

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Absenor 100 mg enterotabletti
Absenor 300 mg enterotabletti
Absenor 500 mg enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 100 mg natriumvalproaattia.
Yksi tabletti sisältää 300 mg natriumvalproaattia.
Yksi tabletti sisältää 500 mg natriumvalproaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti.

100 mg: Valkoinen tai melkein valkoinen, kupera, jakourteeton, kalvopäällysteinen enterotabletti, Ø 7.4 mm.

300 mg: Valkoinen tai melkein valkoinen, kupera, jakourteeton, kalvopäällysteinen enterotabletti, Ø 10.4 mm.

500 mg: Valkoinen tai melkein valkoinen, kupera, jakourteeton, kalvopäällysteinen enterotabletti, Ø 12.4 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epilepsia. Yleistyneet epilepsia-kohtaukset kuten toonis-klooniset kohtaukset (grand mal), poissaolo-kohtaukset (petit mal), myokloniset ja atoniset kohtaukset. Toissijaisena lääkkeenä myös osittaisten (pariaalisten, fokaalisten) kohtausten hoitoon.

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus määrätään hoitovasteen mukaan, koska selvää korrelaatiota vuorokausiannoksen, seerumipitoisuuden ja terapeuttisen vaikutuksen välillä ei ole osoitettu. Pienintä optimaalisen kohtaussuojan antavaa annostusta suositellaan käytettäväksi. Seerumipitoisuuden määritykset ovat joskus tarpeen, esimerkiksi jos potilas samanaikaisesti käyttää lääkkeitä, jotka muuttavat natriumvalproaatin puhdistumaa (ks. myös 4.5) tai jos epäillä haittavaikutuksia. Raportoitu tehokas pitoisuusalue on yleensä 40–100 mg/l (300–700 µmol/l), mutta useilla potilailla hyvä hoitovaste voidaan saavuttaa myös muilla pitoisuuksilla. Haittavaikutusten riski kasvaa, jos seerumipitoisuus (mitattuna ennen päivän ensimmäistä annosta) ylittää 100 mg/l.

Absenor-enterotabletit niellään kokonaisina riittävän nestemäärän kanssa (esim. lasillinen vettä). Ruoka saattaa hidastaa imeytymistä, mutta ei vaikuta imeytymisen määrään. Enterotabletit voidaan annostella kahdesti tai useammin vuorokaudessa. Useimmat potilaat, joita ei aikaisemmin ole hoidettu enterovalmisteella, voivat siirtyä heti enterotablettien käyttöön jatkaen aikaisempaa annostusta.

Epilepsia

Aikuiset

Ehdotettu aloitusannos aikuisille on 600 mg vuorokaudessa. Tämän jälkeen annosta nostetaan tarvittaessa 200–300 mg kerrallaan 3 - 7 päivän välein, kunnes kohtaussuoja on saavutettu. Tavallinen ylläpitoannos on 1000–2000 mg vuorokaudessa (20–30 mg/kg/vrk). Korkein sallittu annos on 2500 mg vuorokaudessa.

Iäkkäät

Sitoutumattoman natriumvalproaatin pitoisuus seerumissa on suurempi ikääntyneillä kuin nuoremmilla aikuisilla, mutta lääkkeen kokonaispitoisuudessa ei ole eroa. Annos määrätään hoitovasteen perusteella (ks. myös 5.2).

Lapset

Suosittelun aloitusannos yli 20 kg painoisille lapsille on 400 mg vuorokaudessa painosta riippumatta, ja annosta nostetaan 100–200 mg:lla 3 - 7 päivän välein, kunnes kohtaussuoja on saavutettu. Tavallinen ylläpitoannos on 15–30 mg/kg/vrk. Korkein sallittu annos on 35 mg/kg/vrk.

Pikkulapsilla valproaatti on ensisijainen lääke vain poikkeustapauksissa. Sitä tulee käyttää varovaisuutta noudattaen, kun hoidon hyöty ja riskit on punnittu ja jos mahdollista, ainoana epilepsialääkkeenä. Alle 2 kk:n ikäisillä vauvoilla puoliintumisaika saattaa olla jopa 60 tuntia.

Munuaisten vajaatoiminta

Sitoutumattoman natriumvalproaatin pitoisuus seerumissa on suurempi munuaisten vajaatoimintaa tai hypoalbuminoosia sairastavilla. Annos määrätään hoitovasteen perusteella (ks. myös 5.2).

