

## **VALMISTEYHTEENVETO**

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valproat Life Medical 100 mg/ml injektio-/infuusioneste, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Natriumvalproaatti 100 mg/ml

Yksi 3 ml:n ampulli liuosta sisältää 300 mg natriumvalproaattia.

Yksi 4 ml:n ampulli liuosta sisältää 400 mg natriumvalproaattia.

Yksi 10 ml:n ampulli liuosta sisältää 1000 mg natriumvalproaattia.

Yksi ml liuosta sisältää 100 mg natriumvalproaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos

Kirkas neste, jossa ei ole hiukkasia.

Osmolaliteetti: 1600–1800 mOsm/l

pH: 7,0–9,0

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Valmistetta käytetään

- primaaristi yleistyvien epilepsia-kohtausten, kuten poissaolokohtausten, myoklonisten ja tooniskloonisten kohtausten hoitoon
- paikallisalkuisten ja toissijaisesti yleistyvien kohtausten hoitoon.

Valproat Life Medical -valmistetta voi käyttää tilapäisesti epilepsiapotilaille, joille oraalinen valproaattihoito ei ole mahdollinen.

### 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.

Hoitovaikutus saavutetaan yleensä, kun pitoisuus plasmassa on 340–700 mikromol/l.

Suosittelut keskimääräiset vuorokausiannokset ylläpitohoidon aikana ovat seuraavat:

Lapset (alle 13-vuotiaat)	30 mg natriumvalproaattia/painokilo
Nuoret (14–17-vuotiaat)	25 mg natriumvalproaattia/painokilo
Aikuiset	20 mg natriumvalproaattia/painokilo

Lasten ja nuorten suurempien ylläpitoannosten tarve johtuu näiden potilaiden suuremmasta valproaatin puhdistumasta. Alle 2 kuukauden ikäisillä lapsilla valproaatin eliminaation puoliintumisaika voi olla enimmillään 67 tuntia, ja tämä on otettava huomioon, kun annos suurennetaan ylläpitoannokseen.

Valproaattihoidon aloittaminen ja ylläpitohoito:

Uudelle potilaalle suositellaan aluksi 5–10 mg/kg bolusannosta natriumvalproaattia hitaana, 3–5 minuutin kestoisena, injektiona laskimoon (i.v.). Annosta suurennetaan 5 mg/kg joka 4.–7. vuorokausi kyseiselle ikäryhmälle suositeltuun ylläpitoannokseen saakka tai kunnes saavutetaan tyydyttävä kliininen vaste. Koko vuorokausiannos jaetaan 3–4 kerta-annokseen. Lääkevalmistetta jo ennestään käyttävälle potilaalle suositellaan hänen tavallista suun kautta ottamaansa kerta-annosta (mg) vastaavaa annosta hitaana, 3–5 minuutin kestoisena, injektiona laskimoon (i.v.) tai lyhytkestoisena infuusiona. Antoa jatketaan tarvittaessa toistamalla injektioita 6 tunnin välein tai hitaana infuusiona laskimoon (i.v.) nopeudella 0,6–1 mg/kg/h, kunnes potilas voi ottaa lääkkeitä suun kautta. Lapsille natriumvalproaatin ylläpitoannokseksi suositellaan 30 mg/kg/vrk, mutta jos kohtauksia ei saada riittävästi hallintaan, vuorokausiannos voidaan suurentaa annokseen 40 mg/kg/vrk. Tällöin plasman valproiinihappopitoisuuksia pitää seurata tiheästi. Aikuisille suositeltu maksimiannos on 2400 mg/vrk.

Hoidon jatkamista oraalisella lääke muodolla on harkittava heti, kun mahdollista, suositeltuja normaaliannoksia käyttäen.

#### Erityisryhmät

##### *Heikentynyt munuaistoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla vapaan valproaatin lisääntyminen plasmassa pitää ottaa huomioon ja pienentää annosta sen mukaisesti. Ks. kohta 5.2.

