ja alle kaksivuotiailla lapsilla, joilla epäillään olevan POLG-mutaatioon liittyvä sairaus (ks. kohta 4.4)
- Potilaat, joilla on tiedossa oleva ureakierron häiriö (ks. kohta 4.4).

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tytöt, nuoret naiset, hedelmällisessä iässä olevat naiset ja raskaana olevat naiset:

Raskaudenehkäisyohjelma

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

Valproat Sandoz on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

Epilepsian hoito

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

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito

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

Raskaudenehkäisyohjelman ehdot:

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että

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

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

Tytöt

- Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että tyttöjen vanhemmat/huoltajat ymmärtävät tarpeen ottaa yhteyttä erikoislääkäriin, kun valproaattia käyttävän tytön kuukautiset alkavat.
- Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että tyttöjen, joiden kuukautiset ovat alkaneet, vanhemmille/huoltajille tarjotaan kattavasti tietoa synnyntäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden riskeistä mukaan lukien näiden riskien suuruudesta kohdussa valproaatille altistuneille lapsille.

- Lääkettä määrävän erikoislääkärin on vuosittain arvioitava valproaattihoidon tarve uudelleen ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa potilaille, joiden kuukautiset ovat alkaneet. Jos valproaatti on ainoa sopiva hoito, on keskusteltava tarpeesta käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä ja kaikista muista raskauden ehkäisyohjelman 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.

Erikoislääkärin tekemä vuosittainen hoidon arvio

Erikoislääkärin on arvioitava vähintään kerran vuodessa, onko valproaatti sopivin hoito potilaalle. Erikoislääkärin on keskusteltava vuosittaisesta riskien hyväksymislomakkeesta ja varmistettava, että potilas on ymmärtänyt sen sisällön hoidon alussa ja jokaisen vuosittaisen hoitoarvion aikana.

Raskauden suunnittelu

Jos lääkettä epilepsian hoitoon käyttävä nainen suunnittelee raskautta, epilepsian hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on arvioitava valproaattihoito uudelleen ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Kaikki mahdollinen on tehtävä hoidon vaihtamiseksi sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään (ks. kohta 4.6). Jos vaihto ei ole mahdollista, naiselle on annettava lisäneuvontaa valproaattihoidon syntymättömään lapseen kohdistuvista riskeistä tukemaan hänen perhesuunnittelua koskevaa tietoon perustuvaa päätöstään. Jos lääkettä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon käyttävä nainen suunnittelee raskautta, on 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 vaihtoehtoista hoitoa. Potilaat, jotka ovat altistuneet valproaatille raskaana ollessaan ja heidän kumppaninsa on ohjattava teratologiaan perehtyneen erikoislääkärin vastaanotolle raskausaltistuksen arviointia ja neuvontaa varten (ks. kohta 4.6).

Apteekkihenkilökunnan on varmistettava, että

- potilaskortti annetaan joka kerta, kun valproaattia luovutetaan apteekista ja että potilaat ymmärtävät potilaskortin sisällön
- potilaita neuvotaan, että valproaattihoitoa ei saa keskeyttää ja että on välittömästi otettava yhteyttä erikoislääkəriin, jos suunnittelee tai epäilee raskautta.

Koulutusmateriaali

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

Estrogeenia sisältävät valmisteet

Estrogeenia sisältävien valmisteiden, mukaan lukien estrogeenia sisältävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, samanaikainen käyttö voi heikentää valproaatin tehoa (ks. kohta 4.5). Lääkettä määräävän lääkärin on seurattava kliinistä vastetta (kohtausten hallinta tai mielialan hallinta), kun estrogeenia sisältävien valmisteiden käyttö aloitetaan tai lopetetaan.

Toisaalta valproaatti ei heikennä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa.

Veri

Trombosytopenia, aplastinen anemia, agranulosytoosi ja pansytopenia liittyvät valproaatin käyttöön, ja ne voivat joissakin tapauksissa kehittyä vaikeiksi (ks. kohta 4.8). Veren kuvan (mukaan lukien trombosyyttiarvo, vuotoaika ja hyytymistestit) seuraamista suositellaan ennen hoidon aloittamista, ennen kirurgisia tai hammaskirurgisia toimenpiteitä ja silloin, jos potilaalla esiintyy spontaaneja hematoomia tai verenvuotoja.

Valproaatin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö lisää leukopenian ilmaantuvuutta.

Luuydinvauriot

Jos potilaalla on anamneesissa luuydinvaurio, häntä on seurattava huolellisesti.

Maksan toimintahäiriö

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

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

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

Kliiniset oireet

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

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

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

Maksan toiminnan seuranta maksatoksisuuden varalta

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

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

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

Haimatulehdus

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

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

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

Hyperammonemia, johon liittyy neurologisia oireita

Jos epäillään ureakierron entsyymihäiriötä, potilaalle tulee tehdä metaboliastetit ennen hoidon aloittamista valproiinihapon aiheuttaman hyperammonemiariskin takia (ks. kohta 4.3).

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

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

Potilaat, joilla tiedetään tai epäillään olevan jokin mitokondriotauti

Valproaatti voi aiheuttaa tai pahentaa perusmitokondriosairauksia, joita aiheuttavat mitokondriaalisen DNA:n sekä tuman POLG-geenin mutaatiot. Varsinkin valproaatin aiheuttamia akuutteja maksavaurioita ja maksaperäisiä kuolemantapauksia on raportoitu enemmän potilailla, joilla on mitokondriaalista POLG-entsyymiä koodaavan geenin mutaatioiden aiheuttamia perinnöllisiä neurometabolisia oireyhtymiä, esimerkiksi Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä. POLG-entsyymin toimintahäiriöihin liittyviä tauteja on aiheutta epäillä, jos potilaan suvussa on POLG-geenivirheitä tai potilaalla itsellään näihin tauteihin viittaavia oireita. Löydöksiä ovat esimerkiksi selittämätön enkefalopatia, vaikeahoitoinen epilepsia (paikallisalkuinen, myoklonioita), status epilepticus, kehitysviiveet, psykomotorinen taantuminen, aksonaalinen sensorimotorinen neuropatia, myopatia, pikkuaivoataksia, silmälihshalvaus tai komplisoitunut migreeni, johon liittyy oksipitaalinen aura. POLG-geenin mutaatioiden tutkimus on tehtävä osana näiden tautien diagnostista arviota nykyisen kliinisen käytännön mukaisesti (ks. kohta 4.3).

Kohtausten paheneminen

Epilepsialääkkeen käytön aloittaminen voi harvinaisissa tapauksissa johtaa kohtausten pahenemiseen tai uudentyyppisten kohtausten alkamiseen. Potilaita on neuvottava ottamaan välittömästi yhteys lääkäriin, jos kohtaukset pahenevat (ks. kohta 4.8).

Kohtausten provosoituminen

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

Lääkeaine voi harvoin provosoida astaattis-myoklonisia kohtauksia.

Yhteisvaikutukset karbapeneemien kanssa

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

Munuaisten vajaatoiminta

Valproaatin käyttö voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen virtsan ketoainemittaukseen käytettävässä tavanomaisessa nitroprussiditestissä.

Painonnousu

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

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

Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen

Potilailla, joita on hoidettu epilepsialääkkeillä useissa indikaatioissa, on raportoitu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä. Satunnaistettujen, lumekontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti myös itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin lisääntymisen mekanismia ei tunneta eikä saatavilla olevan tiedon perusteella valproaatin aiheuttaman lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois.

Tästä syystä potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän huoltajiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin jos itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Muut

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

Karnitiinipalmityylitransferaasin (CPT) tyyppin II puutos

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

Alkoholi

Alkoholin nauttimista natriumvalproaattihoidon aikana ei suositella.

Yksi Valproat Sandoz 300 mg depottabletti sisältää 1,29 mmol (29,7 mg) natriumia. Tämä vastaa noin 1,5 %:a WHO:n suosittelemasta korkeimmasta päivittäisestä annoksesta, joka on aikuisilla 2 g vuorokaudessa. Valproaatin enimmäisannos vuorokaudessa, 60 mg/kg/vrk, vastaa 22 %:a WHO:n suosittelemasta korkeimmasta päivittäisestä annoksesta 75 kg:n painoisella potilaalla.

Valproat Sandoz 300 mg depottabletin natriumpitoisuus katsotaan korkeaksi. Tämä on huomioitava etenkin vähäsuolaista ruokavaliota noudattavilla potilailla.