Manian hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä:

Aikuisille:

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

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 natriumvalproaattia. 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.

Pediatriset potilaat ja nuoret:

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

4.3 Vasta-aiheet

- Akuutti tai krooninen hepatiitti
- Potilaalla tai suvussa aiemmin esiintynyt vaikea hepatiitti, erityisesti lääkkeen aiheuttama
- Porfyria
- Vakava haiman toimintahäiriö
- Verenvuototaipumus
- Yliherkkyys natriumvalproaatille tai apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maksatoksiisuus ja pankreatiitti: Natriumvalproaatin on kuvattu aiheuttaneen vakavia, jopa kuolemaan johtaneita maksa- ja haimavaurioita. Erityinen vakavien maksavaurioiden riski on potilailla, joilla on aiemmin ollut maksasairaus ja alle 3-vuotiailla, usealla epilepsialääkkeellä hoidettavilla lapsilla, joilla epilepsiaan liittyy muita neurologisia häiriöitä, aivovaurio, henkinen jälkeenjääneisyys, ja/tai geneettinen metabolinen tai degeneratiivinen häiriö. Edellä mainituissa potilasryhmissä natriumvalproaattia tulisi käyttää erityistä varovaisuutta noudattaen. Riski on merkittävästi vähentynyt kolmannen ikävuoden jälkeen ja pienenee edelleen iän myötä. Alle 3-vuotiaille lapsille suositellaan monoterapiaa Absenoria käytettäessä, mutta näillä potilailla tulisi Absenorin hyöty punnita suhteessa maksavaurio- tai haimatulehdusriskiin ennen hoidon aloittamista.

Akuutteja, jopa kuolemaan johtavia haimatulehduksia on raportoitu. Niiden ilmenemiseen ei ole vaikuttanut annoksen suuruus tai hoidon kesto. Kuolemaan johtavaa haimatulehdusta on yleensä havaittu pienillä lapsilla sekä potilailla, joilla on vaikea epilepsia, aivovaurio tai yhdistelmähoito usealla epilepsialääkkeellä. Samanaikainen maksan toimintahäiriö lisää kuoleman riskiä.

Vakavaa maksavauriota saattavat edeltää vireystason aleneminen, keltaisuus, oksentelu, verenvuoto, lisääntynyt kohtausfrekvenssi, anoreksia, turvotus ja askites. Akuuttiin haimatulehdukseen kuuluu tyypillisesti äkillisesti alkava vatsakipu ja haimaentsyymitasojen (amylaasi, lipaasi) nousu. Jos maksa- tai haimatoksisuutta epäillään, potilas tutkitaan heti ja tehdään asianmukaiset laboratoriotutkimukset. Koska veriarterit eivät välttämättä aina ole poikkeavia ja koska maksaentsyymiarterit voivat joskus kohota, vaikka maksan toiminta ei ole huonontunut, potilaan anamneesi ja kliininen kuva tulee ottaa huomioon tilannetta arvioitaessa. Jos maksa- tai haimatoksisuutta epäillään, natriumvalproaatin käyttö lopetetaan välittömästi.

Laboratoriotutkimusten seuranta: Verenkuva, erityisesti trombosyyttitaso, hyyttymisarterit sekä maksan ja haiman toimintatutkimukset suositellaan tutkittavaksi ennen hoidon aloittamista sekä säännöllisin väliajoin hoidon aikana, varsinkin ensimmäisen 6 kuukauden aikana.

Itsetuhoajatukset ja -käyttäytyminen: Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, plasebokontrolloitujen epilepsialääketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismeja ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois natriumvalproaatin käyttäjillä.

Potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset: (ks. kohta 4.6). Natriumvalproaatti lisää synnynnäisten epämuodostumien riskiä. Kaikille epilepsiaa tai kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaville, hedelmällisessä iässä oleville naisille on järjestettävä asianmukaista neuvontaa. Päätös lääkityksestä tulee tehdä ennen kuin hoito natriumvalproaattilla aloitetaan ensimmäisen kerran tai ennen kuin natriumvalproaattilla hoidettava nainen suunnittelee raskautta.

Kun natriumvalproaattia annetaan naisille ja etenkin murrosikäisille tytöille, heitä on seurattava mahdollisen painonnousun ja kuukautiskierron häiriöiden varalta, koska natriumvalproaatti voi lisätä munasarjojen monirakkulataudin riskiä (PCOS). Siihen kuuluu hyperandrogenismi ja kuukautishäiriöt ilman havaittavaa häiriötä lisämunuaisten tai aivolisäkkeen toiminnassa. Ylipaino on PCOS:n riskitekijä (ks. kohta 4.8).

