

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 poissaolo-kohtausten, 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 ylläpitotasolle.

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

Valproat Life Medical -hoidon aloittavalla ja sitä valvovalla erikoislääkärillä on oltava kokemusta epilepsian hoidosta. Hoidon saa aloittaa vain niissä tapauksissa, joissa muut hoidot ovat tehottomia tai niitä ei siedetä (ks. kohdat 4.4 ja 4.6), ja hoidon hyödyt ja riskit on harkittava huolellisesti säännöllisissä hoidon arvioinneissa. Valproat Life Medical -hoitoa määrätessä on suosittava monoterapiaa, pienintä tehokasta annosta ja jos mahdollista, pitkävaikutteisia lääke muotoja suurten huippupitoisuuksien välttämiseksi. Päivittäinen annos on jaettava vähintään kahdeksi annokseksi.

Antotapa

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

4.3 Vasta-aiheet

- 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 häiriöitä (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.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tytöt/nuoret naiset/hedelmällisessä iässä olevat naiset/raskaus:

Valproat Life Medical -hoitoa ei saa käyttää tytöille, nuorille naisille, hedelmällisessä iässä oleville naisille tai raskaana oleville naisille, elleivät muut hoidot ole tehottomia tai huonosti siedettyjä, koska se on erittäin teratogeeninen ja kohdussa valproaatille altistuneella lapsella on riski saada kehityshäiriöitä. Hyödyt ja riskit on harkittava tarkkaan säännöllisissä hoidon arvioinneissa ja potilaan tullessa teini-ikään sekä kiireellisesti, kun Valproat Life Medical -hoitoa saava hedelmällisessä iässä oleva nainen suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana ja heille on kerrottava riskeistä, jotka liittyvät Valproat Life Medical -valmisteen käyttöön raskauden aikana (ks. kohta 4.6).

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että potilaalle annetaan kattavat tiedot riskeistä sekä niihin liittyvät tärkeät materiaalit, kuten potilaan tietovihko, jonka tarkoitus on auttaa potilasta ymmärtämään riskit.

Lääkkeen määrääjän on erityisesti varmistettava, että potilas ymmärtää:

- raskaudenaikaisen altistumisen riskin luonteen ja suuruusluokan, erityisesti teratogeenisuus- ja kehityshäiriöiden riskin
- tehokkaan ehkäisyn käytön tarpeen
- säännöllisten hoidon arviointien tarpeen
- kiireellisen tarpeen konsultoida lääkärinä, jos hän suunnittelee raskautta tai on mahdollista, että hän on raskaana.

Jos nainen suunnittelee raskautta, on yritettävä tehdä kaikki mahdollinen hoidon vaihtamiseksi sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä, jos mahdollista (ks. kohta 4.6).

Valproaattihoitoa saa jatkaa vasta sen jälkeen, kun lääkäri, jolla on kokemusta epilepsian hoidosta, on arvioinut uudelleen valproaattihoitoon hyödyt ja riskit potilaalle.

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 jälkeenhäiriö. Edellä mainituissa potilasryhmissä natriumvalproaattia on käytettävä erityistä varovaisuutta noudattaen. Riski on merkittävästi vähentynyt kolmannen ikävuoden jälkeen ja pienenee edelleen iän myötä. Useimmissa tapauksissa maksavaurioita ilmeni kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana.

Maksavaurioon viittaavat merkit

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

Epilepsiapotilailla kohtausten toistuminen voi olla maksavaurion oire.

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

Maksavaurioiden havaitseminen

Maksantoimintakokeet on tehtävä ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.3) ja sen jälkeen säännöllisesti kuuden ensimmäisen hoitokuukauden aikana erityisesti riskiryhmään kuuluvien potilaiden kohdalla. Kuten muidenkin epilepsialääkkeiden kohdalla, vähäistä, ohimenevää yksittäisten maksaentsyymien nousua voidaan todeta, erityisesti hoidon alussa. Riskipotilaille suositellaan laajempia biologisia tutkimuksia. Tärkeimpiä tavanomaisia tutkimuksia ovat tutkimukset proteiinisynteesistä, erityisesti protrombiinin määrästä. Jos vahvistuu, että potilaan protrombiinin määrä on poikkeuksellisen alhainen, erityisesti jos siihen liittyy muita biologisia poikkeavuuksia (fibrinogeenin ja hyytymistekijöiden merkittävä lasku, kohonneet bilirubiini- ja transaminaasipitoisuudet), hoito on lopetettava. 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 kliinisiä löydöksiä. Näitä tauteja aiheuttavat mitokondriaalisen DNA:n sekä tuman POLG-geenin mutaatiot. Varsinkin valproaatin aiheuttamia akuutteja maksavaurioita ja maksaperäisiä kuolemantapauksia on raportoitu enemmän potilailla, joilla on mitokondriaalista POLG-entsyymiä koodaavan geenin mutaatioiden aiheuttamia perinnöllisiä neurometabolisia oireyhtymiä, esimerkiksi Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä. POLG-entsyymin toimintahäiriöihin liittyviä tauteja on aiheutta epäillä, jos potilaan suvussa on POLG-geenivirheitä tai potilaalla itsellään näihin tauteihin viittaavia oireita. Löydöksiä ovat esimerkiksi selittämätön enkefalopatia, vaikeahoitoinen epilepsia (paikallisalkuinen, myoklonioita), status epilepticus, kehitysviiveet, psykomotorinen taantuminen, aksonaalinen sensorimotorinen neuropatia, myopatia, pikkuaivoataksia, silmälihshalvaus tai komplisoitunut migreeni, johon liittyy oksipitaalinen aura. POLG-geenin mutaatioiden tutkimus on tehtävä osana näiden tautien diagnostista arviota nykyisen kliinisen käytännön mukaisesti (ks. kohta 4.3).

