

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Valproat Sandoz 300 mg depottabletti

Valproat Sandoz 500 mg depottabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

300 mg depottabletti:

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

500 mg depottabletti:

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Valkoinen, puvunmuotoinen depottabletti, jossa on jakouurre kummallakin puolella.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Primaarisesti yleistynyt epilepsia

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

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

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

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Epilepsia

Tehokas annos ja pitkäaikaishoidon kesto on määritettävä yksilöllisesti. Tavoitteena on potilaan pitäminen kohtauksettomana mahdollisimman pienellä annoksella, etenkin raskauden aikana. Potilaan seuranta suositellaan annoksen titrausvaiheessa. Vuorokausiannoksen, plasman lääkeainepitoisuuden ja terapeuttisen vaikutuksen välistä hyvää korrelaatiota ei ole osoitettu, mutta tavoitteena oleva plasman natriumvalproaattipitoisuus on yleensä 60–100 mikrog/ml (300-700 mikromol/l). Mahdollisuutta, että suotuisia tuloksia voitaisiin saavuttaa pienemmillä tai suuremmilla pitoisuuksilla, ei kuitenkaan ole suljettu pois etenkään lapsilla.

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

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

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

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

Yleensä voidaan käyttää seuraavaa annosta:

Monoterapia

Aloitusannos

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

Ylläpitoannos

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

Aikuiset: 9-35 mg natriumvalproaattia painokiloa kohti vuorokaudessa.

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

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

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

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

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

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

Yhdistelmähoito

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

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

Manian hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä:

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

Lapset ja nuoret: Valproat Sandoz -valmisteen turvallisuutta ja tehoa manian hoitoon kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä ei ole arvioitu alle 18-vuotiailla potilailla.

Erityiset potilasryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Ks. kohdat 4.3 ja 4.4.

Tytöt, nuoret naiset, hedelmällisessä iässä olevat naiset

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

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

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

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

Valproat Sandoz on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

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

4.4. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Raskaudenehkäisyohjelma

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

Valproat Sandoz on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

Epilepsian hoito

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

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito

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

Raskaudenehkäisyohjelman ehdot:

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että

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

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

Tytöt

- Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että tyttöjen vanhemmat/hoitajat ymmärtävät tarpeen ottaa yhteyttä erikoislääkäriin, 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 raskaudenehkäisyohjelman ehdoista. Erikoislääkärin on yritettävä tehdä kaikki mahdollinen tyttöjen hoidon vaihtamiseksi vaihtoehtoiseen hoitoon ennen aikuiseksi tuloa.

Raskaustesti

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

Raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi ja joille on määrätty valproaattia, on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä ilman keskeytyksiä koko valproaattihoidon ajan. Näille potilaille on tarjottava kattavasti tietoa raskauden ehkäisystä ja heidät on ohjattava saamaan ehkäisyneuvontaa, jos he eivät käytä tehokasta ehkäisymenetelmää. Vähintään yhtä tehokasta ehkäisymenetelmää (mieluummin 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.

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.

Jos lääkettä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon käyttävä nainen suunnittelee raskautta, on käännyttävä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen ja valproaattihoidon 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 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

raskaudenehkäisyohjelmasta. Potilasopas ja potilaskortti on annettava kaikille naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka käyttävät valproaattia. Vuosittaista riskien hyväksymislomaketta on käytettävä, kun hoito aloitetaan ja erikoislääkärin tekemän valproaattihoidon jokaisen vuosittaisen arvion aikana.

Estrogeenia sisältävät valmisteet

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

Veri

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

Valproaatin ja ketiapiinin samanaikainen käyttö lisää leukopenian ilmaantuvuutta.

Luuydinvauriot

Jos potilaalla on anamneesissa luuydinvaurio, häntä on seurattava huolellisesti.