Potilaat, joilla on tai epäillään olevan ureasyklin toimintahäiriö: Natriumvalproaatti lisää hyperammonemian riskiä potilailla, joilla on ureasyklin toimintahäiriö. Natriumvalproaatin käyttöä tulee välttää näillä potilailla. Ureasyklin toimintahäiriö tulee sulkea pois ennen hoidon aloittamista potilailla, joilla on ollut: 1) selittämätön letargia tai kooma, tai kohonnut seerumin

ammoniumpitoisuus; 2) selittämättömiä hepatogastrointestinaalisia oireita (anoreksia, oksentelu, sytolyysi); 3) lähisuvussa imeväis- tai lapsikuolleisuutta. Jos oireita (kuten apatia, uneliaisuus, oksentelu tai hypotensio) ilmenee tai jos kohtaukset lisääntyvät, ammoniumionin ja natriumvalproaatin pitoisuutta seerumissa tulee seurata ja tarpeen mukaan keskeyttää hoito tai pienentää annosta.

Natriumvalproaatin käyttöä tulee välttää potilailla, joilla epäillään tai tiedetään olevan mitokondriotauti tai muita periytyviä metabolisia häiriöitä, kuten orgaanista asiduriaa tai ureasyklin häiriöitä.

Varotoimet:

Varovaisuutta on noudatettava, mikäli potilaalla on veren hyytymishäiriö tai trombosytopenia. Hyytymisajan (esim. APTT), vuotoajan ja trombosyyttien tutkimista suositellaan, mikäli potilaalla on mustelmia tai verenvuotoja, sekä ennen kirurgisia toimenpiteitä.

Karnitiinin puute natriumvalproaattihoidon yhteydessä saattaa liittyä vakaviin haittavaikutuksiin, kuten maksatoksisuuteen imeväisillä, nuorilla lapsilla sekä ravitsemuksellisista tai munuaisperäisistä sairauksista kärsivillä potilailla. Muutoin terveillä potilailla natriumvalproaatti ei pienennä veren karnitiinipitoisuutta.

Natriumvalproaattia tulee käyttää varoen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Natriumvalproaatin sitoutuminen seerumin albumiiniin vähenee ja jakautumistilavuus kasvaa.

Natriumvalproaatti erittyy virtsaan osin ketoneina, mikä saattaa häiritä virtsan ketoniaineiden määrittystä.

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

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.

Natriumvalproaatin on todettu *in vitro* stimuloivan HI-viruksen (HIV) replikaatiota. Kliininen merkitys on epäselvä. Tämä tulisi pitää mielessä tulkittaessa HIV-positiivisen Na-valproaattia saavan potilaan virusnäytteen monitorointituloksia.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset natriumvalproaattiin

Karbamatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali ja primidoni pienentävät seerumin valproiinihappopitoisuutta. Potilaan kliinistä tilaa ja seerumin lääkeainepitoisuuksia tulisi seurata, erityisesti yhdistelmähoidon alussa ja kun entsyymi-induktorin käyttö lopetetaan.

Felbamaatti saattaa suurentaa natriumvalproaatin pitoisuutta. Potilaan kliinistä tilaa ja seerumin lääkeainepitoisuuksia tulisi tarkkailla erityisesti yhdistelmähoidon alussa.

Etosuksimidi saattaa pienentää seerumin natriumvalproaattipitoisuutta.

Fluoksetiini saattaa suurentaa tai pienentää seerumin natriumvalproaattipitoisuutta.

Meflokiini, klorokiini. Meflokiini saattaa pienentää seerumin natriumvalproaattipitoisuuksia. Lisäksi

meflokiini ja klorokiini saattavat alentaa kohtauskynnystä. Samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos yhdistelmähoito on välttämätön, potilaan kliinistä tilaa on tarkkailtava.

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 tulisi välttää (ks. kohta 4.4).

Rifampisiini lisää natriumvalproaatin puhdistumaa ja pienentää seerumin natriumvalproaattipitoisuutta.

Erytromysiini ja isoniatsidi saattavat suurentaa seerumin natriumvalproaattipitoisuutta.

Asetyyylisalisyylihappo antipyreettisillä annoksilla saattaa syrjäyttää natriumvalproaatin sen plasman proteiineihin sitoutumispaikoista ja estää natriumvalproaatin metaboliaa.