Kouristusten pahentuminen

Muiden epilepsialääkkeiden tavoin valproaatti voi aiheuttaa joillekin potilaille voimien parantumisen sijaan ohimenevää kouristusten yleistymistä ja vaikeutumista (mukaan lukien epileptinen sarjakohtaus) tai

uudentyyppisten kouristusten ilmaantumista. Jos kouristukset pahentuvat, potilasta on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin välittömästi (ks. kohta 4.8).

Muut varotoimet

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Valproat Life Medical erittyy munuaisten kautta virtsaan osittain ketoneina, mikä saattaa häiritä virtsan ketoniaineiden 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.

Karnitiinipalmityylitransferaasin (CPT) tyyppi II puutos

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

Pediatriset potilaat

Pienille lapsille natriumvalproaattihoito 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

Natriumvalproaattilla 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 seuranta 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 nimodipiiniaktiviteetti voi nousta 50 %. Sen vuoksi nimodipiiniannosta on pienennettävä, jos ilmenee hypotensiota..

Muiden lääkkeiden vaikutukset natriumvalproaattiin

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

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

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

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

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

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

Simetidiini tai erytromysiini

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

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

Rifampisiini

Rifampisiini voi pienentää veren valproiinihappopitoisuutta, jolloin 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 lumaavien aineiden vaikutusta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Valproat Life Medical -valmistetta saa käyttää tytöille, nuorille naisille, hedelmällisessä iässä oleville naisille ja raskaana oleville naisille vain, jos muut hoidot ovat tehottomia tai niitä ei siedetä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta raskaudenehkäisyä hoidon aikana. Jos nainen suunnittelee raskautta, on yritettävä tehdä kaikki mahdollinen hoidon vaihtamiseksi sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä, jos mahdollista.

Epilepsiaa sairastavien naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on saatava asiantuntijan neuvontaa ennen kuin heille määrätään natriumvalproaattia. Sikiöön kohdistuvien mahdollisten riskien vuoksi natriumvalproaatin edut riskeihin nähden tulee punnita. Silloin kun natriumvalproaattihoitoa pidetään välttämättömänä, mahdollinen teratogeeninen riski tulee minimoida varotoimilla (katso alla).

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.

Raskaus

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 älykkyysosamäärä, 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-analyysistä 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 väärtinälun 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 autismitietoa 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 tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) oireiden kehittymiselle.

Tytöt, nuoret naiset ja hedelmällisessä iässä olevat naiset (ks. yllä ja kohta 4.4)

Jos nainen haluaa tulla raskaaksi

- Raskauden aikana äidin toonis-klooniset epileptiset kohtaukset ja epileptiset sarjakohtaukset (status epilepticus), joihin liittyy hapenpuute, voivat sisältää erityisen kuolemanriskin äidille ja syntymättömälle lapselle.
- Jos nainen suunnittelee raskautta tai on raskaana, valproaattihoito on arvioitava uudelleen.
- Jos nainen suunnittelee raskautta, on yritettävä tehdä kaikki mahdollinen hoidon vaihtamiseksi sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä, jos mahdollista.

Valproaattihoitoa ei saa keskeyttää ilman, että lääkäri, jolla on kokemusta epilepsian hoidosta, arvioi uudelleen potilaaseen kohdistuvat hyödyt ja riskit. Jos valproaattihoitoon jatkaminen raskauden aikana on perusteltu huolellisen hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen, on suositeltavaa:

- Käyttää pienintä tehokasta annosta ja jakaa päivittäinen valproaattiannos useaksi pieneksi annokseksi, jotka otetaan päivän kuluessa. Pitkävaikutteiset lääke muodot voivat olla muita lääke muotoja parempi vaihtoehto suurten huippupitoisuuksien välttämiseksi.
- Aloittaa foolihappolisä ennen raskautta. Se voi vähentää kaikissa raskauksissa todettuja hermostoputken kehityshäiriöitä. Ei ole kuitenkaan todisteita siitä, että se estäisi valproaatille altistumisesta johtuvia synnynnäisiä vikoja tai epämuodostumia.
- Aloittaa erityinen raskaudenaikainen seuranta, jossa seurataan sikiön kehitystä mahdollisten hermostoputken kehityshäiriöiden ja muiden epämuodostumien havaitsemiseksi.

