

VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Absenor 200 mg/ml tipat, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml liuosta sisältää 200 mg natriumvalproaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: Yksi ml liuosta sisältää 28 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tipat, liuos.

Melkein väritön tai väritön kirkas liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

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

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

Epilepsia

Aikuisille hoito suositellaan aloitettavaksi annoksella 600 mg/vrk. Tämän jälkeen annosta nostetaan tarvittaessa 200–300 mg kerrallaan.

Pediatriset potilaat

Aloituserannoksi yli 20 kg painaville lapsille suositellaan 400 mg/vrk. Lasten annos on keskimäärin 15–30 mg painokiloa kohti vuorokaudessa. Alle 2 kuukauden ikäisillä vauvoilla puoliintumisaika saattaa olla jopa 60 tuntia.

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

Manian hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä:

Aikuiset

Hoitavan lääkärin on määritettävä ja säädettävä vuorokausiannostus yksilöllisesti. Suositeltu aloituserannos on 750 mg vuorokaudessa. Lisäksi aloituserannos 20 mg natriumvalproaattia/kg on myös osoittautunut kliinisissä tutkimuksissa turvallisuusprofiililtaan hyväksyttäväksi.

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

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

Manian jatko hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä on sovitettava yksilöllisesti käyttäen pienintä tehoavaa annosta.

Pediatriset potilaat

Absenor-valmisteen turvallisuutta ja tehoa manian hoitoon kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä ei ole arvioitu alle 18-vuotiailla potilailla.

Tytöt ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

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

Valproaattihoidon määrättäessä on suosittava monoterapiaa ja pienintä tehokasta annosta sekä pitkävaikutteista lääkeumuotoa, jos mahdollista. Vuorokausiannos on jaettava vähintään kahteen antokertaan (ks. kohta 4.6).

Antotapa

Suun kautta. Absenor-tipat voidaan sekoittaa esimerkiksi hedelmäsoseeseen. Tipat annostellaan yleensä 2–4 annoksena vuorokaudessa hoitovastetta seuraten

4.3 Vasta-aiheet

Absenor on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

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

Epilepsian hoito

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

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaudenehkäisyohjelma

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

Absenor on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

Epilepsian hoito

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

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito

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

Raskaudenehkäisyohjelman ehdot:

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että

- yksilöllinen tilanne arvioidaan jokaisessa tapauksessa potilaan kanssa keskustelemalla, jotta taataan hänen sitoutumisensa, keskustellaan hoitovaihtoehtoista ja varmistetaan, että hän ymmärtää riskit ja tarvittavat toimenpiteet riskien minimoimiseksi
- raskauden mahdollisuus arvioidaan kaikilta naispotilailta
- potilas on ymmärtänyt ja tiedostaa synnynnäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden riskit mukaan lukien näiden riskien suuruuden kohdussa valproaatille altistuneille lapsille
- potilas ymmärtää ennen hoidon aloitusta ja tarvittaessa hoidon aikana tehtävien raskaustestien tarpeen

- potilasta neuvotaan raskauden ehkäisyssä ja että potilas kykenee käyttämään tehokasta raskauden ehkäisyä ilman keskeytyksiä koko valproaattihoidon ajan (lisätietoja tämän laatikoidun varoituksen raskauden ehkäisy -alakohdassa)
- potilas ymmärtää, että epilepsian 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 määrääjien 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 synnynnäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden riskeistä mukaan lukien näiden riskien suuruudesta kohdussa valproaatille altistuneille lapsille.
- Lääkettä määräävän erikoislääkärin on vuosittain arvioitava valproaattihoidon tarve uudelleen ja harkittava vaihtoehtoisia hoitoa potilaille, joiden kuukautiset ovat alkaneet. Jos valproaatti on ainoa sopiva hoito, on keskusteltava tarpeesta käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä ja kaikista muista raskaudenehkäisyohjelman ehdoista. Erikoislääkärin on yritettävä tehdä kaikki mahdollinen tyttöjen hoidon vaihtamiseksi vaihtoehtoiseen hoitoon ennen aikuiseksi tuloa.