Yksi Valproat Sandoz 500 mg depottabletti sisältää 2,14 mmol (49,2 mg) natriumia. Tämä vastaa noin 2,5 %:a WHO:n suosittelemasta korkeimmasta päivittäisestä annoksesta, joka on aikuisilla 2 g vuorokaudessa. Valproaatin enimmäisannos vuorokaudessa, 60 mg/kg/vrk, vastaa noin 22 %:a WHO:n suosittelemasta korkeimmasta päivittäisestä annoksesta 75 kg:n painoisella potilaalla. Valproat Sandoz 500 mg depottabletin natriumpitoisuus katsotaan korkeaksi. Tämä on huomioitava etenkin vähäsuolaista ruokavaliota noudattavilla potilailla.

Huom.:

Valproat Sandoz -depottabletin kuori saattaa poistua ulosteen mukana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valproaatin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Psykoosilääkkeet, MAO-estäjät, masennuslääkkeet ja bentsodiatsepiinit

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

Fenobarbitaali

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

Primidoni

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

Fenytoiini

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

Karbamatsepiini

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

Lamotrigiini

Valproaatti vähentää lamotrigiinin metaboliaa ja lähes kaksinkertaistaa lamotrigiinin keskimääräisen puoliintumisaajan. Tämä yhteisvaikutus voi lisätä lamotrigiinin toksisuutta, etenkin vaikeita ihottumia. Siksi kliininen seuranta on suositeltavaa, ja annosta on muutettava (lamotrigiiniannosta pienennettävä) tarpeen mukaan.

Felbamaatti

Valproiinihappo voi vähentää felbamaatin keskimääräistä puhdistumaa 16–21 %.

Tsidovudiini

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

Litium:

In vivo -yhteisvaikutustutkimuksessa ei havaittu litiumin ja valproiinihapon merkittävää yhteisvaikutusta.

Ketiapiini (CYP2C9-substraatti):

In vivo -yhteisvaikutustutkimuksessa ei havaittu ketiapiinin ja valproiinihapon merkittävää farmakokineettistä yhteisvaikutusta.

Bupropioni (2B6-substraatti):

Viidellä potilaalla tehdyssä tutkimuksessa bupropionin aktiivisen metaboliitin AUC-arvo lähes kaksinkertaistui, kun valproaattia annettiin samanaikaisesti bupropionin kanssa. Yhdellä potilaalla valproaattitaso nousi lähes 30 %.

Olantsapiini:

Retrospektiivisessä tutkimuksessa lapsilla, jotka saivat valproiinihappoa, olantsapiinia tai kumpaakin vaikuttavaa ainetta samanaikaisesti, yhdistelmä vaikutti lisäävän maksatoksisuutta (ks. kohta 4.4). Valproaatti vähensi olantsapiinipitoisuuksia aikuisilla (noin 50 %), mikä saattaa liittyä psykoosin palautumiseen. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia ei vielä tunneta.

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 plasmassa. Kliinisissä tutkimuksissa propofolin tarve valproiinihappohoitoa saaneiden potilaiden yleisanestesiassa oli noin 25–35 % pienempi kuin potilailla, jotka eivät käyttäneet valproiinihappoa. Propofoliannoksen pienentämistä on harkittava, jos sitä käytetään yhdessä valproaattihapon kanssa.

Nimodipiini:

Nimodipiinilla ja valproiinihapolla samanaikaisesti hoidettujen potilaiden nimodipiinialtistus voi nousta 50 %. Sen vuoksi nimodipiiniannosta on pienennettävä hypotension varalta.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset valproiinihappoon

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

Felbamaatin ja valproaatin yhdistelmä kuitenkin vähentää valproiinihapon puhdistumaa 22–50 %, minkä seurauksena valproiinihapon pitoisuus plasmassa suurenee. Valproiinihappoannostusta 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:

Meflokiini lisää valproiinihapon metaboliaa, ja sillä on konvulsivinen vaikutus. Siksi yhdistelmähoidon aikana saattaa esiintyä epilepsia-kohtauksia.

Maksaentsymien estäjät:

Seerumin valproiinihappopitoisuudet voivat nousta jos samanaikaisesti käytetään maksaentsyymejä estäviä lääkevalmisteita kuten simetidiiniä tai erytromysiiniä.

Karbanepeneemilääkkeet:

Seerumin valproaattipitoisuuden on raportoitu pienenevän, kun sitä käytetään samanaikaisesti karbanepeneemien kanssa (kuten meropenemi, panipeneemi ja imipeneemi). Valproaattipitoisuus laskee

noin kahdessa päivässä 60–100%. Pitoisuuden alenemisen nopeudesta ja suuruudesta johtuen karbapeneemien käyttö valproaattihoidossa olevilla potilailla on vaikea toteuttaa, eikä sitä suositella potilaille, joilla valproiinihappohoito on vakaata (ks. kohta 4.4).

Rifampisiini:

Rifampisiini voi pienentää veren valproiinihappopitoisuutta, jolloin valproiinihapon hoitovaikutus vähenee. Siksi valproaattihapon annostusta voi olla tarpeen muuttaa, jos sitä käytetään samanaikaisesti rifampisiin 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. Ne voivat lisätä valproaatin puhdistumaa, mikä 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.

Muut yhteisvaikutukset

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.

K-vitamiinin antagonistit

Protrombiinin määrää on seurattava tarkkaan, jos samanaikaisesti käytetään K-vitamiinin antagonistia (vaikutuksen tehostuminen). Valproiinihappo voi tehostaa myös asetyylisalisyylhapon vaikutusta.

Voimakkaasti proteiiniin sitoutuvat lääkkeet

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Teratogeenisyys ja vaikutukset kehitykseen

Valproaatille raskauden aikana altistumiseen liittyvä riski

Valproaatin käyttö sekä monoterapiana että yhdistelmäterapiassa liitetään usein poikkeaviin raskauden lopputuloksiin. Saatavilla olevan tiedon mukaan valproaatin käyttöön yhdistelmähoitona liittyy suurempi epämuodostumien riski kuin valproaattiin monoterapiana. Eri eläinlajeilla sekä ihmisillä on osoitettu, että valproaatti läpäisee veri-istukkaesteen (ks. kohta 5.2).

Synnynnäiset epämuodostumat

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

Saatavilla olevat tiedot osoittavat pienten ja suurten epämuodostumien esiintyvyyden kasvun.

Tavallisimpia epämuodostumia ovat hermostoputken kehityshäiriö, kasvojen epämuodostumat, huuli- ja suulakihalkio, ahdaskallosuus, 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

Kehityshäiriöt

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

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

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

Pitkäaikaistuloksia on vain vähän.

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

Rajallinen tutkimustieto viittaa siihen, että kohdussa valproaatille altistuneet lapset saattavat olla alttiimpia tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) oireiden kehittymiselle (noin 1,5-kertainen riski) verrattuna altistumattomaan taustaväestöön.

Tytöt ja hedelmällisessä iässä olevat naiset.

Estrogeenia sisältävät valmisteet

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

Jos nainen suunnittelee raskautta

Jos lääkettä epilepsian hoitoon käyttävä nainen suunnittelee raskautta, epilepsian hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on arvioitava valproaattihoito uudelleen ja harkittava vaihtoehtoisia hoitoa. Kaikki mahdollinen on tehtävä hoidon vaihtamiseksi sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä

ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään (ks. kohta 4.4). Jos vaihto ei ole mahdollista, naiselle on annettava lisäneuvontaa valproaattihoidon syntymättömään lapseen kohdistuvista riskeistä tukemaan hänen perhesuunnittelua koskevaa tietoon perustuvaa päätöstään.

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

Raskaana olevat naiset

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

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

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

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

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

Riskit vastasyntyneelle

- Vastasyntyneiltä, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden aikana, on raportoitu verenvuoto-oireyhtymätapauksia erittäin harvoin. Tämä verenvuoto-oireyhtymä liittyy trombosytopeniaan, hypofibrinogenemiaan ja/tai muiden hyytymistekijöiden vähenemiseen. On raportoitu myös afibrinogenemiaa, joka voi olla kuolemaan johtava. Tämä oireyhtymä on kuitenkin erotettava K-vitamiinitekijöiden vähenemisestä, jota voivat aiheuttaa fenobarbitaali ja muut entsyymi-induktorit. Siksi on tutkittava vastasyntyneen verihiutalemäärä, plasman fibrinogeenipitoisuus, hyytymiskokeet ja hyytymistekijät.
- Vastasyntyneiltä, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, on raportoitu hypoglykemia tapauksia.
- Vastasyntyneiltä, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden aikana, on raportoitu kilpirauhasen vajaatoimintatapauksia.
- Vastasyntyneille, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, voi ilmaantua vieroitusoireyhtymä (kuten erityisesti ahdistuneisuutta, ärtyvyyttä, yllärtyvyyttä, hermostuneisuutta, hyperkinesiaa, toonisuuden häiriöitä, vapinaa, kouristuksia ja ruokintaongelmia).