##### *Pediatriset potilaat*

Imeväisiässä valproiinihapon eliminaatio on hidastunut: puoliintumisaika on noin 60 tuntia. Seerumin valproiinihappopitoisuuksia on heiltä seurattava tiheästi.

##### *Tytöt ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi*

Valproaattihoidon aloittavalla ja sitä valvovalla erikoislääkärillä on oltava kokemusta epilepsian 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 suositeltava monoterapiaa ja pienintä tehokasta annosta sekä pitkävaikutteista lääke muotoa, jos mahdollista. Vuorokausiannos on jaettava vähintään kahteen antokertaan (ks. kohta 4.6).

#### Antotapa

Laskimoon. Annetaan hitaana, 3–5 minuutin kestoisena, injektiona laskimoon (i.v.).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Valproat Life Medical on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

- Maksan ja/tai haiman vajaatoiminta.
- Potilaalla tai suvussa aiemmin ilmennyt vaikea hepatiitti, erityisesti jos se on liittynyt lääkkeisiin.
- Maksaporfyria.
- Potilaalla tiedetään olevan ureakierron häiriötä (ks. kohta 4.4).
- Valproaatti on vasta-aiheinen potilailla, joilla tiedetään olevan mitokondriaalista polymeraasi gamma (POLG) -entsyymiä koodaavan tuman geenin mutaatioiden aiheuttama mitokondriotauti (esimerkiksi Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä), ja alle kaksivuotiailla lapsilla, joilla epäillään olevan POLG-mutaation liittyvä sairaus (ks. kohta 4.4).
- Verenvuototaipumus.
- Trombosytopenia 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).

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### **Raskaudentehkäsiohjelma**

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

Valproat Life Medical 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 raskaudentehkäsiohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

##### **Raskaudentehkäsiohjelman 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 hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on tarpeellista tehdä hoitoarvio säännöllisesti (vähintään vuosittain)
- potilas ymmärtää tarpeen kääntyä lääkärin puoleen heti, kun hän suunnittelee raskautta, jotta varmistetaan oikea-aikainen keskustelu ja siirtyminen vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen raskauden ehkäisyn keskeyttämistä
- potilas ymmärtää raskaustilanteessa kääntyä välittömästi lääkärin puoleen
- potilas on saanut potilasoppaan
- potilas on ilmaissut ymmärtäneensä valproaatin käyttöön liittyvät riskit ja tarvittavat varotoimet (vuosittainen riskien hyväksymislomake).

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

##### **Tytöt**

- Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että tyttöjen vanhemmat/hoitajat ymmärtävät tarpeen ottaa yhteyttä erikoislääkəriin, kun valproaattia käyttävän tytön kuukautiset alkavat.
- Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että tyttöjen, joiden kuukautiset ovat alkaneet, vanhemmille/hoitajille tarjotaan kattavasti tietoa synnynnäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden riskeistä mukaan lukien näiden riskien suuruudesta kohdussa valproaatille altistuneille lapsille.
- Lääkettä määräävän erikoislääkärin on vuosittain arvioitava valproaattihoidon tarve uudelleen ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa potilaille, joiden kuukautiset ovat alkaneet. Jos valproaatti on ainoa sopiva hoito, on keskusteltava tarpeesta käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä ja kaikista muista raskaudentehkäsiohjelman ehdoista. Erikoislääkärin on yritettävä tehdä kaikki mahdollinen tyttöjen hoidon vaihtamiseksi vaihtoehtoiseen hoitoon ennen aikuiseksi tuloa.

##### **Raskaustesti**

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

#### Raskauden ehkäisy

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

#### 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 valproaattihoidon uudelleen ja harkittava vaihtoehtoisia hoitoa. Kaikki mahdollinen on tehtävä hoidon vaihtamiseksi sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään (ks. kohta 4.6). Jos vaihto ei ole mahdollista, naiselle on annettava lisäneuvontaa valproaattihoidon syntymättömään lapseen kohdistuvista riskeistä tukemaan hänen perhesuunnittelua koskevaa tietoon perustuvaa päätöstään.