Raskaustesti

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

Raskauden ehkäisy

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

Estrogeenia sisältävät valmisteet

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

Erikoislääkärin tekemä vuosittainen hoidon arvio

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

Erikoislääkärin on keskusteltava vuosittaisesta riskien hyväksymislomakkeesta ja varmistettava, että potilas on ymmärtänyt sen sisällön hoidon alussa ja jokaisen vuosittaisen hoitoarvion aikana.

Raskauden suunnittelu

Jos lääkettä epilepsian hoitoon käyttävä nainen suunnittelee raskautta, epilepsian hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on arvioitava valproaattihoito uudelleen ja harkittava 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 erikoislääkäriin, jos suunnittelee tai epäilee raskautta.

Koulutusmateriaali

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

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

Maksavauriot

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

Maksavaurioon viittaavat merkit

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

Epilepsiapotilailla kohtausten toistuminen voi olla maksavaurion oire.

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

Maksavaurioiden havaitseminen

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

Haimatulehdus

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

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

Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen

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

Potilaat, joilla tiedetään tai epäillään olevan jokin mitokondriotauti

Valproaatin käyttö saattaa tuoda esiin tai pahentaa mitokondriotautien kliinisiä löydöksiä. Näitä tauteja aiheuttavat mitokondriaalisen DNA:n sekä tuman POLG-geenin mutaatiot. Varsinkin valproaatin aiheuttamia akuutteja maksavaurioita ja maksaperäisiä kuolemantapauksia on raportoitu enemmän potilailla, joilla on mitokondriaalista POLG-entsyymiä koodaavan geenin mutaatioiden aiheuttamia perinnöllisiä neurometabolisia oireyhtymiä, esimerkiksi Alpers–Huttenlocherin oireyhtymä. POLG-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).

Kouristusten pahentuminen

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

Muut varotoimet

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

Alkoholin nauttimista natriumvalproaattihoidon aikana ei suositella.

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

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

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

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

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

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

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

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

Karbapeneemit

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

Pediatriset potilaat

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

aloittamista.

Apuaineet

Absenor-tipat sisältävät natriumia 28 mg/ml, joka vastaa 1,4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämän lääkevalmisteen päivittäinen annos yli 14 ml vastaa vähintään noin 20 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Tämä katsotaan suureksi natriummääräksi, ja se on otettava huomioon potilailla, joilla on ruokavalion natriumrajoitus.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Natriumvalproaatin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Neuroleptit, MAO:n estäjät, masennuslääkkeet ja bentsodiatsepiinit

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

Litium

Natriumvalproaatilla ei ole vaikutusta seerumin litiumpitoisuuksiin.

Fenobarbitaali

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

Primidoni

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

Fenytoiini

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

Etosuksimidi

Natriumvalproaatti nostaa plasman etosuksimidipitoisuutta. Plasman etosuksimidipitoisuuden seuranta suositellaan yhdistelmähoidon aikana.

Karbamatsepiini

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

Lamotrigiini

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

Tsidovudiini

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

Felbamaatti

Valproiinihappo voi vähentää felbamaatin keskimääräistä puhdistumaa jopa 16 %.

Olantsapiini

Valproiinihappo voi pienentää olantsapiinipitoisuutta plasmassa.

Rufinamidi

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

Propofoli

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

Nimodipiini

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

Muiden lääkkeiden vaikutukset natriumvalproaattiin

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

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

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

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

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

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

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

Klonatsepaami

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

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

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

Rifampisiini

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

Proteaasin estäjät

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

Kolestyramiini

Kolestyramiini voi pienentää valproaatin pitoisuutta plasmassa samaan aikaan annettuna.