Imetys

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

On päätettävä keskeytetäänkö rintaruokinta vai keskeytetäänkö/pidättyädytäänkö Valproat Sandoz -hoidosta ottaen huomioon rintaruokinnan hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Valproaattia käyttäneillä naisilla on raportoitu amenorreaa, monirakkulaisia munasarjoja ja suurentunutta testosteronitasoa (ks. kohta 4.8). Valproaatin anto voi heikentää myös miesten hedelmällisyyttä (ks. kohta 4.8). Tapausraportit osoittavat, että vaikutukset hedelmällisyyteen menevät ohi hoidon lopettamisen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valproat Sandoz -valmisteella on tuntuva vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Haittavaikutusprofiilin (huimaus, väsymys ja uneliaisuus) perusteella ei-toivottuja vaikutuksia on odotettavissa. Tämä on otettava huomioon ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä.

Epilepsia on jo itsessään syy noudattaa varovaisuutta näissä toimissa, etenkin jos potilas ei ole ollut pitkiä aikoja kohtaukseton.

Yhdistelmähoito (myös bentsodiatsepiinien käyttö) saattaa voimistaa tätä vaikutusta (ks. kohta 4.5).

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset luokitellaan esiintymistiheyden mukaan. Määritelmät ovat seuraavat:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

Harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)

Harvinainen

Myelodysplastinen oireyhtymä.

Veri ja imukudos

Yleinen

Anemia, trombosytopenia (jälkimmäisen riski riippuu annoksesta ja on suhteellisesti muita yleisempi naisilla ja ikääntyneillä).

Melko harvinainen

Leukopenia, pansytopenia.

Harvinainen

Hyytymistekijä VIII:n puutos, luuydinlama mukaan lukien punasoluaplasia, agranulosytoosi, makrosyyttinen anemia, makrosytoosi.

Tuntematon:

Lymfositosi, verenvuotojen pitkittyminen*.

* johtuu verihitaleiden aggregaation häiriintymisestä ja/tai hyytymistekijän VIII / von Willebrandin tekijän puutoksesta johtuvasta trombosyyttihäiriöstä.

Immuunijärjestelmä

Yleinen

Yliherkkyys.

Harvinainen

Systeeminen lupus erythematosus (LED)

Umpieritys

Melko harvinainen

Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH), hyperandrogenismi (hirsutismi, virilismi, akne, miestyypinen kaljuus, androgeenien liikatuotanto).

Harvinainen

Kilpirauhasen vajaatoiminta.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen

Hyponatremia.

Harvinainen

Hyperammonemia (ks. kohta 4.4)*, lihavuus.

Hyperammonemia ilman maksan vajaatoiminnan oireita. Tällöin hoitoa ei tarvitse lopettaa.

Hyperammonemiatapauksia, joihin liittyy neurologisia oireita, on myös raportoitu. Näissä tapauksissa on harkittava lisätutkimuksia.

Psyykkiset häiriöt

Yleinen

Sekavuustila, aggressiivisuus*, agitaatio*, keskittymisvaikeudet*, hallusinaatiot.

Harvinainen

*Epänormaali käyttäytyminen**, *psykomotorinen ylivilkkaus**, *oppimisvaikeudet**.

* erityisesti lapsilla.

Hermosto

Hyvin yleinen

Vapina.

Yleinen

Huimaus, ekstrapyramidaaliset häiriöt, jotka eivät välttämättä ole ohimeneviä, kouristukset (ks. kohta 4.4), uneliaisuus, tokkuraisuus*. muistin heikkeneminen, päänsärky, nystagmus

Melko harvinainen

Letargia*, kooma*, enkefalopatia*, kouristusten pahentuminen (ks. kohta 4.4), ohimenevä parkinsonismi, ataksia, parestesia.

Harvinainen

Ohimenevä dementia, johon liittyy ohimenevä aivoatrofia, kognitiiviset häiriöt.

Tunteeton

Apatia (kun samanaikaisesti annetaan epilepsialääkkeitä), sedaatio.

Diplopia

*Melko harvinaisissa tapauksissa johtaneet ohimenevään koomaan (enkefalopatiaan). Nämä olivat yksittäistapauksia tai liittyivät hoidon aikana ilmaantuneiden kouristuskohtausten lisääntymiseen,. Oireet vähenivät hoidon lopettamisen tai annostuksen pienentämisen myötä. Nämä tapaukset ilmaantuivat enimmäkseen yhdistelmähoitossa (erityisesti fenobarbitaalin tai topiramaatin kanssa) tai äkillisen annoksen nostamisen jälkeen.

Kuulo ja tasapainoelin

Yleinen

Kuulon menetys (korjaantuvaa ja pysyvää)

Verisuonisto

Yleinen:

Verenvuoto.

Melko harvinainen

Kutaaninen vaskuliitti.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen

Pleuraeffuusio.

Ruuansulatuselimistö

Hyvin yleinen

Pahoinvointi*.

Yleinen

Ylävatsakipu, ripuli, oksentelu*, ienten häiriöt (lähinnä ienhyperplasia), stomatiitti.

Melko harvinainen

Pankreatiitti (joskus kuolemaan johtava, ks. kohta 4.4), hypersalivaatio.

Tuntematon

Ruoansulatuskanavan häiriöt*, ummetus, ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen.

*Nämä ovat yleensä ohimeneviä ja ilmenevät hoidon alussa.

Maksa ja sappi

Yleinen

Maksavaurio (ks. kohta 4.4.)

Harvinainen

Porfyria.

Iho ja ihonalainen kudος

Yleinen

Alopesia.

Kynnen ja kynsipedin häiriöt.

Melko harvinainen

Angioedeema, ihottuma, hiusten häiriöt (kuten epänormaali rakenne, värin muutokset, epänormaali hiustenkasvu).

Harvinainen

Lääkerekaktio, johon liittyy eosinofilia ja systeeminen oireyhtymä (DRESS), erythema multiforme, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi.

Luusto, lihakset ja sidekudos

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

Harvinainen

Rabdomyolyyysi (ks. kohta 4.4).

Munuaiset ja virtsatiet

Yleinen

Virtsanpidätyskyvyttömyys

Melko harvinainen

Munuaisten vajaatoiminta.

Harvinainen

Enureesi, Fanconin oireyhtymä, tubulointerstiaalinen nefriitti.

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen

Kuukautiskivut, epäsäännölliset kuukautiset

Melko harvinaiset

Amenorrea.

Harvinainen

Miehen hedelmättömyys, munasarjojen monirakkulatauti

Hyvin harvinainen

Gynekomastia

Synnynäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen

Perifeerinen turvotus, hypotermia

Tutkimukset

Yleinen

Painon nousu* tai lasku.

Harvinainen

Hyytymistekijöiden (vähintään yhden) väheneminen, poikkeavat tulokset hyytymiskokeissa (esim. protrombiiniajan piteneminen (ks. kohta 4.4), aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan piteneminen, trombiiniajan piteneminen, INR-arvon suureneminen) (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

* Koska painonnousu on munasarjojen monirakkulataudin riskitekijä, sitä on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Valproaatin turvallisuusprofiili pediatriassa potilailla on verrattavissa sen turvallisuusprofiiliin aikuisilla, mutta jotkin haittavaikutukset ovat pediatriassa potilailla vaikeampia tai esiintyvät lähinnä pediatriassa potilailla. Imeväisillä ja pienillä lapsilla, etenkin alle 3-vuotiailla, on erityisesti vaikean maksavaurion riski. Pienillä lapsilla on myös erityisen suuri haimatulehdusriski. Nämä riskit pienenevät iän myötä (ks. kohta 4.4). Psykkisiä häiriöitä kuten aggressiota, kiihtyneisyyttä, tarkkaavuuden häiriöitä, poikkeavaa käytöstä, psykomotorista yliaktiivisuutta ja oppimishäiriöitä havaitaan lähinnä pediatriassa 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

Oireet

Akuutin, massiivisen yliannostuksen (plasman lääkeainepitoisuus 10–20-kertainen verrattuna maksimaalisiin terapeuttisiin pitoisuuksiin) kliiniset oireet ilmenevät yleensä koomana, johon liittyy lihasten hypotoniaa, hyporefleksiaa, mioosia, huonontunutta hengitystoimintaa, metabolista asidoosia, hypotensiota ja verenkiertokollapsi/sokki.

Oireet voivat kuitenkin vaihdella, ja hyvin suurten plasmapitoisuuksien yhteydessä on ilmoitettu kouristuskohtauksia. Joissakin tapauksissa massiivinen yliannostus on johtanut kuolemaan.

Natriumvalproaatin sisältämä natrium saattaa johtaa hypernatremiaan yliannostustapauksissa.