Klonatsepaami. Poissaolokohtauksia on kuvattu klonatsepaamin ja natriumvalproaatin yhteiskäytön aikana.

Simetidiini saattaa suurentaa seerumin natriumvalproaattipitoisuutta.

Natriumvalproaatin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Natriumvalproaatti saattaa lisätä muiden lääkkeiden (kuten neuroleptien, MAO:n-estäjien, antidepressanttien ja bentsodiatsepiinien) sedatiivisia vaikutuksia; siksi kliininen seuranta on suositeltavaa ja annosta on tarvittaessa muutettava.

Lamotrigiini. Ihottuman, mukaan lukien toksisen epidermaalisen nekrolyysin tai Stevens-Johnsonin oireyhtymän, kehittymisen riski kasvaa, jos lamotrigiinia ja natriumvalproaattia käytetään samanaikaisesti. Natriumvalproaatti estää lamotrigiinin metaboliaa ja lisää sen puoliintumisaikaa, seerumipitoisuuksia ja toksisuutta. Samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos yhdistelmähoito on välttämätön, lamotrigiinin annosta pitää pienentää. Potilaan kliinistä tilaa ja seerumin lääkeainepitoisuuksia on tarkkailtava. Erityisesti tulee tarkkailla vakavia ihoreaktioita ja jos niitä ilmenee, lamotrigiinin käyttö lopetetaan välittömästi.

Karbamatsepiini. Natriumvalproaatti saattaa estää karbamatsepiinin ja karbamatsepiini-10,11-epoksidin metaboliaa. Toksisuutta on raportoitu, kun natriumvalproaattia on annettu karbamatsepiinin kanssa.

Fenytoiini. Natriumvalproaatti syrjäyttää fenytoiinin sen proteiineihin sitoutumispaikoista, mikä suurentaa sitoutumattoman fenytoiinin pitoisuutta plasmassa ja kudoksissa. Pitkäaikaisessa käytössä sitoutumattoman fenytoiinin pitoisuus tavallisesti palautuu lähtötasolle. Natriumvalproaatti saattaa myös estää fenytoiinin metaboliaa. Tämä tulisi arvioida määrittämällä sitoutumattoman fenytoiinin pitoisuus seerumissa.

Fenobarbitaali, primidoni. Natriumvalproaatti estää fenobarbitaalin ja primidonin metaboliaa. Jos sedaatiota tai muita barbituraattimyrkytyksen oireita ilmenee, fenobarbitaalin (tai primidonin) annosta tulee välittömästi pienentää.

Felbamaatti, etosuksimidi. Natriumvalproaatti saattaa estää felbamaatin ja etosuksimidin metaboliaa ja aiheuttaa niiden seerumipitoisuuksien suurenemista.

Tsidovudiini. Natriumvalproaatti estää tsidovudiinin metaboliaa, mikä saattaa lisätä tsidovudiinin toksisuutta.

Loratsepaami, amitriptyliini, nortriptyliini. Natriumvalproaatti estää loratsepaamin, amitriptyliinin ja

nortriptyliinin metaboliaa ja suurentaa niiden seerumipitoisuuksia.

Nimodipiini. Natriumvalproaatti estää nimodipiinin metaboliaa, mikä saattaa aiheuttaa hypotensiota.

Natriumvalproaatti saattaa aiheuttaa trombosytopeniaa, heikentää verihiutaleiden toimintaa tai laskea hyytymistekijöiden määrää. Tämä saattaa lisätä antikoagulanttien (kuten varfariini) ja verihiutaleiden aggregaatiota estävien lääkkeiden (kuten asetyylisalisyylihappo) käyttöön liittyvää verenvuotoriskiä. Natriumvalproaatti saattaa myös estää varfariinin metaboliaa. Säännöllistä veren hyytymisen seuranta suositellaan.

Muut yhteisvaikutukset

Varovaisuutta tulee noudattaa, jos natriumvalproaattia käytetään yhdessä uusien epilepsialääkkeiden joiden farmakodynaamisia tai farmakokineettisiä ominaisuuksia ei vielä täysin tunneta.

Hyperammonemian tai enkefalopatian riski saattaa kasvaa, jos topiramaattia ja natriumvalproaattia käytetään samanaikaisesti. Potilaan kliinistä tilaa ja seerumin ammoniumionipitoisuuksia tulisi seurata, erityisesti yhdistelmähoidon alussa ja jos oireita ilmenee.