#### Raskauden alkaessa

Jos valproaattia käyttävä nainen tulee raskaaksi, hänet on välittömästi ohjattava erikoislääkärin vastaanotolle, jotta valproaattihoidon arvioidaan uudelleen ja harkitaan vaihtoehtoisia hoitoa. Potilaat, jotka ovat altistuneet valproaatille raskaana ollessaan ja heidän kumppaninsa on ohjattava teratologiaan perehtyneen erikoislääkärin vastaanotolle raskausaltistuksen arviointia ja neuvontaa varten (ks. kohta 4.6).

#### Apteekkihenkilökunnan on varmistettava, että

- potilaskortti annetaan joka kerta, kun valproaattia luovutetaan apteekista ja että potilaat ymmärtävät potilaskortin sisällön
- potilaita neuvotaan, että valproaattihoidon 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 aiheuttavan vaikeita, jopa kuolemaan johtaneita maksavaurioita. Erityinen vakavien maksavaurioiden riski on potilailla, joilla on aiemmin ollut maksasairaus, ja alle 3-vuotiailla, usealla epilepsialääkkeellä hoidettavilla lapsilla, joilla on geneettinen metabolinen häiriö ja joilla vaikeaan epilepsiaan liittyy aivovaurio ja henkinen jälkeenjääneisyys. 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 proteiinisynteisistä, 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. Varoimenpiteenä samanaikainen salisylaattihoito on myös lopetettavakoska ne noudattavat samaa metaboliareittiä. Annosmuutoksia pitää tehdä tarvittaessa ja tutkimuksia on toistettava aina tarpeen mukaan.

## Haimatulehdus

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

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

### Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen

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

### Potilaat, joilla tiedetään tai epäillään olevan jokin mitokondriotauti

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

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 klinisen vasteen perusteella.

### Munuaisten vajaatoiminta

Valproat Life Medical erittyy munuaisten kautta virtsaan osittain ketoneina, mikä saattaa häiritä virtsan ketoniainemien määritystä ja voi antaa väärän positiivisen tuloksen diabetespotilaille.

### Ureakierron entsyymivajaus

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

### Painonnousu

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.

### Immuunijärjestelmän häiriöt

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



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

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

#### Karnitiinipalmityylylitransferaasin (CPT) tyyppi II puutos

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

#### Pediatriset potilaat

Pienille lapsille natriumvalproaattihoido määrätään ensisijaisena hoitona vain poikkeustapauksissa. Sen käytössä pitää noudattaa äärimmäistä varovaisuutta, ja käyttää sitä vain riski-hyötysuhteen huolellisen arvioinnin jälkeen ja, mikäli mahdollista, monoterapiana.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Natriumvalproaatin vaikutukset muihin lääkkeisiin

##### *Neuroleptit, MAO:n estäjät, masennuslääkkeet ja bentsodiatsepiinit*

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

##### *Litium*

Natriumvalproaatilla ei ole vaikutusta seerumin litiumpitoisuuksiin.

##### *Fenobarbitaali*

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

##### *Primidoni*

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

##### *Fenytoiini*

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

##### *Etosuksimidi*

Natriumvalproaatti nostaa plasman etosuksimidipitoisuutta enintään 50 %. Plasman etosuksimidipitoisuuden seuranta suositellaan yhdistelmähoidon aikana.

##### *Karbamatsepiini*

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

### *Lamotrigiini*

Natriumvalproaatti vähentää lamotrigiinin metaboliaa ja pidentää sen keskimääräistä 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. Tsidovudiiniannosta voi tällöin olla tarpeen pienentää.

### *Felbamaatti*

Valproiinihappo voi suurentaa seerumin felbamaattipitoisuutta noin 30–50 %.

