

PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ergenyl Retard 100 mg depotgranulat, dospåse
Ergenyl Retard 250 mg depotgranulat, dospåse
Ergenyl Retard 500 mg depotgranulat, dospåse

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dospåse à 100 mg innehåller:

Natriumvalproat	66,66 mg
Valproinsyra	29,03 mg

Detta motsvarar 100 mg natriumvalproat.

En dospåse à 250 mg innehåller:

Natriumvalproat	166,76 mg
Valproinsyra	72,61 mg

Detta motsvarar 250 mg natriumvalproat.

En dospåse à 500 mg innehåller:

Natriumvalproat	333,30 mg
Valproinsyra	145,14 mg

Detta motsvarar 500 mg natriumvalproat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depotgranulat, dospåse

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epilepsi. Generaliserade epilepsianfall såsom tonisk-kloniska anfall (grand-mal), absenser (petit-mal), myoklona anfall och atoniska anfall. Partiella (fokala) anfall.

Behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom när litium är kontraindicerat eller inte tolereras. Fortsatt behandling efter den maniska episoden kan övervägas hos patienter som har svarat på Ergenyl Retard vid akut mani.

4.2 Dosering och administreringssätt

Ergenyl Retard granulat med modifierad frisättning är en beredningsform som är speciellt anpassad för barn (när de kan svälja lättuggad mat), för vuxna med sväljningssvårigheter och äldre.

Dospåsarna à 100 mg är avsedda för barn.

Ergenyl Retard granulat är en beredningsform med kontrollerad frisättning av valproat, vilket minskar fluktuationerna i plasmakoncentrationen över dygnet och säkerställer en jämnare nivå.

Granulatet kan ges en eller två gånger dagligen.

Dygnsdosen ska anpassas till ålder, kroppsvikt och individuell känslighet för natriumvalproat. Sambandet mellan dygnsdos, serumkoncentration och terapeutisk effekt har inte fastställts. Den optimala dosen bör bestämmas med ledning av det kliniska svaret. När tillräcklig anfallskontroll inte kan uppnås eller vid misstanke om biverkningar kan bestämning av plasmanivåerna av valproat övervägas som tillägg till klinisk monitorering. Terapeutisk effekt uppnås vanligen mellan 40-100 mg/l (300-700 µmol/l).

Initiering av behandling med Ergenyl Retard granulat

- Hos patienter utan annan antiepileptisk medicinering, bör dosen helst ökas successivt i intervaller på 2-3 dagar för att nå optimal dosering inom ca. en vecka.
- Hos patienter som sedan tidigare behandlas med antiepileptika, bör ersättning med Ergenyl Retard granulat ske gradvis, så att den optimala doseringen uppnås inom ca. 2 veckor, samtidigt som annan behandling minskas och avslutas.
- Tillägg av annat antiepileptiskt medel bör göras gradvis när det är nödvändigt. (Se avsnitt 4.5)

Flickor och fertila kvinnor

Behandling med valproat måste inledas och övervakas av en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi och bipolär sjukdom. Valproat ska inte användas av flickor och fertila kvinnor, förutom i de fall andra behandlingsalternativ är otillräckliga eller inte tolereras.

Valproat är förskrivet och dispenserat enligt graviditetspreventionsprogrammet (avsnitt 4.3 och 4.4).

Valproat bör i första hand förskrivas som monoterapi och vid den lägsta effektiva dosen, om möjligt som en beredningsform med förlängd frisättning. Den dagliga dosen ska delas upp i minst två enskilda doser (se avsnitt 4.6).

Män

Det rekommenderas att behandling med valproat inleds och övervakas av en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi eller bipolär sjukdom (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Dosering

Initial dygnsdos är vanligen 10-15 mg/kg. Dosen titreras upp till optimal dos (Se 4.2 *Initiering av behandling med Ergenyl Retard*). Denna är vanligen mellan 20-30 mg/kg. Om anfallskontroll inte uppnås med denna dos, kan dosen ökas ytterligare. Patienten måste övervakas noggrant vid högre doser än 50 mg/kg (Se avsnitt 4.4).