Seerumin suuret lääkeainepitoisuudet ovat aiheuttaneet sekä aikuisille että lapsille myös neurologisia häiriöitä, kuten kouristustaipumuksen lisääntymistä ja käyttäytymismuutoksia.

Hoito

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

Vaikeissa tapauksissa voidaan turvautua hemodialyysiin tai hemoperfuusioon.

Joissakin tapauksissa naloksonin käytöstä on ollut hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet, ATC-koodi: N03A G01

Valproiinihappo ja sen natriumvalproaattisuola ovat epilepsialääkkeitä.

Vaikutusmekanismia ei toistaiseksi tunneta täysin.

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

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

Jakautumistilavuus rajoittuu vereen, josta tapahtuu nopeaa siirtymistä solunulkoiseen tilaan.

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

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.

Hyvin pieniä määriä erittyi rintamaitoon (1-10 % lääkeaineen kokonaispitoisuudesta plasmassa).

Biotransformaatio

Valproaatti poistuu pääasiassa aineenvaihdunnan kautta; alle 5 % poistuu kehosta sellaisenaan.

Pääasiallisia reittejä ovat glukuronidikonjugaatio (noin 50 %) ja mitokondrioiden beetaoksideaatio (30–

40 %). Noin 10 % muuntuu eri johdannaisiksi sytokromi P450:n oksidaation myötä CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP3A4:n kautta.

Valproaatin ensisijainen biotransformaatioreitti on glukuronisaatio (~40 %), joka tapahtuu pääasiassa UGT1A6:n, UGT1A9:n ja UGT2B7:n kautta.

Valproaatti on substraatti eri UDPGT:ille, mukaan lukien UGT1A3 ja UGT2B7. Valproaatti estää maksaentsyymejä, kuten CYP2C9:ää, ja vähäisemmässä määrin CYP2C19:ää, CYP3A4:ää (heikko estäjä), epoksidihydrolaasia ja UGT:n eri isoentsyymejä.

Valproiinihapolla voi kohtalainen indusoiva vaikutus P-gp:hen.

Eliminaatio

Glukuronidaation ja beetatransformaation jälkeen aineenvaihduntatuotteet erittyvät pääasiassa virtsaan.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Valproaatin puhdistuma on 10 vuotta täyttäneillä lapsilla ja nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla on ilmoitettu. Alle 10-vuotiailla pediatrisilla potilailla valproaatin systeeminen puhdistuma vaihtelee iän mukaan. Vastasyntyneillä ja enintään 2 kuukauden ikäisillä imeväisillä valproaatin puhdistuma on pienempi kuin aikuisilla. Puhdistuma on pienimmillään välittömästi syntymän jälkeen. Tieteellisen kirjallisuuden katsauksen mukaan valproaatin puoliintumisaika alle 2 kuukauden ikäisillä imeväisillä vaihteli huomattavasti 1 tunnista 67 tuntiin. 2–10 vuoden ikäisillä lapsilla valproaatin puhdistuma on 50 % suurempi kuin aikuisilla.

Ikäkkäät potilaat

Ikääntyneillä vapaassa muodossa olevan valproiinihapon pitoisuudet ovat korkeampia ja vapaassa muodossa olevan valproiinihapon poistuma on pienempi kuin nuorilla aikuisilla sekä yhden että useamman valproaattiannoksen jälkeen. Valproiinihapon kokonaispitoisuuksissa erot olivat pienempiä.

Valproiinihapon farmakokinetiikkaa terveillä ikääntyneillä (68–89 vuotta) on verrattu nuoriin aikuisiin (24–26 vuotta) yhden suun kautta otetun 800 mg:n annoksen jälkeen. Vapaassa muodossa olevan valproiinihapon fraktioita oli ikääntyneillä merkittävästi enemmän kuin nuorilla aikuisilla: $9,5 \pm 0,6$ % vs. $6,6 \pm 0,5$ %. Vapaassa muodossa olevan valproiinihapon poistuma väheni $127,0 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$:sta $77,7 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$:hen. Puoliintumisaika ja jakautumistilavuus vaikuttivat olevan ikääntyneillä hieman suurempia, mutta eri ei ollut merkittävä. Ero ei ollut merkittävä myöskään poistuman osalta. Valproaatin farmakokinetiikka vakaassa tilassa (250 mg kaksi kertaa vuorokaudessa) oli samaa luokkaa.

Valproiinihapon farmakokineettinen tutkimus laajalla annosalueella (500, 1 000 ja 1 500 mg/vrk) kuudella terveellä ikääntyneellä (65–76 vuotta) osoitti, että vapaa fraktio (10,0 %, 13,0 %, 17,4 %) ja kokonaispoistuma ($4,8$, $6,0$, $6,7 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$) kasvoivat suuremmilla annoksilla ja kokonaisseerumipitoisuuksilla. Vapaassa muodossa olevan valproiinihapon poistuma väheni ($49,4$, $45,8$ ja $39,4 \text{ ml}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$).

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

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

Maksan toimintahäiriöpotilaat

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

Valproat Sandoz -valmisteen erityispiirteet

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

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valproiinihappo osoittautui eläintutkimuksissa teratogeeniseksi.

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

Tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa annettujen tietojen lisäksi ei ole muita relevantteja prekliinisiä tietoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Kolloidinen hydratoitu piidioksidi

Etyyliselluloosa

Hypromelloosi

Sakkariinatrium (E954)

Makrogoli 6000

Metakryylihappo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) 30 % dispersio

Talkki

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko

Depottabletit ovat alumiini/alumiiniläpipainoliuskossa pahvipakkauksessa.

Pakkauskoort:

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

300 mg: 21855
500 mg: 21856

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.07.2007
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.08.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.09.2021

■ 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

Valproat Sandoz 300 mg depottabletter
Valproat Sandoz 500 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

300 mg depottablett:

En depottablett innehåller 200 mg natriumvalproat och 87 mg valproinsyra motsvarande totalt 300 mg natriumvalproat.

Hjälpämnen med känd effekt:

En depottablett innehåller 1,29 mmol (29,7 mg) natrium.

500 mg depottablett:

En depottablett innehåller 333 mg natriumvalproat och 145 mg valproinsyra motsvarande totalt 500 mg natriumvalproat.

Hjälpämnen med känd effekt:

En depottablett innehåller 2,14 mmol (49,2 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett
Vit, bönformig depottablett med en brytskåra på vardera sidan.

Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Primärt generaliserad epilepsi

- typiska och atypiska absenser (petit mal)
- myokloniska anfall
- tonisk-kloniska anfall (grand mal)
- blandade tonisk-kloniska anfall och absenser
- atoniska anfall

Läkemedlet kan även användas vid epileptiska anfall om andra antiepileptika inte ger ett tillfredsställande svar, t.ex. vid:

- Partiell epilepsi, samt elementala (fokala) och komplexa (psykomotoriska) symptom.
- Sekundär generaliserad epilepsi, särskilt akinetiska och atoniska anfall.

Vid den primära formen av generaliserad epilepsi är monoterapi ofta möjlig. Vid partiell epilepsi, sekundär generaliserad epilepsi och blandad primär generaliserad och partiell epilepsi behövs oftare kombinationsbehandling.

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 den maniska episoden.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Epilepsi

Den effektiva dosen och varaktigheten av långtidsbehandling bör bestämmas individuellt. Målet är att hålla patienten anfallsfri med en så liten dos som möjligt, särskilt under graviditet. Uppföljning av patienten rekommenderas under dositeringen. En god korrelation mellan daglig dos, läkemedlets plasmakoncentration och terapeutisk effekt har inte påvisats, men målkoncentrationen för natriumvalproat i plasma är vanligtvis 60–100 mikrog/ml (400–700 mikromol/l). Möjligheten att gynnsamma resultat kan uppnås vid lägre eller högre koncentrationer har dock inte uteslutits, särskilt hos barn.

Uppföljning av läkemedlets plasmakoncentration rekommenderas om patienten får en dos av natriumvalproat på 35 mg per kg kroppsvikt per dag eller mer.

I vissa fall uppnås fullständigt terapivar efter 4–6 veckor. Därför bör dagliga doser inte ökas över de genomsnittliga doserna i ett för tidigt skede.

Den maximala dosen är 60 mg natriumvalproat per kg kroppsvikt per dag och denna dos bör inte överskridas.

Vid övergång från premedicinering (beredningsformer med snabb frisättning av läkemedlet) till Valproat Sandoz 300/500 mg depottabletter är det nödvändigt att säkerställa att läkemedelskoncentrationerna i serum hålls tillräckligt höga.

I regel kan följande dos användas:

Monoterapi

Initialdos

Vuxna och barn: Initialdosen är 10–20 mg natriumvalproat per kg kroppsvikt per dag uppdelad i två doser i samband med måltider. Dosen av natriumvalproat ökas varje vecka med 5–10 mg/kg/dag åt gången tills önskad behandlingseffekt uppnås.