### *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 lapsilla.

### *Propofoli*

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

### *Nimodipiini*

Natriumvalproaatilla ja nimodipiinilla samanaikaisesti hoidettujen potilaiden nimodipiinialtistus voi nousta 50 %. Sen vuoksi nimodipiiniannosta on pienennettävä, jos ilmenee hypotensiota..

### Muiden lääkkeiden vaikutukset natriumvalproaattiin

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

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

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

*Meflokiini* lisää valproiinihapon metaboliaa ja sillä on konvulsiovaikutus; siksi yhdistelmähoitoa aikana saattaa ilmaantua epileptisiä kohtauksia.

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

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

### *Simetidiini tai erytromysiini*

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

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

#### *Rifampisiini*

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

#### *Proteaasin estäjät*

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

#### *Kolestyramiini*

Kolestyramiini voi pienentää valproaattipitoisuutta plasmassa samaan aikaan annettuna.

#### *Sisplatiini*

Sisplatiini voi vähentää seerumin valproaattipitoisuutta. Valproaattipitoisuutta siksi on seurattava tarkkaan sisplatiinipohjaisen solunsalpaajahoidon yhteydessä, koska syöpälääkkeet voivat vähentää sen pitoisuutta seerumissa ja valproaatin antiepileptista vaikutusta.

#### Muut yhteisvaikutukset

##### *Topiramaatti*

Natriumvalproaatin ja topiramaatin 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.

##### *Alkoholi*

Natriumvalproaatin on kuvattu potentoivan keskushermostoa lamaavien aineiden vaikutusta.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

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

### Raskaus

#### Teratogeenisyys ja vaikutukset kehitykseen

Valproaatti läpäisee istukan.

#### *Antiepileptisiin lääkkeisiin liittyvä riski*

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

Sikiöaikainen altistuminen epilepsialääkitykselle saattaa aiheuttaa kehityksen viivästymistä, 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 yhdistelmäterapiassa liitetään poikkeaviin raskauden lopputuloksiin. Saatavilla olevan tiedon mukaan valproaatin käyttöön yhdistelmähoitona liittyy suurempi epämuodostumien riski kuin valproaattiin monoterapiana.

#### *Synnynnäiset epämuodostumat*

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

Saatavilla olevat tiedot osoittavat pienten ja suurten epämuodostumien esiintyvyyden kasvun. Tavallisimpia epämuodostumia ovat hermostoputken kehityshäiriö, kasvojen epämuodostumat, huuli- ja suulakihalkio, ahdaskalloisuus, sydämen, munuaisten ja virtsa- ja sukupuolielinten puutteet, raajojen puutteet (sisältäen varttinäluun puutteet molemmiin puoliin) sekä useat epämuodostumat eri puolilla kehoa.

#### *Kehityshäiriöt*

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

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

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

Pitkäaikaistuloksia on vain vähän.

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

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

#### *Jos nainen suunnittelee raskautta*

Jos lääkettä epilepsian hoitoon käyttävä nainen suunnittelee raskautta, epilepsian hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on arvioitava valproaattihoito uudelleen ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Kaikki mahdollinen on tehtävä hoidon vaihtamiseksi sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään (ks. kohta 4.4). Jos vaihto ei ole mahdollista, naiselle on

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

### *Raskaana olevat naiset*

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

### 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 Valproat Life Medical -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