Estrogeenia sisältävät valmisteet, mukaan lukien estrogeenia sisältävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Estrogeenit ovat valproaatin glukuronisaatioon osallistuvien UDP-glukuronyylitransferaasin (UGT) isoentsyymien induktoreita ja voivat lisätä valproaatin puhdistumaa. Tämä voi johtaa valproaatin pitoisuuden pienemiseen 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

Topiramaatti

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

Ketiapiini

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

Oraaliset ehkäisyvalmisteet

Natriumvalproaatti ei vähennä oraalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa.

Alkoholi

Natriumvalproaatin on kuvattu potentoivan keskushermostoa lamaavien aineiden vaikutusta.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

<p>Valproaatin käyttö on vasta-aiheista kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon raskauden aikana. Valproaatin käyttö on vasta-aiheista epilepsian hoitoon raskauden aikana, paitsi jos sopiva 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).</p>
--

Raskaus

Teratogeenisuus ja vaikutukset kehitykseen

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

Antiepileptisiin lääkkeisiin liittyvä riski

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

Sikiöaikainen altistuminen epilepsialääkitykselle saattaa liittyä kehityksen viivästymiseen, jota on raportoitu epilepsiaa sairastavien äitien lapsilta. Raskaudenaikaisen epilepsialääkityksen ohella muita kehityksen viivästymiseen vaikuttavia tekijöitä ovat perimä, vanhempien älykkyydosamäärä, äidin epilepsia, ympäristöolosuhteet ja sosiaalinen tausta.

Hoitamaton epilepsia ja äkillisesti lopetettu antiepileptinen hoito voivat aiheuttaa vakavia kohtauksia, mikä on myös riski sekä äidille että sikiölle.

Valproaatille raskauden aikana altistumiseen liittyvä riski

Valproaatin käyttö sekä monoterapiana että hoitona muiden epilepsialääkkeiden kanssa liitetään usein poikkeaviin raskauden lopputuloksiin. Saatavilla olevan tiedon mukaan valproaatin käyttöön yhdistelmähoitona muiden epilepsialääkkeiden kanssa saattaa liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien riski kuin valproaatin käyttöön monoterapiana.

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

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, ahdaskalloisuus, sydämen, munuaisten ja virtsa- ja sukupuolielinten puutteet, raajojen puutteet (sisältäen värttinäluun puutteet molemmin puolin) sekä useat epämuodostumat eri puolilla kehoa.

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

Kehityshäiriöt

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

Esikouluikäisille, kohdussa valproaatille altistuneille lapsille tehdyt tutkimukset osoittavat, että jopa

30–40 %:lla on ollut viiveitä varhaisessa kehityksessä, kuten viivästynyt puhumisen ja kävelemisen alkaminen, heillä on alentuneet älylliset taidot, heikentyneet kielelliset taidot (puhuminen ja ymmärtäminen) ja muistiongelmia.

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

Pitkäaikaistuloksia on vain vähän.

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

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

Jos nainen suunnittelee raskautta

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

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

Raskaana olevat naiset

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

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

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

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

Kaikki potilaat, jotka ovat altistuneet valproaatille raskaana ollessaan, ja heidän kumppaninsa on

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Estrogeenia sisältävät valmisteet

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

Riskit vastasyntyneelle

Vastasyntyneiltä, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden aikana, on raportoitu verenvuoto-oireyhtymätapauksia erittäin harvoin. Tämä verenvuoto-oireyhtymä liittyy trombosytopeniaan, hypofibrinogenemiaan ja/tai muiden hyytymistekijöiden vähenemiseen. On raportoitu myös afibrinogenemiaa, joka voi olla kuolemaan johtava. Tämä oireyhtymä on kuitenkin erotettava K-vitamiinitekijöiden vähenemisestä, jota voivat aiheuttaa fenobarbitaali ja muut entsyymi-induktorit. Siksi on tutkittava vastasyntyneen verihitulemäärä, plasman fibrinogeenipitoisuus, hyytymiskokeet ja hyytymistekijät.

Vastasyntyneiltä, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, on raportoitu hypoglykemiatapauksia.