Underhållsdos

Den genomsnittliga dosen är 20–30 mg natriumvalproat per kg kroppsvikt per dag, och läkemedlet tas enligt följande:

Vuxna: 9–35 mg natriumvalproat per kg kroppsvikt per dag.

Pediatrisk population: 15–60 mg natriumvalproat per kg kroppsvikt per dag.

En noggrann beräkning av dosen (mg/kg) kanske inte är nödvändig. Vissa patienter som får lägre doser kan ta sitt läkemedel en gång dagligen om toleransen är god.

Den optimala dagliga underhållsdosen tas vanligtvis uppdelad i 1–2 doser i samband med måltider.

Valproat Sandoz kan ges till barn om de kan svälja dessa beredningsformer av läkemedlet. Valproat Sandoz 300/500 mg depottabletter kan halveras och en dosjustering kan göras exakt.

Följande genomsnittliga dagliga doser av natriumvalproat rekommenderas (siffrorna är vägledande):

Ålder	Patientens vikt (kg)	Genomsnittlig dos (mg/dag)
3–6 månader	≈ 5,5–7,5	150
6–12 månader	≈ 7,5–10	150–300
1–3 år	≈ 10–15	300–450
3–6 år	≈ 15–20	450–600
7–11 år	≈ 20–40	600–1200
12–17 år	≈ 40–60	1000–1500
Vuxna och äldre:	≥ 60	1200–2100

Kombination

Om Valproat Sandoz används *tillsammans* med tidigare medicinering eller som *ersättande behandling* för tidigare medicinering, bör man överväga att minska dosen av det tidigare använda läkemedlet (särskilt fenobarbital) för att undvika biverkningar (se avsnitt 4.5). Om den tidigare medicineringen avslutas ska det ske gradvis.

De enzyminducerande effekterna av andra antiepileptika, såsom fenobarbital, fenytoin, primidon och karbamazepin, är reversibla, så serumnivåerna av valproinsyra bör mätas ungefär 4–6 veckor efter den sista dosen av ett sådant antiepileptikum, och den dagliga dosen ska vid behov minskas.

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 initialdos på 20 mg valproat per kg kroppsvikt i kliniska studier också visat sig ha en acceptabel säkerhetsprofil. Depotformuleringar kan ges en eller två gånger dagligen. Dosen bör ökas 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 valproat ligger vanligen mellan 1 000 mg och 2 000 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 Valproat Sandoz 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.

Speciella patientpopulationer

Äldre

Hos äldre patienter kan farmakokinetiken för valproat vara förändrad. Dosen bestäms utifrån hur anfallen hålls under kontroll. (Se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Dosreducering kan behövas för patienter med nedsatt njurfunktion eftersom serumkoncentrationen av fri valproinsyra kan öka (se. avsnitt 4.4 och 5.2). Dosjusteringen måste baseras på klinisk uppföljning.

Nedsatt leverfunktion

Se avsnitt 4.3 och 4.4.

Flickor, unga kvinnor, kvinnor i fertil ålder

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 flickor och fertila kvinnor,

förutom i de fall andra behandlingsalternativ är otillräckliga eller inte tolereras. Fördelarna och riskerna med behandlingen bör noggrant övervägas vid regelbundna bedömningar av behandlingen.

Valproat är förskrivet och dispenserat enligt graviditetspreventionsprogrammet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

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

Administreringssätt

Tabletterna (eller, om nödvändigt, tablethalvorna) tas med enbart vatten (kolsyrade drycker ska inte användas) och de ska sväljas hela utan att tugga. Om patienten upplever irritation i magtarmkanalen i början av behandlingen eller under behandlingen, ska tabletterna tas i samband med måltid eller efter måltid.

4.3 Kontraindikationer

Valproat Sandoz är kontraindicerat i följande situationer:

- Behandling av epilepsi
 - under graviditet, förutom i de fall det inte finns någon lämplig alternativ behandling (se avsnitt 4.4 och 4.6).
 - hos fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- Behandling av bipolär sjukdom
 - under graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6)
 - hos fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- överkänslighet för natriumvalproat, valproinsyra eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- nedsatt leverfunktion och/eller nedsatt pankreasfunktion
- svår leverfunktionsstörning (särskilt läkemedelsrelaterad) i patientens anamnes eller släktanamnesen
- leverporfyri
- blödningsbenägenhet.
- 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).
- Patienter med känd rubbning i ureacykeln (se avsnitt 4.4).

4.4. Varningar och försiktighet

Flickor, unga kvinnor, kvinnor i fertil ålder och gravida kvinnor:

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).

Valproat Sandoz 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 för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar, inklusive omfattningen av dessa risker hos 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 användning 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 hos 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 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 metoderna. Även om hon har amenorré måste hon följa alla råd om ett effektivt 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 användning 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 med 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 riskbeträffelsesblankett måste användas när behandlingen inleds och vid varje årlig utvärdering av behandlingen med valproat utförd av en specialistläkare.

Östrogeninnehållande produkter

Samtidig användning av 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.

Blodet

Trombocytopeni, aplastisk anemi, agranulocytos och pancytopeni är associerade med användning av valproat och kan bli svåra i vissa fall (se avsnitt 4.8). Blodundersökningar (inklusive räkning av trombocyter, blödningstid och koagulationsprov) rekommenderas innan behandlingen påbörjas eller före kirurgiska eller tandkirurgiska ingrepp och i händelse av spontana blåmärken eller blödning.

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

Benmargsskador

Om patienten har benmargsskador i anamnesen behövs noggrann uppföljning av patienten.

Leverfunktionsstörning

Svåra och ibland fatala leverskador har i sällsynta fall rapporterats efter intag av natriumvalproat.

Risken för hepatotoxicitet är högst (särskilt under de första sex månaderna av behandlingen) hos spädbarn och barn under 3 år med svår epilepsi, särskilt om epilepsin är associerad med hjärnanomalier, psykisk utvecklingsstörning, genetiska degenerativa tillstånd och/eller kända metaboliska störningar såsom karnitinbrist, brist på ureacykelzymer och/eller tidigare leverfunktionsstörningar. Efter tre års ålder minskar risken med åldern. Risken för hepatotoxicitet är större, särskilt hos små barn, om andra antiepileptika används samtidigt.

Samtidig salicylatbehandling bör undvikas hos barn under 3 år p.g.a. risken för levertoxicitet.

Om ordination av Valproat Sandoz övervägs för barn under 3 år, ska behandlingen genomföras som monoterapi. För dessa patienter bör dock de potentiella fördelarna med behandlingen samt risken för leverskada och pankreatit övervägas innan behandlingen påbörjas.

Kliniska symtom

Kliniska symtom är väsentliga för att få en tidig diagnos. Uppmärksamhet bör särskilt fästas vid följande rubbningar som kan förebåda gulsot:

- ospecifika symtom såsom asteni, aptitlöshet, apati och dåsighet, vilka ibland kan vara associerade med upprepade kräkningar och buksmärtor
- recidiv eller exacerbation av konvulsioner
- förlängd blödningstid.

Patienten eller patientens föräldrar bör underrättas om dessa symtom och uppmanas att omedelbart kontakta den behandlande läkaren om dessa symtom förekommer.

Uppföljning av leverfunktion med avseende på levertoxicitet

Undersökningar av leverfunktion ska utföras före behandlingen och periodvis under de första 6 månaderna. Uppföljning av onormalt hög tromboplastintid är särskilt viktig, eftersom det tyder på en störning i proteinsyntesen. Vid signifikanta avvikelser i resultaten av leverfunktionstester (transaminaser och/eller bilirubin, och/eller fibrinogen, koagulationsfaktorer), ska behandlingen

avslutas. Även eventuell samtidig salicylatbehandling bör avbrytas för säkerhets skull, eftersom hepatotoxiciteten orsakad av valproinsyra i stor utsträckning kan likna Reyes syndrom.

Liksom för de flesta antiepileptika kan individuella och övergående ökning av transaminaser förekomma i början av behandlingen, vilket inte är associerat med kliniska symtom.

I detta fall rekommenderas mer noggranna undersökningar (inklusive PTT-analys). Dosjustering kan övervägas och undersökningarna ska upprepas vid behov.

Pankreatit

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 och användning av andra antiepileptika kan vara riskfaktorer. Leversvikt vid pankreatit ökar risken för dödlig utgång.

Patienter med akuta buksmärter under behandling med valproinsyra ska därför undersökas omedelbart, och i händelse av pankreatit ska natriumvalproatbehandlingen utsättas.