Maksan toimintahäiriö

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

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

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

Kliiniset oireet

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

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

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

Maksan toiminnan seuranta maksatoksisuuden varalta

Maksan toimintaa tulee seurata ennen hoidon aloittamista ja tämän jälkeen säännöllisesti ensimmäisten kuuden kuukauden ajan. Poikkeavan korkean tromboplastiiniajan seuranta on erityisen

tärkeää, sillä se viittaa proteiinisynteesin häiriöön. Jos maksan toimintakokeiden tuloksissa (transaminaasit ja/tai bilirubiini, ja/tai fibrinogeeni, hyytymistekijät) on huomattavia poikkeamia, on hoito lopetettava. Myös mahdollinen samanaikainen salisylaattihoito tulee lopettaa varmuuden vuoksi, sillä valproiinihapon aiheuttama maksatoksisuus voi muistuttaa Reyen oireyhtymää suuressa määrin.

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

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

Haimatulehdus

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

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

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

Hyperammonemia, johon liittyy neurologisia oireita

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

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

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

Potilaat, joilla tiedetään tai epäillään olevan jokin mitokondriotauti

Valproaatti voi aiheuttaa tai pahentaa perusmitokondriosairauksia, joita aiheuttavat mitokondriaalisen DNA:n sekä tuman POLG-geenin mutaatiot.

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

Kohtausten paheneminen

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

Kohtausten provosoituminen

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

Lääkeaine voi harvoin provosoida astaattis-myoklonisia kohtauksia.

Diabetespotilaat

Valproat Sandoz voi aiheuttaa väärän positiivisen tuloksen virtsan ketoainemittaukseen käytettävässä tavanomaisessa nitroprussiditestissä.

Yhteisvaikutukset karbapeneemien kanssa

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Painonnousu

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

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

Itsemurha-ajatukset ja -käyttäytyminen

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

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

Muut

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

Karnitiinipalmityylitransferaasin (CPT) tyyppin II puutos

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

Alkoholi

Alkoholin nauttimista natriumvalproaattihoidon aikana ei suositella.

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

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

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

Huom.:

Valproat Sandoz -depottabletin kuori saattaa poistua ulosteen mukana.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valproaatin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Psykoosilääkkeet, MAO-estäjät, masennuslääkkeet ja bentsodiatsepiinit

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

Fenobarbitaali

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

Primidoni

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

Fenytoiini

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

Karbamatsepiini

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

Lamotrigiini

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

Felbamaatti

Valproiinihappo voi vähentää felbamaatin keskimääräistä puhdistumaa 16–21 %.

Tsidovudiini

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

Litium:

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

Ketiapiini (CYP2C9-substraatti):

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

Bupropioni (2B6-substraatti):

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

Olantsapiini:

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

Rufinamidi:

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

Propofoli:

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

Nimodipiini:

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset valproiinihappoon

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

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

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

Meflokiini:

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

Maksaentsymien estäjät:

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

Karbakeneemi:

Seerumin valproaattipitoisuuden on raportoitu pienenevän, kun sitä käytetään samanaikaisesti karbakeneemien kanssa (kuten meropeneemi, panipeneemi ja imipeneemi). Valproaattipitoisuus laskee noin kahdessa päivässä 60–100%. Pitoisuuden alenemisen nopeudesta ja suuruudesta johtuen karbakeneemien käyttö valproaattihoidossa olevilla potilailla on vaikea toteuttaa, eikä sitä suositella potilaille, joilla valproiinihappohoito on vakaata (ks. kohta 4.4).

Rifampisiini:

Rifampisiini voi pienentää veren valproiinihappopitoisuutta, jolloin valproiinihapon hoitovaikutus vähenee. Siksi valproaattihapon annostusta voi olla tarpeen muuttaa, jos sitä käytetään samanaikaisesti rifampisiinin kanssa.

Proteaasin estäjät:

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

Kolestyramiini:

Kolestyramiini voi pienentää valproaattipitoisuutta plasmassa samaan aikaan annettuna.

Estrogeenia sisältävät valmisteet, mukaan lukien estrogeenia sisältävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Estrogeenit ovat valproaatin glukuronisaatioon osallistuvien UDP-glukuronyylitransferaasin (UGT) isoentsyymien induktoreita. Ne voivat lisätä valproaatin puhdistumaa, mikä 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

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

K-vitamiinin antagonistit

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

Voimakkaasti proteiiniin sitoutuvat lääkkeet

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

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

Raskaus

Teratogeenisuus ja vaikutukset kehitykseen

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 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 annoksella 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 molemmin puolin) 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 annoksella riskiä ei olisi, ei ole pystytty määrittämään saatavilla olevista tiedoista. On epävarmaa, mikä raskauden jakso on riskialtis näille vaikutuksille, ja riskin mahdollisuutta koko raskauden aikana ei voida poissulkea.