Vastasyntyneiltä, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden aikana, on raportoitu kilpirauhasen vajaatoimintatapauksia.

Vastasyntyneille, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, voi ilmentyä vieroitusoireyhtymä (kuten erityisesti ahdistuneisuutta, ärtyvyyttä, yliärttyvyyttä, hermostuneisuutta, hyperkinesiaa, toonisuuden häiriöitä, vapinaa, kouristuksia ja ruokintaongelmia).

Imetys

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

On päätettävä keskeytetäänkö rintaruokinta vai keskeytetäänkö/pidättyäytäänkö Absenor-hoidosta ottaen huomioon rintaruokinnan hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lääke voi haitata suorituskykyä liikenteessä ja tarkkuutta vaativissa töissä (uneliaisuuden riski erityisesti yhdistelmähoidoissa tai bentsodiatsepiineihin liitettynä, ks. kohta 4.5). Lääkitystä aloitettaessa tulisi pidättäytyä moottoriajoneuvon kuljettamisesta ja vaarallisten koneiden käyttämisestä, kunnes lääkkeen vaikutukset ovat selvinneet.

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

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

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

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

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)				Myelodysplastinen oireyhtymä	
Veri ja imukudos		Anemia, trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	Pansytopenia, leukopenia	Luuydinloma, mukaan lukien punasoluaplasia, agranulosytoosi, makrosyyttinen anemia, makrosytoosi	Eosinofilia, pienentynyt fibrinogeenipitoisuus
Umpieritys			Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH), hyperandrogenismi (hirsutismi, virilismi, akne, miestyypinen kaljuus, androgeenien liikatuotanto)	Kilpirauhasen vajaatoiminta	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyponatremia, hyperinsulinemia, HDL-kolesteroli-pitoisuuden pieneminen, painonlasku, painonnousu ⁷		Hyperammoneemia ¹ , lihavuus	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Psyykkiset häiriöt		Sekavuustila, hallusinaatiot, aggressiivisuus ² , agitaatio ² , keskittymisvaikeudet ² , ruokahaluttomuus		Epänormaali käyttäytyminen ² , psykomotorinen ylivilkkaus ² , oppimisvaikeudet ² , nukahtamisvaikeudet	Psykoosi, ahdistuneisuus, masennus
Hermosto	Vapina	Ekstrapyramidaaliset häiriöt, horros ³ , uneliaisuus, kouristukset ³ , muistin heikkeneminen, päänsärky, nystagmus, huimaus ⁴	Kooma ⁵ , enkefalopatia ³ , letargia ³ , ohimenevä parkinsonismi, ataksia, parestesia, kouristusten pahentuminen (ks. kohta 4.4)	Ohimenevä dementia, johon liittyy ohimenevä aivoatrofia, diplopia, dysartria, koordinaatiohäiriöt	
Kuulo ja tasapaino-elin		Kuurous			
Verisuonisto		Verenvuoto (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)	Vaskuliitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Pleuraeffuusio		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi ²	Oksentelu, ienten häiriöt (lähinnä ienhyperplasia), stomatiitti, ylävatsakipu ⁵ , ripuli ⁵	Pankreatiitti (joskus kuolemaan johtava, ks. kohta 4.4.)		
Maksa ja sappi		Maksavaurio (ks. kohta 4.4)			

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos		Yliherkkyys, alopesia (ohimenevä ja/tai annokseen liittyvä), kynnen ja kynsipedin häiriöt	Angioedeema, ihottuma, hiusten häiriöt (kuten epänormaali rakenne, värin muutokset, epänormaali hiustenkasvu)	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens–Johnsonin oireyhtymä, <i>erythema multiforme</i> , lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeeminen oireyhtymä (DRESS)	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Luun mineraalitiheyden lasku ⁶ , osteopenia ⁶ , osteoporoosi ⁶ ja luunmurtumat ⁶	Punahukka (ks. kohta 4.4), rabdomyolyyysi (ks. kohta 4.4)	
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsanpidätyskyvyttömyys	Munuaisten vajaatoiminta	Enureesi, tubulointerstitiaalinen nefriitti, ohimenevä Fanconin oireyhtymä	
Sukupuolielimet ja rinnat		Dysmenorrea	Amenorrea	Miehen hedelmättömyys, monirakkulaiset munasarjat	
Syynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt	Syynnäiset epämuodostumat ja kehityshäiriöt (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Hypotermia, ei-vaikava perifeerinen edeema		