Mahdolliset maksatoksiset lääkevalmisteet ja luontaistuotteet sekä alkoholi saattavat lisätä natriumvalproaatin maksatoksisuutta.

Natriumvalproaatti ei vähennä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa, koska sillä ei ole merkittävää entsyymitoimintaa indusoivaa vaikutusta.

4.6 Raskaus ja imetys

Tätä lääkevalmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ja hedelmällisessä iässä oleville naisille ellei välttämätöntä (esim. tilanteissa, jossa muut hoidot ovat tehottomia tai eivät sovellu). Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

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).

Antiepileptisiin lääkkeisiin liittyvä riski

Antiepileptistä lääkitystä saaneiden äitien jälkeläisillä on osoitettu maailmanlaajuisesti olevan 2-3 kertaa enemmän epämuodostumia kuin mitä on raportoitu väestössä yleensä. Yleisimmin raportoituja epämuodostumia ovat suuhalkiot, kardiovaskulaariset malformaatiot ja neuraaliputken sulkeutumishäiriöt. Epilepsian yhdistelmähoido näyttää nostavan epämuodostumariskiä. Sikiöaikainen altistuminen epilepsialääkitykselle saattaa liittyä kehityksen viivästymiseen, jota on raportoitu epilepsiaa sairastavien äitien lapsilla. Raskaudenaikaisen epilepsialääkityksen ohella muita kehityksen viivästymiseen vaikuttavia tekijöitä ovat perimä, äidin epilepsia, ympäristöolosuhteet ja sosiaalinen tausta. Hoitamaton epilepsia ja äkillisesti lopetettu antiepileptinen hoito voi aiheuttaa vakavia kohtauksia, mikä on myös riski sekä äidille että sikiölle.

Natriumvalproaattiin liittyvä riski

Synnynäisten epämuodostumien, mukaan lukien hypospadia sekä kasvojen ja raajojen epämuodostumat, ilmaantuvuus on suurempi natriumvalproaatilla hoidettujen epilepsiaa sairastavien äitien jälkeläisillä verrattuna muuhun epilepsian lääkehoitoon.

On tietoa, jonka mukaan sikiöaikainen altistuminen valproaatille saattaa aiheuttaa kehittymisen ja erityisesti kielellisen älykkyysosamäärän viivästymistä (usein liitetty kraniofasiaalisiin häiriöihin). Sikiövauriot näyttävät liittyvän suurempiin vuorokausiannoksiin ja kerta-annoksiin. On näyttöä siitä, että korkeat huippupitoisuudet plasmassa ja suuret kerta-annokset liittyvät

neuraaliputken sulkeutumishäiriöihin. Neuraaliputken sulkeutumishäiriöiden ilmaantuvuus kasvaa annoksen kasvaessa, erityisesti yli 1000 mg/vrk annoksilla. Natriumvalproaatin käyttöön liittyen neuraaliputken sulkeutumishäiriöiden ilmaantuvuus on 1-2 %.

Natriumvalproaattilääkityksen käyttöä ja aloittamista naiselle, joka suunnittelee raskautta, on harkittava tapauskohtaisesti. Jos potilas tarvitsee natriumvalproaattihoitoa raskauden aikana, suositellaan kehityshäiriöiden sikiöaikaista diagnostiikkaa ultraääni- ja alfafetoproteiinimäärityksillä. Raskautta suunniteltaessa ja raskauden aikana on huolehdittava riittävästä foolihapon saannista (5 mg/vrk). Foolihapon puute saattaa lisätä neuraaliputken sulkeutumishäiriöiden riskiä sikiöllä.

Ennen aiottua raskautta suositellaan mahdollisuuksien mukaan monoterapiaan siirtymistä pienimmällä terapeuttisella vuorokausiannoksella. Annostelu useina annoksina päivän kuluessa ja hidastetusti vapauttavilla valmisteilla on suositeltavaa.

Vastasyntyneen riski

Verenvuoto-oireyhtymää on ilmoitettu esiintyneen poikkeustapauksissa vastasyntyneillä, joiden äidit olivat käyttäneet raskauden aikana natriumvalproaattia. Tämä verenvuoto-oireyhtymä liittyy hypofibrinogenemiaan; myös afibrinogenemiaa on ilmoitettu esiintyneen, ja se saattaa johtaa kuolemaan. Hypofibrinogenemia saattaa liittyä hyytymistekijöiden vähenemiseen. Tämä oireyhtymä on kuitenkin erotettava fenobarbitaalin ja entsyymi-induktorien aiheuttamasta K-vitamiinista riippuvien hyytymistekijöiden vähenemisestä.