Omedelbart avbrytande av behandlingen bör också övervägas om patienten utvecklar något av följande symtom:

oförklarlig försämring av allmäntillståndet, kliniska tecken på leverskada och/eller pankreasskada, blodkoagulationsstörning, mer än 2–3-faldig ökning av ALAT eller ASAT trots att patienten inte uppvisar några kliniska tecken (leverenzyminducerande effekter av andra samtidiga medicineringar bör beaktas), måttlig ökning av ALAT eller ASAT (1–1,5-faldig) med akut feberinfektion, signifikant nedsättning av koagulationsparametrar eller uppkomst av dosoberoende biverkningar.

Hyperammonemi med neurologiska symtom

Om man misstänker enzymstörningar i ureacykeln ska metaboliska tester utföras före behandling p.g.a. risken för hyperammonemi med valproinsyra (se avsnitt 4.3).

Patienter som använder valproinsyra och har hyperammonemi bör genomgå metaboliska tester för att utreda eventuella enzymstörningar i ureacykeln.

Om behandlingen med valproinsyra plötsligt måste avbrytas på grund av toxicitetssymtom (t.ex. ökad apati, sömnhet, kräkningar, hypotoni och ökad frekvens av anfall), bör utsättandet ske på ett sådant sätt att ett annat antiepileptikum ges i en tillräckligt stor dos samtidigt.

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 valproatinducerade 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 släktanamnes 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

Behandling med antiepileptika kan inledningsvis i sällsynta fall leda till förvärrade kramper eller uppkomst av nya slags kramper. Patienter bör rådas att omedelbart kontakta läkare om anfällen förvärras (se avsnitt 4.8).

Provocerande av anfall

Valproat provocerar inte tonisk-kloniska eller komplexa partiella anfall, vilket är viktigt för patienter med absenser.

Läkemedlet kan sällan provocera astatiska myokloniska anfall.

Interaktioner med karbapenemer

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

Nedsatt njurfunktion

Användningen av valproat kan orsaka falskt positivt resultat i det vanliga nitroprussidtestet som används för mätning av ketonkroppar i urinen.

Viktökning

När behandlingen påbörjas bör patienterna informeras om risken för viktökning och nödvändiga åtgärder bör vidtas för att minimera risken (se avsnitt 4.8). Viktökning är en riskfaktor för polycystiskt ovariesyndrom och bör övervakas noggrant.

Patienter med systemisk lupus erythematosus Valproinsyra kan sällan utlösa LED (systemisk lupus erythematosus) eller förvärra sjukdomssymtomen. Den potentiella nyttan av Valproat Sandoz bör därför jämföras med den potentiella risken hos patienter med systemisk lupus erythematosus.

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 valproat.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka läkare om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Övriga

Kombinationen av lamotrigin och valproinsyra ökar risken för (svåra) hudreaktioner, särskilt hos barn.

Karnitin-palmityltransferas-2-brist (CPT)

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

Alkohol

Intag av alkohol under behandling med natriumvalproat rekommenderas inte.

En Valproat Sandoz 300 mg depottablett innehåller 1,29 mmol (29,7 mg) natrium, motsvarande cirka 1,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Den maximala dagliga dosen av valproat, 60 mg/kg/dag, motsvarar 22 % av den högsta dagliga dosen som rekommenderas av WHO för en patient som väger 75 kg.

Natriumhalten i en Valproat Sandoz 300 mg depottablett anses vara hög. Detta bör särskilt beaktas för patienter som har ordinerats natriumfattig kost.

En Valproat Sandoz 500 mg depottablett innehåller 2,14 mmol (49,2 mg) natrium, motsvarande cirka 2,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna). Den maximala dagliga dosen av valproat, 60 mg/kg/dag, motsvarar cirka 22 % av den högsta dagliga dosen som rekommenderas av WHO för en patient som väger 75 kg.

Natriumhalten i en Valproat Sandoz 500 mg depottablett anses vara hög. Detta bör särskilt beaktas för patienter som har ordinerats natriumfattig kost.

Observera att

Höljet av Valproat Sandoz depottabletten kan elimineras ur kroppen med avföringen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av valproat på andra läkemedel

Neuroleptika, MAO-hämmare, antidepressiva och bensodiazepiner

Valproinsyra kan förstärka effekten av andra psykotropa läkemedel som neuroleptika, MAO-hämmare, antidepressiva och bensodiazepiner. Därför rekommenderas klinisk uppföljning. Vid behov ska doseringen av dessa läkemedel justeras.

Fenobarbital

Valproinsyra ökar fenobarbitalnivån i plasma (på grund av hämning av leverkatabolism) och sedering kan förekomma, särskilt hos barn. Därför rekommenderas klinisk uppföljning under de 15 första dagarna av kombinationsbehandlingen. Dosen av fenobarbital bör minskas så snart sedering förekommer. Fenobarbitalkoncentrationen i plasma bör bestämmas vid behov.

Primidon

Valproinsyra ökar primidonkoncentrationen i plasma och förvärrar biverkningarna av primidon (t.ex. sedering). Dessa effekter försvinner vid långtidsbehandling. Klinisk uppföljning rekommenderas särskilt i början av kombinationsbehandlingen. Doseringen bör justeras vid behov.

Fenytoin

Valproinsyra minskar den totala plasmakoncentrationen av fenytoin. Dessutom ökar valproinsyra koncentrationen av fritt fenytoin och kan således orsaka överdoseringssymtom (valproinsyran undantränger fenytoin från dess proteinbindningsställen i plasma och minskar dess katabolism i levern). Därför rekommenderas klinisk uppföljning. Vid bestämning av plasmakoncentrationen av fenytoin bör även mängden fritt fenytoin bedömas.

Karbamazepin

Klinisk toxicitet har rapporterats vid samtidig användning av valproat och karbamazepin. Valproinsyra kan förstärka den toxiska effekten av karbamazepin. Klinisk uppföljning rekommenderas särskilt i början av kombinationsbehandlingen. Doseringen bör justeras vid behov.

Lamotrigin

Valproat hämmar metabolismen av lamotrigin och förlänger den genomsnittliga halveringstiden nästan tvåfaldigt. Denna interaktion kan öka lamotrigintoxiciteten, särskilt allvarliga hudutslag. Därför rekommenderas klinisk uppföljning och doseringen ska justeras (lamotrigindosen ska minskas) när det är lämpligt.

Felbamat

Valproinsyra kan minska genomsnittligt clearance för felbamat med 16–21 %.

Zidovudin

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

Litium:

I en interaktionsstudie *in vivo* observerades ingen signifikant interaktion mellan litium och valproinsyra.

Quetiapin (CYP2C9-substrat):

I en interaktionsstudie *in vivo* observerades ingen signifikant farmakokinetisk interaktion mellan quetiapin och valproinsyra.

Bupropion (2B6-substrat):

I en studie som inkluderade fem patienter nästan fördubblades AUC för den aktiva metaboliten av bupropion när valproat administrerades samtidigt med bupropion. Hos en patient ökade valproatnivån med nästan 30 %.

Olanzapin:

I en retrospektiv studie på barn som samtidigt fick valproinsyra, olanzapin eller båda aktiva substanserna, verkade kombinationen öka hepatotoxiciteten (se avsnitt 4.4). Valproat minskade olanzapinkoncentrationerna hos vuxna (med cirka 50 %), vilket kan ha ett samband med återfall av psykos. Mekanismen för denna interaktion är ännu inte känd.

Rufinamid:

Valproat 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 plasma. I kliniska prövningar var behovet av propofol under allmän anestesi hos patienter behandlade med valproinsyra cirka 25–35 % mindre än hos patienter som inte använde valproinsyra. När propofol ges tillsammans med valproatsyra bör en minskning av propofoldosen övervägas.

Nimodipin:

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

Effekter av andra läkemedel på valproinsyra

Antiepileptika med enzyminducerande effekt (bl.a. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin) minskar serumkoncentrationen av valproinsyra. Vid kombinationsbehandling bör doseringen justeras i enlighet med läkemedelsnivån i blodet.

Kombinationen av felbamat och valproat leder till en sänkning av clearance för valproinsyra med 22–50 % och ökar därmed plasmakoncentrationen av valproinsyra. Valproatdoseringen 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:

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

Leverenzymhämmare:

Koncentrationerna av valproinsyra i serum kan öka vid samtidig användning av leverenzymhämmande läkemedel, såsom cimetidin eller erytromycin.

Karbapenemläkemedel:

Serumnivån av valproat har rapporterats minska vid samtidig användning av karbapenemer (såsom meropenem, panipenem och imipenem). 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 rekommenderas kombinationen inte för patienter med stabil valproinsyrabehandling (se avsnitt 4.4).

Rifampicin:

Rifampicin kan minska blodkoncentrationen av valproinsyra och resultera i minskad terapeutisk effekt. Det kan därför vara nödvändigt att justera valproinsyradosen när det ges samtidigt 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.