Riskit vastasyntyneelle

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

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.

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 polyypit)				Myelodysplastinen oireryhmä	
Väri ja imukudos		Anemia, trombositopenia (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 ⁷		Hyperammonemia ¹ , lihavuus	
Psyykkiset häiriöt		Sekavuustila, hallusinaatiot, aggressiivisuus ² , agitaatio ² , keskittymisvaikeudet ² , ruokahaluttomuus		Epänormaali käyttäytyminen ² , psykomotorinen ylivilkkaus ² , oppimisvaikeudet ² , nukahtamisvaikeudet	Psykoosi, ahdistuneisuus, masennus
Hermosto	Väpina	Ekstrapyramidaaliset häiriöt, horros ² , uneliaisuus, kouristukset ³ , muistin heikkeneminen, päänsärky, nystagmus, huimaus ⁴	Kooma ³ , enkefalopatia ² , letargia ³ , ohimenevä parkinsonismi, ataksia, parestesia, kouristusten pahentuminen (ks. kohta 4.4)	Ohimenevä dementia, johon liittyy ohimenevä aivoatrofia, diplopia, dysartria, koordinaatiohäiriöt	
Kuulo ja tasapainoelin		Kuurous			
Verisuonisto		Verenvuoto (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)	Vaskuliitti		
Hengityselimet, rintakehä ja välrikarsina			Pleuraeffuusio		
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi ⁵	Oksentelu, ienten häiriöt (lähinnä ienhyperplasia), stomatiitti, ylävatsakipu ⁵ , ripuli ⁵	Pankreatiitti (joskus kuolemaan johtava, ks. kohta 4.4)		

Maksa ja sappi		Maksavaurio (ks. kohta 4.4)			
Iho ja ihonalainen kudus		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 mineraalitiheyden lasku ⁶ , osteopenia ⁶ , osteoporoosi ⁶ ja luunmurtumat ⁶	Punahukka (ks. kohta 4.4), rabdomyolyysi (ks. kohta 4.4)	
Munuaiset ja virtsatiet			Munuaisten vajaatoiminta	Enureesi, tubulointerstitiaalinen nefriitti, ohimenevä Fanconin oireyhtymä	
Sukupuolielimet ja rinnat		Dysmenorrea	Amenorrea	Miehen hedelmättömyys, monirakkulaiset munasarjat	
Syynnäiset ja perinnölliset häiriöt	Syynnäiset epämuodostumat ja kehityshäiriöt (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)				
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Yliherkkyys	Hypotermia, ei-vaikkea perifeerinen edeema		
Tutkimukset				Hyytymistekijöiden väheneminen, poikkeavat tulokset hyytymiskokeissa (kuten protrombiinajan piteneminen, aktivoituneen partiaalisen tromboplastiininajan piteneminen, trombiinajan piteneminen, INR-arvon suureneminen), biotiinin tai biotinidaasin puutos	

¹ Yksittäisiä ja kohtalaisia hyperammonemiatapauksia ilman muutoksia maksan toimintakokeissa voi ilmetä eikä niiden pitäisi johtaa hoidon keskeyttämiseen. Hyperammonemiatapauksia, joihin liittyy neurologisia oireita, on myös raportoitu. Näissä tapauksissa on harkittava lisätutkimuksia.

² Näitä haittavaikutuksia on havaittu pääasiassa lapsilla.

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

⁴ Huimaus muutama minuutti laskimoon annetun injektion jälkeen. Se häviää itsestään muutaman minuutin kuluessa.

⁵ Pahoinvointia, ylävatsakipua ja ripulia ilmaantuu joillekin potilaille usein hoidon alussa. Nämä oireet häviävät yleensä muutaman päivän kuluttua eivätkä vaadi hoidon keskeyttämistä. Pahoinvointia on havaittu myös muutaman minuutin kuluttua laskimoon annetun injektion jälkeen; se häviää itsestään muutamassa minuutissa.

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

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

Markkinoille tulon jälkeen raportoidut haitat

Veri ja imukudos

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusten 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

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 nieltä, 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 yleistä poissaoloa saavien potilaiden piikki-hidasaalto (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 suurentuessa 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.

Natriumvalproaattimolekyylä 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 Kesto aika

Avaamattoman pakkauksen kesto aika on 3 vuotta.

Kesto aika 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 pakkauskoko (pakkauskoot)

Valproat Life Medical on pakattu tyyppin 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 pakkauskokoja 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.

Laimennetun 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
Hesselvej 41, Ganløse
3660 Stenløse
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34873

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

1.11.2018