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Tutkimukset				Hyytymistekijöiden väheneminen, poikkeavat tulokset hyytymiskokeissa (esim. protrombiinajan piteneminen, aktivoitunut partiaalisen tromboplastiiniajan piteneminen, trombiiniajan piteneminen, INR-arvon suureneminen), biotiinin tai biotinidaasin puutos	

- 1) Yksittäisiä ja kohtalaisia hyperammonemiatapauksia ilman muutoksia maksan toimintakokeissa voi ilmetä, eikä niiden pitäisi johtaa hoidon keskeyttämiseen. Hyperammonemiatapauksia, joihin liittyy neurologisia oireita, on myös raportoitu. Näissä tapauksissa on harkittava lisätutkimuksia.
- 2) Näitä haittavaikutuksia on todettu pääasiassa lapsilla.
- 3) Muutamia horros- ja letargiatapauksia on raportoitu, ja ne ovat toisinaan johtaneet ohimenevään koomaan/enkefalopatiaan. Ne olivat yksittäistapauksia tai liittyivät hoidon aikana esiintyvien kouristuskohtausten lisääntymiseen, ja ne vähenivät hoidon lopettamisen tai annostuksen pienentämisen myötä. Nämä tapaukset ilmaantuivat enimmäkseen yhdistelmähoitossa (erityisesti fenobarbitaalin tai topiramatin kanssa) tai äkillisen natriumvalproaattianoksen nostamisen jälkeen.
- 4) Huimaus muutama minuutti laskimoon annetun injektion jälkeen. Se häviää itsestään muutaman minuutin kuluessa.
- 5) Pahoinvointia, ylävatsakipua ja ripulia ilmaantuu joillekin potilaille usein hoidon alussa. Nämä oireet häviävät yleensä muutaman päivän kuluttua eivätkä vaadi hoidon keskeyttämistä. Pahoinvointia on havaittu myös muutaman minuutin kuluttua laskimoon annetun injektion jälkeen; se häviää itsestään muutamassa minuutissa.
- 6) Pitkään natriumvalproaattia käyttäneillä potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden laskua, osteopeniaa, osteoporoosia ja luunmurtumia. Mekanismin, jolla natriumvalproaatti vaikuttaa luun aineenvaihduntaan, ei tunneta.
- 7) Koska painonnousu on munasarjojen monirakkulataudin riskitekijä, sitä on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haitat

Veri ja imukudos

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

Pediatriiset potilaat

Valproaatin turvallisuusprofiili pediatriisilla potilailla on verrattavissa sen turvallisuusprofiiliin aikuisilla, mutta jotkin haittavaikutukset ovat lapsipotilailla vaikeampia tai esiintyvät lähinnä lapsipotilailla. 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 todetaan lähinnä pediatriisilla potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Merkit ja oireet

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

Natriumvalproaatin sisältämä natrium saattaa johtaa hypernatremiaan yliannostustapauksissa.

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialääkkeet, rasvahappojohdokset. ATC-koodi: N03AG01.

Natriumvalproaatin on todettu vaikuttavan antiepileptisesti koe-eläinmalleissa. Sen on todettu olevan tehokas myös epilepsian hoidossa ihmisellä. Natriumvalproaatin vaikutusmekanismia ei tunneta. Useita eri hypoteeseja on esitetty sen vaikutusmekanismiksi. Vaikutuksen on oletettu ainakin osittain johtuvan hermoston inhibitorisen välittäjäaineen gamma-aminovoihapon (GABA) pitoisuuden kasvusta aivoissa.