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

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

Pitkäaikaistuloksia on vain vähän.

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

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

Työt ja hedelmällisessä iässä olevat naiset (ks. edellä oleva sekä kohta 4.4)

Estrogeenia sisältävät valmisteet

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

Jos nainen suunnittelee raskautta

Jos lääkettä epilepsian hoitoon käyttävä nainen suunnittelee raskautta, epilepsian hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on arvioitava valproaattihoito uudelleen ja harkittava vaihtoehtoisia hoitoa. Kaikki

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

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

Raskaana olevat naiset

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

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

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

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

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

Riskit vastasyntyneelle

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

Imetys

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

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Valproat Sandoz -valmisteella on tuntuva vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Haittavaikutusprofiiliin (huimaus, väsymys ja uneliaisuus) perusteella ei-toivottuja vaikutuksia on odotettavissa. Tämä on otettava huomioon ajamisen ja koneiden käytön yhteydessä.

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

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

4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset luokitellaan esiintymistiheyden mukaan. Määritelmät ovat seuraavat:

Hyvin yleinen (>1/10)

Yleinen (>1/100, <1/10)

Melko harvinainen (>1/1 000, <1/100)

Harvinainen (>1/10 000, <1/1000)

Hyvin harvinainen (<1/10 000)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

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

Harvinainen

Myelodysplastinen oireyhtymä

Veri ja imukudos

Yleinen

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

Melko harvinainen

Leukopenia, pansytopenia.

Harvinainen

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

Tuntematon:

Lymfosytoosi, verenvuotojen pitkittyminen*.

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

Immuunijärjestelmä

Yleinen

Yliherkkyys.

Harvinainen

Systeeminen lupus erythematosus (LED)

Umpieritys

Melko harvinainen

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

Harvinainen

Kilpirauhasen vajaatoiminta.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Yleinen

Hyponatremia.

Harvinainen

Hyperammonemia (ks. kohta 4.4)*, lihavuus.

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

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

Psyykkiset häiriöt

Yleinen

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

Harvinainen

*Epänormaali käyttäytyminen**, *psikomotorinen ylivilkkaus**, *oppimisvaikeudet**.

* erityisesti lapsilla.

Hermosto

Hyvin yleinen

Vapina.

Yleinen

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

Melko harvinainen

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

Harvinainen

Ohimenevä dementia, johon liittyy ohimenevä aivoatrofia, kognitiiviset häiriöt.

Tunteiden

Apatia (kun samanaikaisesti annetaan epilepsialääkkeitä), sedaatio.

Diplopia

*Melko harvinaisissa tapauksissa johtaneet ohimenevään koomaan (enkefalopatiaan). Nämä olivat yksittäistapauksia tai liittyivät hoidon aikana ilmaantuneiden kouristuskohtausten lisääntymiseen.,

Oireet vähenivät hoidon lopettamisen tai annostuksen pienentämisen myötä. Nämä tapaukset ilmaantuivat enimmäkseen yhdistelmähoidossa (erityisesti fenobarbitaalin tai topiramaatin kanssa) tai äkillisen annoksen nostamisen jälkeen.

Kuulo ja tasapainoelin

Yleinen

Kuulon menetys (korjaantuvaa ja pysyvää)

Verisuonisto

Yleinen:

Verenvuoto.

Melko harvinainen

Kutaaninen vaskuliitti.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Melko harvinainen

Pleuraeffuusio.

Ruansulatuselimistö

Hyvin yleinen

Pahoinvointi*.

Yleinen

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

Melko harvinainen

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

Tuntematon

Ruansulatuskanavan häiriöt*, ummetus, ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen.

*Nämä ovat yleensä ohimeneviä ja ilmenevät hoidon alussa.

Maksa ja sappi

Yleinen

Maksavaurio (ks. kohta 4.4).

Harvinainen

Porfyria.