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

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

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (myös kystat ja polypyt)				Myelodysplastinen oireryhmä	
Veri ja imukudos		Anemia, trombosytopenia (ks. kohta 4.4)	Pansytopenia, leukopenia	Luuydinloma, mukaan lukien punasoluaplasia, agranulosytoosi, makrosyyttinen anemia, makrosytoosi	Eosinofilia, pienentynyt fibrinogeenipitoisuus
Umpieritys			Antidiureettisen hormonin liikaerityshäiriö (SIADH), hyperandrogenismi (hirsutismi, virilismi, akne, miestyypinen kaljuus, androgeenien liikatuotanto)	Kilpirauhasen vajaatoiminta	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyponatremia, hyperinsulinemia, HDL-kolesteroli-pitoisuuden pieneneminen, painonnousu <sup>7</sup>		Hyperammonemia <sup>1</sup> , lihavuus	
Psyykkiset häiriöt		Sekavuustila, hallusinaatiot, aggressiivisuus <sup>2</sup> , agitaatio <sup>2</sup> ,		Epänormaali käyttäytyminen <sup>2</sup> , psykomotorinen ylivilkkaus <sup>2</sup> ,	Psykoosi, ahdistuneisuus, masennus

		keskittymis- vaikeudet <sup>2</sup> , ruoka- haluttomuus		oppimisvaikeudet <sup>2</sup> , nukahtamis- vaikeudet	
Hermosto	Väpina	Ekstrapyrami- daaliset häiriöt, horros <sup>2</sup> , uneliaisuus, kouristukset <sup>3</sup> , muistin heikkeneminen, päänsärky, nystagmus, huimaus <sup>4</sup>	Kooma <sup>3</sup> , enke- falopatia <sup>2</sup> , letargia <sup>3</sup> , ohimenevä parkinsonismi, ataksia, parestesia, kouristusten pahentuminen (ks. kohta 4.4)	Ohimenevä dementia, johon liittyy ohimenevä aivoatrofia, diplopia, dysartria, koordinaatio- häiriöt	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuurous			
Verisuonisto		Verenvuoto (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)	Vaskuliitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Pleuraeffuusio		
Ruoansulatus- elimistö	Pahoinvointi <sup>5</sup>	Oksentelu, ienten häiriöt (lähinnä ienhyperplasia), stomatiitti, ylävatsakipu <sup>5</sup> , ripuli <sup>5</sup>	Pankreatiitti (joskus kuolemaan johtava, ks. kohta 4.4)		
Maksa ja sappi		Maksavaurio (ks. kohta 4.4)			
Iho ja ihonalainen kudos		Alopesia (ohimenevä ja/tai annokseen liittyvä), kynnen ja kynsipedin häiriöt, allerginen ihoreaktio eksanteeman muodossa	Angioedeema, ihottuma, hiusten häiriöt (kuten epänormaali rakenne, värin muutokset, epänormaali hiustenkasvu)	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, erythema multiforme, lääkeihottuma, johon liittyy eosinofilia ja systeeminen oireyhtymä (DRESS)	
Luusto, lihakset ja sidekudos			Luun mineraali- tiheyden lasku <sup>6</sup> , osteopenia <sup>6</sup> , osteoporoosi <sup>6</sup> ja luunmurtumat <sup>6</sup>	Punahukka (ks. kohta 4.4), rabdomyolyysi (ks. kohta 4.4)	
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten vajaatoiminta	Enureesi, tubulo- interstitiaalinen nefriitti, ohimenevä Fanconin oireyhtymä	
Sukupuolielimet ja rinnat		Dysmenorrea	Amenorrea	Miehen hedelmättömyys, monirakkulaiset munasarjat	
Synnynnäiset ja perinnölliset häiriöt	Synnynnäiset epä- muodostumat ja kehityshäiriöt (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)				
Yleisoireet ja antopaikassa		Yliherkkyys	Hypotermia, ei- vaikea		

todettavat haitat			perifeerinen edeema	
Tutkimukset				Hyytymistekijöiden väheneminen, poikkeavat tulokset hyytymiskokeissa (kuten protrombiinajan piteneminen, aktivoitunut partiaalisen tromboplastiiniajan piteneminen, trombiinajan piteneminen, INR-arvon suureneminen), biotiinin tai biotinidaasin puutos

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> Näitä haittavaikutuksia on havaittu pääasiassa lapsilla.