Vastasyntyneiltä on tutkittava verihiutalemäärä, plasman fibrinogeenipitoisuus, hyytymiskokeet ja hyytymistekijät.

Imetys

Natriumvalproaatti erittyy äidinmaitoon alhaisina pitoisuuksina (1-10 % äidin seerumipitoisuudesta), millä ei todennäköisesti ole merkitystä käytettäessä hoitoannoksia. Kliinisen kokemuksen ja kirjallisuuden perusteella imettämistä voidaan harkita ottaen huomioon natriumvalproaatin turvallisuusprofiili, erityisesti hematologiset häiriöt (ks. kohta 4.8).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääke voi haitata suorituskykyä liikenteessä ja erityistä tarkkuutta vaativissa tehtävissä. Lääkitystä aloitettaessa tulisi pidättäytyä moottoriajoneuvon kuljettamisesta ja vaarallisten koneiden käyttämisestä, kunnes lääkkeen yksilölliset vaikutukset ovat selvinneet.

4.8 Haittavaikutukset

Arviolta noin 50 %:lla natriumvalproaattia käyttävistä potilaista esiintyy haittavaikutuksia, jotka yleensä liittyvät annoksen suurentamiseen/korkeaan annokseen ja ilmaantuvat useimmiten kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Lievät tai keskivaikeat gastrointestinaaliset oireet ovat yleisimmät haitat hoitoa aloitettaessa. Yleensä ne ovat ohimeneviä ja harvoin vaativat hoidon keskeyttämistä. Niitä voidaan vähentää ottamalla lääke ruuan kanssa ja nostamalla annosta hitaasti.

Haittavaikutusten yleisyysluokat on määritelty seuraavasti:

Yleiset ($\geq 1/100$ ja $< 1/10$), Melko harvinaiset ($\geq 1/1000$ ja $< 1/100$), Harvinaiset ($\geq 1/10\,000$ ja $< 1/1000$), Hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Veri ja imukudos ¹⁾	Trombosytopenia (ks. kohta 4.4)		Pansytopenia, anemia, leukopenia, luuydinlama ²⁾ mukaan lukien punasoluaplusia,	Eosinofilia, pienentynyt fibrinogeenipitoisuus, pidentynyt vuotoaika ³⁾ , spontaani

			agranulosytoosi	verenvuoto, mustelmat
Immuunijärjestelmä				Angioedeema, hypersensitiiviteettisyndrooma (DRESS), allergiset reaktiot
Umpieritys	Ohimenevä oireeton hyperammone-mia ⁴⁾			Kliinisesti merkittävä hyperammone-mia, johon liittyy enkefalopatia, sekavuus, pahoinvointi, oksentelu ja ataksia ⁴⁾
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahaluttomuus, painonlasku, hyperinsulinemia HDL-kolesteroli-pitoisuuden pieneneminen			Painonnousu ⁵⁾ , hyponatremia, antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)
Psyykkiset haitat			Käyttäytymismuutokset, nukahtamisvaikeudet	Psykoosi, sekavuus, ahdistuneisuus, masennus, hallusinaatiot
Hermosto	Väsymys ⁶⁾ , uneliaisuus, vapina ^{6,7)}	Ataksia	Päänsärky, parestesiat, nystagmus, kaksoiskuvat, dysartria, huimaus, koordinaatiohäiriöt	Sekavuus ⁸⁾ , epileptiakohtausten lisääntyminen, palautuva dementia, johon liittyy palautuva aivoatrofia, sedaatio, ekstrapyramidaaliset häiriöt, parkinsonismi ⁹⁾ , letargia/horros ¹⁰⁾
Kuulo ja tasapainoelin			Kuurous (palautuva tai palautumaton)	
Ruansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, dyspepsia, vatsakipu, ripuli, ohimenevä oireeton plasman amylaasipitoisuuden nousu		Pankreatiitti (joskus kuolemaan johtava ks. kohta 4.4.)	
Maksa ja sappi	Maksaentsyymien nousu ¹¹⁾		Maksavaurio ¹²⁾ (ks. kohta 4.4).	
Iho ja ihonalainen kudos	Ohimenevä hiustenlähtö, alopekia, hiuslaadun ja värin muutokset	Hirsutismi		Ihottuma, systeeminen lupus erythematosus (SLE), kutaaninen vaskuliitti, erythema

				multiforme, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, Stevens-Johnsonin oireyhtymä (ks. kohta 4.5/lamotrigiini)
Munuaiset ja virtsatiet			Fanconin oireyhtymä	Yökastelu lapsilla
Sukupuolielimet ja rinnat			Amenorrea, dysmenorrea, polykystiset ovariot ⁵⁾	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				Ei-vaikea perifeerinen edeema