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Natriumvalproaatin keskimääräinen hyötyosuus on 90–100 % oraalisen tai laskimonsisäisen annon jälkeen, eikä merkittävästi eroa terveiden vapaaehtoisten ja epilepsialääkkeitä saavien potilaiden välillä. Huippupitoisuus saavutetaan tippojen jälkeen 1–3 tunnissa. Ruoka hidastaa jonkin verran natriumvalproaatin imeytymistä, mutta sillä ei ole merkitystä hyötyosuuteen jatkuvassa hoidossa. Annetun annoksen ja tehon tai plasman lääkeainepitoisuuden ja tehon välistä yhteyttä ei ole selvitetty perusteellisesti.

Jakautuminen

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

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

Valproaatti läpäisee veri-istukkaesteen eri eläinlajeilla ja ihmisillä

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

Jos Absenor-valmistetta annetaan imettäville äideille, se erittyy äidinmaitoon hyvin pieninä pitoisuuksina (1–10 % kokonaispitoisuudesta seerumissa).

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

Puoliintumisaika on noin 8–20 tuntia, ja se on yleensä lyhyempi lapsilla. Puoliintumisaika pitenee, jos munuaisten toiminta on heikentynyt.

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

Biotransformaatio

Natriumvalproaatti metaboloituu pääasiassa maksassa. Suurin osa metaboloituu glukuronisoitumalla (noin 40 %) pääasiassa UGT1A6-, UGT1A9- ja UGT2B7-entsyymien välityksellä. Se ei kiihdytä omaa metaboliaansa eikä lisää muiden aineiden, kuten estrogeenin ja progestiinin yhdistelmävalmisteiden, hajoamista. Tämä johtuu siitä, että sillä ei ole sytokromi P450 -järjestelmään vaikuttavaa entsyymejä indusoivaa vaikutusta. Muut lääkkeet voivat nopeuttaa natriumvalproaatin metaboliaa kiihdyttämällä maksan mikrosomaalisten entsyymien toimintaa.

Eliminaatio

Natriumvalproaatti erittyy pääasiassa virtsaan glukuronidikonjugaatioon ja beetaoksidaatioon perustuvan metaboloitumisen jälkeen.

Vain vähäisiä määriä natriumvalproaattia erittyy muuttumattomana virtsaan.

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

Pediatriiset potilaat

Valproaatin puhdistuma on 10 vuotta täyttäneillä lapsilla ja nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla on ilmoitettu. Alle 10-vuotiailla pediatriisilla 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.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Natriumvalproaatin on todettu olevan teratogeeninen aiheuttaen synnyntäisiä poikkeavuuksia, kuten munuaisten ja luuston defektejä, sekä hiirillä, rotilla että kaneilla. Kroonisissa toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla on todettu spermatogeneesin vähenemistä ja testikulaarista atrofiaa.

Natriumvalproaatin mahdollisia vaikutuksia kivesten kehittymiseen, siittiöiden muodostumiseen ja fertilitettiin ihmisillä ei voida poissulkea. Eläinkokeissa on havaittu, että valproaatille altistuminen kohdussa johtaa kuulojärjestelmän morfologisiin ja toiminnallisiin muutoksiin rotilla ja hiirillä.

Karsinogeenisuus, mutageenisuus

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

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

Tavanomaisiin karsinogeenisuustutkimuksiin perustuvissa ei-kliinisissä tiedoissa ei havaittu erityistä vaaraa ihmisille.

Lisääntymistoksisuus

Valproaatilla oli teratogeenisia vaikutuksia (useiden elinjärjestelmien epämuodostumia) hiirillä, rotilla ja kaneilla.

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Puhdistettu vesi.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä huoneenlämmössä (15–25 °C).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkausko

Ruskea lasipullo (100 ml), tyyppi III; alumiinikierrekorkki.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

6377

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 19. huhtikuuta 1972
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 3. maaliskuuta 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.9.2020