Iho ja ihonalainen kudos

Yleinen

Alopesia.

Kynnen ja kynsipedin häiriöt.

Melko harvinainen

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

Harvinainen

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

Luusto, lihakset ja sidekudos

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

Harvinainen

Rabdomyolyyysi (ks. kohta 4.4).

Munuaiset ja virtsatiet

Yleinen

Virtsanpidätyskyvyttömyys

Melko harvinainen

Munuaisten vajaatoiminta.

Harvinainen

Enureesi, Fanconin oireyhtymä, tubulointerstiaalinen nefriitti.

Sukupuolielimet ja rinnat

Yleinen

Kuukautiskivut, epäsäännölliset kuukautiset

Melko harvinaiset:

Amenorrea.

Harvinainen

Miehen hedelmättömyys, munasarjojen monirakkulatauti

Hyvin harvinainen

Gynekomastia

Synnynäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt

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

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Melko harvinainen

Perifeerinen turvotus, hypotermia

Tutkimukset

Yleinen

Painon nousu* tai lasku.

Harvinainen

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

suureneminen) (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta- tasapainon 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

Oireet

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

Oireet voivat kuitenkin vaihdella, ja hyvin suurten plasmapitoisuuksien yhteydessä on ilmoitettu kouristuskohtauksia. Joissakin tapauksissa massiivinen yliannostus on johtanut kuolemaan. Natriumvalproaatin sisältämä natrium saattaa johtaa hypernatremiaan yliannostustapauksissa. Seerumin suuret lääkeainepitoisuudet ovat aiheuttaneet sekä aikuisille että lapsille myös neurologisia häiriöitä, kuten kouristustaipumuksen lisääntymistä ja käyttäytymismuutoksia.

Hoito

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

Vaikeissa tapauksissa voidaan turvautua hemodialyysiin tai hemoperfuusioon.

Joissakin tapauksissa naloksonin käytöstä on ollut hyötyä.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet, ATC-koodi: N03A G01

Valproiinihappo ja sen natriumvalproaattisuola ovat epilepsialääkkeitä.

Vaikutusmekanismia ei toistaiseksi tunneta täysin.

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

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

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

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

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

Jakautuminen

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

Jakautumistilavuus rajoittuu vereen, josta tapahtuu nopeaa siirtymistä solunulkoiseen tilaan.

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

Valproiinihappo läpäisee istukan. Hyvin pieniä määriä erittyy rintamaitoon (1-10 % lääkeaineen kokonaispitoisuudesta plasmassa).

Biotransformaatio

Valproaatti poistuu pääasiassa aineenvaihdunnan kautta; alle 5 % poistuu kehosta sellaisenaan. Pääsiallisia reittejä ovat glukuronidikonjugaatio (noin 50 %) ja mitokondrioiden beetaoksidatio (30–40 %). Noin 10 % muuntuu eri johdannaisiksi sytokromi P450:n oksidation myötä CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP2A6:n kautta.

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

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

Valproiinihapolla voi kohtalainen indusoiva vaikutus P-gp:hen.

Eliminaatio

Glukuronidation ja beetatransformaation jälkeen aineenvaihduntatuotteet erittyvät pääasiassa virtsaan.

Erityisryhmät

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

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

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

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

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

Valproat Sandoz -valmisteen erityispiirteet

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

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

- lineaarisempi korrelaatio annosten ja plasman lääkeainepitoisuuksien välillä (kokonaispitoisuus ja vapaan lääkeaineen osuus).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Valproiinihappo osoittautui eläintutkimuksissa teratogeeniseksi. Tämän valmisteyhteenvedon muissa kohdissa annettujen tietojen lisäksi ei ole muita relevantteja prekliinisiä tietoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Vedetön kolloidinen piidioksidi
Kolloidinen hydratoitu piidioksidi
Etyyliselluloosa
Hypromelloosi
Sakkariinatrium (E954)

Makrogoli 6000
Metakryylihappo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) 30 % dispersio
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Depottabletit ovat alumiini/alumiiniläpiperäisiä pahvipakkauksessa.

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S

Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

300 mg: 21855

500 mg: 21856

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 13.07.2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25.08.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

04.03.2020