¹⁾ Hematologiset haitat ilmaantuvat yleensä natriumvalproaatin plasmapitoisuuden noustessa terapeutin alueen yli (>100 mg/l). Suurin osa hematologisista muutoksista korjaantuu annosta alentamalla. Lääkitys joudutaan vain harvoin lopettamaan (ks. kohta 4.4).

²⁾ Suurin osa muutoksista korjaantuu, kun lääkitys lopetetaan.

³⁾ Mahdollisia syitä voivat olla verihituleiden väheneminen, pienentynyt fibrinogeenipitoisuus, hankittu von Willebrandin tauti ja verihituleiden aggregaation estyminen.

⁴⁾ Keskivaikeaa hyperammonemiaa ilman maksan toiminnan muutoksia voi ilmaantua ja se ei yleensä vaadi hoidon keskeyttämistä. Neurologisiin oireisiin liittyvää hyperammonemiaa on myös raportoitu. Tällaisissa tapauksissa on harkittava lisätutkimuksia (ks. kohta 4.4).

⁵⁾ Painonnousu voi olla progressiivista liittyen hyperinsulinemiaan ja insuliininkaltaista kasvutekijää sitovan proteiinin pitoisuuden pienenemiseen, mikä voi johtaa hyperandrogenismiin ja polykystisiin ovarioihin (ks. kohta 4.4.).

⁶⁾ Kirjallisuuden mukaan esiintyvyys vaihtelee 1-2 %:sta yli 10 %:iin riippuen analyysimenetelmästä ja annoksesta.

⁷⁾ Vapinaa voidaan vähentää natriumvalproaatin annosta pienentämällä tai propranololilla.

⁸⁾ Natriumvalproaatin on kuvattu aiheuttaneen sekavuutta muutamilla monimuotoista epileptisistä kohtauksista kärsivillä potilailla.

⁹⁾ Yksittäistapauksissa on raportoitu palautuvaa parkinsonismia.

¹⁰⁾ Muutamia horros- ja letargiatapauksia on raportoitu, ja ne ovat toisinaan johtaneet ohimenevään koomaan/enkefalopatiaan. Ne ovat olleet yksittäistapauksia tai ovat liittyneet hoidon aikana esiintyvien kouristuskohtausten lisääntymiseen, ja ne ovat vähentyneet hoidon lopettamisen tai annostuksen pienentämisen myötä. Nämä tapaukset ovat ilmaantuneet enimmäkseen yhdistelmähoitossa (erityisesti fenobarbitaalin tai topiramaatin kanssa) tai äkillisen natriumvalproaattiannoksen nostamisen jälkeen.

¹¹⁾ Kohonneet maksaentsyymiarvot voivat palautua spontaanisti, vaikka natriumvalproaattihoitoa jatketaan. Kohonneet maksa-arvot eivät välttämättä ennakoiksi maksatoksiisuutta.

¹²⁾ Alle kaksivuotiailla lapsilla, joita hoidetaan samanaikaisesti sekä natriumvalproaattilla että muilla epilepsialääkkeillä, on suurin vakavan, jopa fataalin maksavaurion riski (1:600).

4.9 Yliannostus

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). On kuvattu tapaus, jossa potilas on toipunut tilanteesta, missä plasman valproaattipitoisuus oli yli 2000 mg/l.

Hoito:

Yliannostustapauksissa potilaalle pitää antaa normaalia supportiivista hoitoa. Toistuva lääkehiilen antaminen on tärkeää imeytymisen estämiseksi, erityisesti tilanteissa, joissa potilas on nauttinut hitaasti imeytyvää valmistetta. Vatsahuuhtelusta saattaa myös olla hyötyä. Lisäksi tulee huolehtia riittävästä virtsanerityksestä lääkkeen eliminoitumisen turvaamiseksi. Hemodialyysiiä, hemoperfuusiota sekä naloksonia on käytetty, mutta näiden hoitojen tehoa ei ole osoitettu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: 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. Natriumvalproaatin vaikutuksen on oletettu ainakin osittain johtuvan hermoston inhibitorisen välittäjäaineen gamma-aminovoihapon (gamma-aminobutyric acid, GABA) pitoisuuden suurentumisesta aivoissa.