Övriga interaktioner

Samtidig behandling med natriumvalproat och topiramid 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.

Antagonister till K-vitamin

Protrombinmängden ska uppföljas noga vid samtidig användning av antagonister till K-vitamin (ökad effekt). Valproinsyra kan även förstärka effekten av acetylsalicylsyra.

Läkemedel som kraftigt binder till protein

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Teratogenicitet och utvecklingseffekter

Exponeringsrisk vid graviditet kopplad till valproat

Behandling med valproat, både i monoterapi och i kombinationsbehandling förknippas ofta med onormala graviditetsutfall. Tillgängliga data tyder på att valproat i kombinationsbehandling kan associeras med en högre risk för missbildningar än valproat i monoterapi.

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

Medfödda missbildningar

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

Tillgängliga data visar en ökad incidens av mindre och allvarligare missbildningar. De vanligaste formerna av missbildningar inkluderar neuralrördefekter, ansiktsdysmorfier, läpp- och gomspalt, kraniosstenos, defekter i hjärta och njurar och urogenitala defekter, missbildningar i extremiteter (inklusive bilateral aplasi av strålbenet) och multipla missbildningar på olika ställen i kroppen.

Exponering för valproat i livmodern kan också resultera i hörselnedsättning eller dövhet på grund av missbildningar i öra och/eller näsa (sekundär effekt) och/eller 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.

Utvecklingsstörningar

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

Studier på barn i förskoleåldern, som exponerats för valproat i livmodern, visar 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 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 bakgrundspopulationen.

Begränsade studiedata tyder på att barn som exponerats för valproat i livmodern har en ökad risk att utveckla symtom på ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) (cirka 1,5 gånger högre) jämfört med den oexponerade bakgrundspopulationen.

Flickor och fertila kvinnor.

Östrogeninnehållande produkter

Östrogeninnehållande produkter, inklusive hormonella preventivmedel, som innehåller östrogen, kan öka clearance av valproat, vilket resulterar i minskad serumnivå av valproat och potentiellt minskad effekt av valproat (se avsnitt 4.4 och 4.5).

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 med 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 neuralrörsdefekter eller andra missbildningar. Tillskott av folsyra före graviditeten kan minska risken för neuralrörsdefekter som kan uppstå vid alla graviditeter. Tillgängliga bevis tyder dock inte på att det förhindrar fosterskador eller missbildningar orsakade av exponering för valproat.

Risker för nyfödda

- Fall av hemorragiskt syndrom har i mycket sällsynta fall rapporterats hos nyfödda, vars mödrar har 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, nervositet, hyperkinesi, tonicitetsstörningar, tremor, kramper och svårigheter att äta) kan inträffa hos nyfödda vars mödrar har tagit valproat under den sista trimestern.

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 ammat av behandlade kvinnor (se avsnitt 4.8).

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

Fertilitet

Amenorrhé, 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). Fallrapporter tyder på att den nedsatta fertiliteten är reversibel efter avslutad behandling.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Valproat Sandoz har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Baserat på biverkningsprofilen (yrsel, trötthet och sömnhet) förväntas oönskade effekter. Detta bör beaktas vid framförande av fordon och användning av maskiner.

Epilepsi är redan i sig en anledning att vara försiktig vid dessa aktiviteter, särskilt om patienten inte har varit anfallsfri under längre perioder.

Kombinationsbehandling (inklusive användning av bensodiazepiner) kan förstärka denna effekt (se avsnitt 4.5).

4.8 Biverkningar

Gastrointestinala symtom (illamående, magsmärta, diarré) förekommer ofta i början av behandlingen. De är vanligen övergående och kräver sällan att behandlingen ska avbrytas. De kan förebyggas genom att ta läkemedlet i samband med eller efter en måltid.

Biverkningarna klassificeras enligt frekvens. Definitionerna är följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

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

Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)

Sällsynta

Myelodysplastiskt syndrom.

Blodet och lymfsystemet

Vanliga

Anemi, trombocytopeni (risk för den senare beror på dosen och är förhållandevis vanligare än övriga biverkningar hos kvinnor och äldre.)

Mindre vanliga

Leukopeni, pancytopeni.

Sällsynta

Brist på koagulationsfaktor VIII, benmärgsdepression inkluderande erythrocytaplasi (pure red cell aplasia), agranulocytos, makrocytär anemi, makrocytos.

Ingen känd frekvens:

Lymfocytos, förlängda blödningar*.

* orsakas av störning i trombocyternas aggregation och/eller trombocytstörning på grund av brist på koagulationsfaktor VIII/von Willebrand.

Immunsystemet

Vanliga

Överkänslighet.

Sällsynta

Systemisk lupus erythematosus (LED)

Endokrina systemet

Mindre vanliga

SIADH (Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH), hyperandrogenism (hirsutism, virilism, akne, håravfall enligt manligt mönster och/eller ökning av androgener).

Sällsynta

Hypotyreos.

Metabolism och nutrition

Vanliga

Hyponatremi.

Sällsynta

Hyperammonemi (se avsnitt 4.4)*, fetma.

Hyperammonemi utan symtom på nedsatt leverfunktion. I detta fall behöver behandlingen inte avslutas. Hyperammonemi med neurologiska symtom har också rapporterats. I sådana fall bör ytterligare undersökningar övervägas.

Psykiska störningar

Vanliga

Förvirringstillstånd, aggressivitet*, agitation*, koncentrationssvårigheter*, hallucinationer, Sällsynta

*Beteendeavvikelser**, *psykomotorisk hyperaktivitet**, *inlärningsvårigheter**.

* särskilt hos barn.

Centrala och perifera nervsystemet

Mycket vanliga

Tremor.

Vanliga

Yrsel, extrapyramidala symtom som inte nödvändigtvis är övergående, kramper (se avsnitt 4.4), somnolens, stupor*, försämrat minne, huvudvärk, nystagmus

Mindre vanliga

Letargi*, koma*, encefalopati*, förvärrade kramper (se avsnitt 4.4), reversibel parkinsonism, ataxi, parestesier.

Sällsynta

Reversibel demens associerad med reversibel hjärnatrofi, kognitiv störning.

Ingen känd frekvens

Apati (vid samtidig administrering av antiepileptika), sedering.

Diplopi

*Resulterade i mindre vanliga fall i övergående koma (encefalopati). Dessa fall var isolerade eller kunde sättas i samband med en ökad förekomst av kramper under medicineringen, men avtog när behandlingen upphörde eller dosen minskades. Fallen inträffade vanligen vid kombinationsbehandling (särskilt med fenobarbital eller topiramid) eller efter en plötslig ökning av dosen.

Öron och balansorgan

Vanliga

Dövhet (reversibel och kronisk)

Blodkärl

Vanliga:

Blödning.

Mindre vanliga

Kutan vaskulit.

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Mindre vanliga

Pleurautgjutning.

Magtarmkanalen

Mycket vanliga

Illamående*.

Vanliga

Smärtor i övre magtrakten, diarré, kräkningar*, tandköttsproblem (huvudsakligen gingival hyperplasi), stomatit.

Mindre vanliga

Pankreatit (ibland letal, se avsnitt 4.4), hypersalivation.

Ingen känd frekvens

Störningar i matspjälkningskanalen*, förstoppning, ökad eller minskad aptit.

*Dessa är vanligtvis övergående och uppkommer i början av behandlingen.

Lever och gallvägar

Vanliga

Leverskada (se avsnitt 4.4)

Sällsynta

Porfyri.

Hud och subkutan vävnad

Vanliga

Håravfall.

Problem med naglar och nagelbädd.

Mindre vanliga

Angioödem, hudutslag, hårproblem (som onormal hårstruktur, ändrad hårfärg, onormal hårväxt).

Sällsynta

DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), erythema multiforme, Stevens–Johnson syndrom, toxisk epidermal nekrolys.

Muskuloskeletala systemet och bindväv

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.

Sällsynta

Rabdomyolys (se avsnitt 4.4).

Njurar och urinvägar

Vanliga

Urininkontinens

Mindre vanliga

Njursvikt.

Sällsynta

Enures, Fanconis syndrom, tubulointerstitiell nefrit.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Vanliga

Dysmenorré, oregelbunden menstruation

Mindre vanliga

Amenorré.

Sällsynta

Manlig infertilitet, polycystiska ovarier

Mycket sällsynta

Gynekomasti

Medfödda och/eller genetiska störningar

Medfödda missbildningar och utvecklingsstörning (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Mindre vanliga

Perifert ödem, hypotermi

Undersökningar

Vanliga

Viktökning* eller viktminskning.

Sällsynta

Reduktion av koagulationsfaktorer (minst en), avvikande resultat i koagulationstester (t.ex. förlängning av protrombintiden (se avsnitt 4.4), förlängning av aktiverad partiell tromboplastintid, förlängning av trombintiden, ökning av INR) (se avsnitt 4.4 och 4.6).