<sup>3</sup> Muutamia horros- ja letargiatapauksia on raportoitu, ja ne ovat toisinaan johtaneet ohimenevään koomaan/enkefalopatiaan. Ne olivat yksittäistapauksia tai liittyivät hoidon aikana ilmaantuneiden kouristuskohtausten lisääntymiseen, ja ne vähenivät hoidon lopettamisen tai annostuksen pienentämisen myötä. Nämä tapaukset ilmaantuivat enimmäkseen yhdistelmähoitossa (erityisesti fenobarbitaalin tai topiramaatin kanssa) tai äkillisen natriumvalproaatin annoksen nostamisen jälkeen.

<sup>4</sup> Huimaus muutama minuutti laskimoon annetun injektion jälkeen. Se häviää itsestään muutaman minuutin kuluessa.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Pitkään natriumvalproaattia käyttäneillä potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden laskua, osteopeniaa, osteoporoosia ja luunmurtumia. Mekanismia, jolla natriumvalproaatti vaikuttaa luun aineenvaihduntaan, ei tunneta.

<sup>7</sup> Koska painonnousu on munasarjojen monirakkulataudin riskitekijä, sitä on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.4).

#### Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haitat

##### *Veri ja imukudos*

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

##### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA



## 4.9 Yliannostus

Myrkytystä arvioitaessa tulee ottaa huomioon usean lääkevalmisteen aiheuttaman myrkytyksen mahdollisuus, esim. itsemurhayrityksissä.

### 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

Potilaan kliinistä ja psyykkistä tilaa, hengitystä, sydämen toimintaa (EKG, telemetria) pitää seurata samoin kuin laboratorioparametreja, mukaan lukien elektrolyyttipitoisuutta, happo-emästasapainoa, hematologisia ja munuaisparametreja sekä maksan entsyymipitoisuuksia. Potilaan tilaa pitää seurata tarkoin, ja potilaalle pitää tarvittaessa antaa nopeasti hoitoa. Jos lääke on nielty, imeytyminen voidaan estää antamalla lääkehiiltä, jonka antamista pitää siksi aina harkita niellyn yliannoksen yhteydessä. Imeytymistä estävien toimenpiteiden yhteydessä pitää estää tarkoin aspiraatio, mahdollisesti anestesiologin avustuksella.

Myrkytystapauksissa potilaalle pitää antaa normaalia supportiivista ja oireenmukaista hoitoa. Lisäksi on huolehdittava riittävästä virtsanerityksestä. Hemodialyysi ja hemoperfuusio voivat vaikeissa tapauksissa lisätä eliminaatiota. Naloksonia on onnistuneesti käytetty suurissa yliannostustapauksissa.

## 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 yleistäviä poissaolo-kohtauksia saavien potilaiden piikki-hidasalto (spike wave) -purkauksia. Natriumvalproaatilla ei ole todettu merkittävää hypnoottista vaikutusta. Sillä ei myöskään ole merkittävää vaikutusta hengitykseen, verenpaineeseen, munuaisen toimintaan tai ruumiinlämpötilaan.

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### Imeytyminen

Natriumvalproaatin keskimääräinen hyötyosuus on 90–100 % oraalisen tai laskimonsisäisen annon jälkeen eikä merkittävästi eroa terveiden vapaaehtoisten ja epilepsialääkkeitä saavien potilaiden välillä. Annetun annoksen ja tehon tai plasman lääkeainepitoisuuden ja tehon välistä yhteyttä ei ole selvitetty perusteellisesti.

Laskimonsisäisessä annossa biologinen hyötyosuus on 100 %.

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

Raskausaikana puhdistuma maksassa ja munuaisissa lisääntyy jakautumistilavuuden suuren tuessa kolmannella raskauskolmanneksella, ja pitoisuus plasmassa saattaa pienentyä, vaikka annos ei muutu. Lisäksi sitoutumisessa plasman proteiineihin on havaittu muutos raskauden aikana niin, että vapaan (terapeuttisesti vaikuttavan) valproiinihapon määrä suurenee.