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

5.2 Farmakokinetiikka

Natriumvalproaatin keskimääräinen hyötyosuus on 90–100 % eikä se merkittävästi eroa terveiden vapaaehtoisten ja epilepsialääkkeitä saavien potilaiden välillä. Huippupitoisuus saavutetaan konventionaalisen tabletin jälkeen 1-3 tunnissa, enterotabletin jälkeen 3-5 tunnissa, depottabletin jälkeen 5-10 tunnissa, tippojen jälkeen 1-3 tunnissa ja oraaliliuoksen jälkeen 1-2 tunnissa. Ruoka hidastaa jonkin verran natriumvalproaatin imeytymistä, mutta sillä ei ole merkitystä hyötyosuuteen jatkuvassa hoidossa.

Natriumvalproaatin jakautumistilavuus on 0.1–0.4 l/kg. Natriumvalproaatista noin 90 % sitoutuu seerumin proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Proteiineihin sitoutuminen on annoksesta riippuvaa ja kyllästävää. Voimakas sitoutuminen proteiineihin voi lisätä kliinisesti merkittävien interaktioiden vaaraa muiden epilepsialääkkeiden, erityisesti fenytoiinin, kanssa (ks. kohta 4.5).

Natriumvalproaatin pitoisuus aivoselkäydinnesteessä on huomattavasti pienempi kuin plasmassa ja näyttää heijastavan plasman vapaan natriumvalproaatin pitoisuutta, joka on keskimäärin 10 % plasmapitoisuudesta. Natriumvalproaatti erittyy vähäisessä määrin sylkeen. Syljen natriumvalproaattipitoisuus ei riipu pitoisuudesta plasmassa.

Terveillä aikuisilla puoliintumisaika on 12–19 tuntia ja se on yleensä lyhyempi lapsilla. Kouluikäisillä ja nuorilla aikuisilla puoliintumisaika saavuttaa aikuisten tason. Vastasyntyneillä, alle 10 päivän ikäisillä, puoliintumisaika vaihtelee huomattavasti (10 - 67 tuntia). Muiden epilepsialääkkeiden kanssa käytettynä puoliintumisaika saattaa lyhentyä 6-8 tuntiin. Puoliintumisaika pitenee, jos munuaisten toiminta on heikentynyt.

Natriumvalproaatti metaboloituu pääasiassa maksassa, suurin osa glukuronidoitumalla ja loput eri tavoin metaboloitumalla (beeta-, omega-, omega-1- ja omega-2-hapetusreaktiot). Sen ei ole todettu kiihdyttävän omaa metaboliaansa, mutta muut lääkkeet voivat nopeuttaa sen metaboliaa kiihdyttämällä maksan mikrosomaalisten entsyymien toimintaa. Kahden tapausselosteen perusteella on arveltu, että yhteisvaikutuksen mekanismina saattaa olla myös kilpailu glukuronidaatiosta maksassa. Kyseisissä tapauksissa samanaikainen guanfasinen (keskushermoston kautta vaikuttava alfa-2-agonisti) ja natriumvalproaatin käyttö johti valproaatin pitoisuuden suurenemiseen plasmassa. Natriumvalproaatti

erittyy virtsaan lähes kokonaan metaboliitteina; vain 1-3 % annoksesta erittyy muuttumattomana. Natriumvalproaatin tiedetään inhiboivan maksaentsyymejä, jonka vuoksi se voi suurentaa muiden lääkkeiden, kuten muiden epilepsialääkkeiden, loratsepaamin ja amitriptyliin, pitoisuutta plasmassa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tablettiydin:

Povidoni

Kalsiumsilikaatti

Talkki

Magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

Poly(vinyylialkoholi)

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogolit

Talkki

Polyvinyliasetaattiftalaatti

Natriumvetykarbonaatti

Trietyylisitraatti

Steariinihappo, puhdistettu

Natriumalginaatti

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Simetikoni

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Pidä pakkaus tiiviisti suljettuna, koska valmiste on herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Ruskea lasitölkki, tyyppi III; alumiinikierrekorkki. 100 tablettia.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Oyj
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

8161, 6376, 8162

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

100 mg: 27.5.1981 / 3.3.2010
300 mg: 19.4.1972 / 3.3.2010
500 mg: 27.5.1981 / 3.3.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.9.2010