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

Pediatrik population

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Kliniska symtom på akut massiv överdos (då läkemedelskoncentrationen i plasma är 10–20-faldig jämfört med maximala terapeutiska koncentrationer) är vanligen koma, med muskulär hypotoni, svaga reflexer, mios, försämrade andningsfunktioner, metabolisk acidosis, hypotoni och cirkulatorisk kollaps/chock.

Symtomen kan emellertid vara varierande och anfallet har rapporterats vid mycket höga plasmanivåer. I vissa fall har massiv överdosering haft dödlig utgång. Natrium i natriumvalproat kan leda till hypernatremi i överdosfall.

Stora koncentrationer av läkemedlet i serum har också orsakat neurologiska störningar hos både vuxna och barn, såsom ökad förekomst av krampanfall och beteendeförändringar.

Hantering

Förgiftning behandlas med allmänna stödåtgärder. Tillräcklig diures bör säkerställas. Absorptionen är vanligtvis långsammare efter överdosering, så inhibering av absorptionen med hjälp av medicinskt kol eller ventrikelsköljning kan vara till nytta även om en längre tid (6–12 timmar) har förflutit från att läkemedlet har intagits. Uppmärksamhet bör fästas vid att förhindra aspiration. I vissa fall kan det vara nödvändigt att intubera patienten och öppna luftrören.

I svåra fall kan hemodialys eller hemoperfusion utföras.

I vissa fall har användning av naloxon varit till nytta.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika, ATC-kod: N03A G01

Valproinsyra och dess natriumvalproatsalt är antiepileptika.

Verkningsmekanismen är tillsvidare inte helt känd.

Baserat på djurstudier anses det allmänt att effekten delvis beror på en ökning av nivåerna av transmittorn gammaaminosmörtsyra (GABA) i storhjärnan och lillhjärnan som ett resultat av hämning av dess metabolism. Det är möjligt att effekten även riktas mot GABA-receptorn.

Den terapeutiska effekten kan observeras några dagar eller mer än en vecka efter behandlingens början.

5.3 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Valproinsyra absorberas väl från tarmkanalen. Biotillgängligheten är nästan 100 % efter oral administrering. Maximal koncentration i blodet uppnås cirka 12 timmar (intervall 3–24 timmar) efter oral administrering.

Efter oral administrering uppnås steady state-koncentrationer i plasma inom 3–4 dagar. Läkemedlets halveringstid i plasma är cirka 10–15 timmar hos vuxna. Hos barn är den betydligt kortare: 6–10 timmar.

Distribution

Valproinsyra är proteinbundet till cirka 80–95 %. Fraktionen av det fria läkemedlet ökar om plasmakoncentrationen överstiger 100 mg/l. Plasmakoncentrationer av läkemedlet som uppnås vid en specifik dosering varierar kraftigt mellan individer. Även intraindividella variationer som förekommer inom 24 timmar är höga.

Distributionsvolymen begränsas till blodet, varifrån en snabb förflyttning sker till det extracellulära rummet.

Koncentrationen av valproinsyra i cerebrospinalvätskan är praktiskt taget densamma som koncentrationen av fri valproinsyra 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 fastställts i flera publikationer. Valproats serumkoncentration i navelsträngen, som representerar den hos fostren, var lika med eller något högre än hos mödrarna.

Mycket små mängder utsöndras i bröstmjolk (1–10 % av läkemedlets totala plasmakoncentration).

Metabolism

Valproat elimineras huvudsakligen genom metabolism; mindre än 5 % elimineras från kroppen oförändrat. Huvudsakliga vägar är glukuronidkonjugering (cirka 50 %) och mitokondriell betaoxidation (30–40 %). Cirka 10 % omvandlas till olika derivat genom oxidation av cytokrom P450 via CYP2C9, CYP2C19 och CYP2C8.

Den primära metabolismvägen för valproat är glukuronidering (~ 40 %), vilket sker främst via UGT1A6, UGT1A9 och UGT2B7.

Valproat är ett substrat för olika former av UDPGT, inklusive UGT1A3 och UGT2B7. Valproat hämmar leverenzymerna såsom CYP2C9, och i mindre utsträckning CYP2C19, CYP3A4 (svag hämmare), epoxidhydrolas och olika isoenzymer av UGT.

Valproinsyra kan ha en måttlig inducerande effekt på P-gp.

Eliminering

Efter glukuronidering och betatransformation utsöndras ämnesomsättningsprodukterna huvudsakligen i urinen.

Speciella patientpopulationer

Pediatrisk population

Valproatclearance hos barn och ungdomar över 10 års ålder är lik det som rapporterades hos vuxna. Hos pediatrika patienter under 10 år varierar systemiskt clearance för valproat med åldern. Hos nyfödda och spädbarn upp till 2 månaders ålder är valproatclearance lägre än hos vuxna och är lägst direkt efter födseln. En genomgång av litteraturdata visade att halveringstiden för valproat hos spädbarn under 2 månaders ålder hade en betydande variabilitet, med intervall på 1 till 67 timmar. Hos barn i åldrarna 2 till 10 år är valproatclearance 50 % högre än hos vuxna.

Äldre

Hos äldre patienter är koncentrationerna av valproinsyra i fri form högre och clearance för valproinsyra i fri form mindre än hos unga vuxna efter både en och flera doser av valproat. Skillnaderna i totala koncentrationer av valproinsyra var mindre.

Farmakokinetiken för valproinsyra hos friska äldre (68–89 år) har jämförts med unga vuxna (24–26 år) efter en oral engångsdos på 800 mg. Det fanns signifikant mer fraktioner av valproinsyra i fri form hos äldre än hos unga vuxna: $9,5 \pm 0,6$ % vs. $6,6 \pm 0,5$ %. Clearance av valproinsyra i fri form minskade från $127,0 \text{ ml h}^{-1} \text{ kg}^{-1}$ till $77,7 \text{ ml h}^{-1} \text{ kg}^{-1}$. Halveringstiden och distributionsvolymen verkade vara något större hos äldre, men skillnaden var inte signifikant. Skillnaden var inte heller signifikant när det gäller clearance. Farmakokinetiken för valproat vid steady state (250 mg två gånger dagligen) var av samma klass.

En farmakokinetisk studie av valproinsyra i ett brett dosområde (500, 1 000 och 1 500 mg/dag) hos sex friska äldre (65–76 år) visade att den fria fraktionen (10,0 %, 13,0 %, 17,4 %) och totalt clearance ($4,8$, $6,0$, $6,7 \text{ ml h}^{-1} \text{ kg}^{-1}$) ökade vid högre doser och vid totala serumkoncentrationer. Clearance av valproinsyra i fri form minskade ($49,4$, $45,8$ och $39,4 \text{ ml h}^{-1} \text{ kg}^{-1}$).

Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion kan farmakokinetiken för valproinsyra förändras som ett resultat av en minskning av proteinbindningen, vilket ökar koncentrationen av det fria läkemedlet.

Patienter med leverfunktionsstörning

Halveringstiderna för eliminering blev signifikant längre vid levercirros och hos patienter som återhämtade sig från akut hepatit jämfört med kontrollpersoner. Detta tyder på att clearance är nedsatt hos patienter med leverfunktionsstörning.

Särdrag hos Valproat Sandoz

Jämfört med enteroformen av natriumvalproat har depotformuleringen Valproat Sandoz följande egenskaper vid samma dosering:

- ingen fördröjning efter administrering av läkemedlet,
- långsammare absorption,
- jämförbar biotillgänglighet,
- lägre totala koncentrationer och plasmakoncentrationer av fritt läkemedel (C_{max} cirka 25 % lägre, men relativt stadiga koncentrationer 4–14 timmar efter läkemedelsadministrering). Till följd av dessa lägre koncentrationstoppar förblir valproinsyrakoncentrationerna jämnare och fördelas enhetligare under en 24-timmarsperiod.
- en mer linjär korrelation mellan doser och plasmakoncentrationer av läkemedlet (total koncentration och andelen fritt läkemedel).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Valproinsyra konstaterades vara teratogen i djurstudier.

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

Inga övriga relevanta data finns tillgängliga förutom de data som finns i övriga avsnitt av denna produktresumé.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Kolloidal, hydratiserad kiseldioxid
Etylcellulosa

Hypromellos
Sackarinnatrium (E954)
Makrogol 6000
Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) dispersion 30 %
Talk
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Depottabletterna finns i blisterkartor av aluminium/aluminium i en kartongförpackning.

Förpackningsstorlekar:

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

300 mg: 21855

500 mg: 21856

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 13 juli 2007

Datum för den senaste förnyelsen: 25 augusti 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.09.2021