Sitoutuminen plasman proteiineihin on vähäisempää iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoimintaa.

Aivoselkäydinnesteen valproiinihappopitoisuus on lähellä plasmassa tavattavaa vapaata pitoisuutta. Valproat Life Medical läpäisee istukan. Jos Valproat Life Medicalia annetaan imettäville äideille, se erittyy äidinmaitoon hyvin pieninä pitoisuuksina (1–10 % kokonaispitoisuudesta seerumissa).

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

Puoliintumisaika on noin 8–20 tuntia ja se on yleensä lyhyempi lapsilla.

Puoliintumisaika pitenee, jos munuaisten toiminta on heikentynyt.

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

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

### Biotransformaatio

Natriumvalproaatti metaboloituu pääasiassa maksassa. 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 beetaoksidatioon perustuvan metaboloitumisen jälkeen.

Vain vähäisiä määriä natriumvalproaattia erittyy muuttumattomana virtsaan.

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Natriumvalproaatin on todettu olevan teratogeeninen aiheuttaen synnynnäisiä poikkeavuuksia, kuten munuaisten ja luuston defektejä, sekä hiirillä, rotilla että kaneilla. Kroonisissa toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla on todettu spermatogeneesin vähenemistä ja testikulaarista atrofiaa. Natriumvalproaatin vaikutusta kivesten kehittymiseen, siittiöiden muodostumiseen ja fertiiliteettiin ihmisillä ei voida poissulkea.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Injektionesteisiin käytettävä vesi

Kaliumdivetyfosfaatti – pH:n säätöön  
Dinatriumfosfaattidodekahydraatti – pH:n säätöön  
Typpi

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Valproat Life Medicalia ei saa antaa samalla siirtoletkulla muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

## **6.3 Kestoaika**

Avaamattoman pakkauksen kesto aika on 4 vuotta.

Kestoaika laimennuksen jälkeen: liuoksen on osoitettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 24 tuntia 2–8 °C lämpötilassa. Mikrobiologisesti kannalta liuos tulee käyttää heti, paitsi jos pakkauksen avaaminen sekä lääkkeen käyttökuntoon saattaminen ja laimennus sulkevat pois mikrobikontaminaation riskin. Jos valmistetta ei käytetä heti, säilytysaika ja olosuhteet käytön aikana ovat käyttäjän vastuulla.

## **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)**

Valproat Life Medical on pakattu tyyppiin I läpinäkyviin 5 ml:n ja 10 ml:n lasiampulleihin.

3 ml liuosta on pakattu 5 ml:n lasiampulliin.  
4 ml liuosta on pakattu 5 ml:n lasiampulliin.  
10 ml liuosta on pakattu 10 ml:n lasiampulliin.

Pakkauskoot: 1, 4 tai 5 ampullia pahvikoteloissa.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Valproat Life Medical on käyttövalmis liuos. Se on annettava hitaana injektiona laskimoon (i.v.) tai infuusiona laskimoon sen jälkeen, kun valmiste on laimennettu 0,9-prosenttiseen (0,9 %) keittosuolaliuokseen, 5-prosenttiseen (5 %) glukoosi-injektionesteeseen tai Ringer-laktaatti-injektionesteeseen.

Laimennettun valmisteen käytönaikainen kesto aika ja olosuhteet, ks. kohta 6.3.

Laimennus on tehtävä aseptisten menettelytapojen mukaisesti.

Valproat Life Medical on kertakäyttöinen. Käyttämätön liuos on hävitettävä.

Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen käyttöä. Vain kirkasta liuosta, jossa ei ole hiukkasia, saa käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Life Medical ApS  
Hessevej 41, Ganløse  
3660 Stenløse  
Tanska

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

34873

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

09.11.2018

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

21.10.2020