- *Till barn* är vanlig dos 30 mg/kg per dag.
- *Till vuxna* är vanlig dos mellan 20-30 mg/kg per dag.
- *Till äldre* bör anfallsfrihet vara vägledande vid bestämning av dosen. Den modifierade frisättningen av granulatet har liten klinisk betydelse.

Maniska episoder vid bipolär sjukdom:

Vuxna:

Den dagliga dosen ska fastställas och kontrolleras individuellt av den behandlande läkaren.

Den rekommenderade initiala dagliga dosen är 750 mg. Dessutom har en startdos på 20 mg valproat per kg kroppsvikt i kliniska studier också visat sig ha en acceptabel säkerhetsprofil.

Depotformuleringar kan ges en eller två gånger dagligen.

Dosen bör höjas så snabbt som möjligt för att uppnå lägsta terapeutiska dos, som ger önskad klinisk effekt. Den dagliga dosen ska anpassas till det kliniska svaret för att fastställa lägsta effektiva dos för den individuella patienten.

Den genomsnittliga dagliga dosen valproat ligger vanligen mellan 1000 mg och 2000 mg. Patienter som får högre dagliga doser än 45 mg/kg kroppsvikt bör följas noggrant. Fortsatt behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom ska anpassas individuellt och lägsta effektiva dos ska användas.

Pediatrisk population:

Effekten av Ergenyl Retard vid behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom har inte utvärderats hos patienter yngre än 18 år. När det gäller säkerhetsinformation hos barn, se avsnitt 4.8.

Patienter med njurinsufficiens

Det kan vara nödvändigt att minska dosen för patienter med njurinsufficiens eller att öka dosen hos patienter med hemodialys. Valproat är dialyserbar (se avsnitt 4.9). Dosen bör justeras i enlighet med klinisk övervakning av patienten (se avsnitt 4.4).

Administrering

Ergenyl Retard granulat är smaklöst och ska ges genom att granulatet strös ut på eller blandas i mat eller dryck (t.ex. yoghurt, juice, kräm), som är kall eller rumstempererad. Granulatet kan även hållas direkt i munnen och sköljas ned med en kall dryck.

Granulatet ska inte ges tillsammans med varm mat eller dryck (t.ex. soppa, kaffe, te).

Ergenyl Retard granulat ska inte ges i nappflaska eftersom granulatet kan blockera hålet i nappen.

När granulatet ges tillsammans med vätska bör glaset sköljas efteråt med en liten mängd vatten, så att inte några korn fastnar i glaset.

Blandningen ska sväljas omedelbart och inte tuggas. Den får inte sparas för senare intag.

4.3 Kontraindikationer

- Leverinsufficiens (inkluderar patienter med akut eller kronisk hepatit samt patienter med egen eller familjär historia av allvarlig hepatit, särskilt läkemedelsrelaterad)
- Överkänslighet mot natriumvalproat eller mot något hjälpämne
- Porfyri
- Valproat är kontraindicerat för patienter med känd mitokondriell sjukdom orsakad av mutationer i den nukleära gen som kodar för det mitokondriella enzymet polymeras γ (POLG), t.ex. Alpers-Huttenlochers syndrom, och för barn under två års ålder som misstänks ha en POLG-relaterad sjukdom (se avsnitt 4.4).
- Patienter med känd rubbning i ureacykeln (se avsnitt 4.4).
- Patienter med okorrigerad systemisk primär karnitinbrist (se avsnitt 4.4 Patienter med ökad risk för karnitinbrist)

Ergenyl Retard är kontraindicerat i följande situationer:

Behandling av epilepsi

- under graviditet, förutom i de fall det inte finns någon lämplig alternativ behandling (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- hos fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Behandling av bipolär sjukdom

- under graviditet (se avsnitt 4.4 och 4.6).
- hos fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.4 och 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Leverskador

Undersökningar av leverfunktion skall utföras före behandlingen och periodvis under de första 6 månaderna särskilt hos riskpatienter. Uppföljning av leverfunktionen ska vid behov återupptas vid ändringar relaterade till samtidigt använda läkemedel som påverkar levern (dosökning eller insättning

av nya läkemedel) (se även avsnitt 4.5; risken för leverskada relaterad till salicylater, övriga antiepileptika och cannabidiol).

Leverskada, även letal, har rapporterats. I de flesta fall inträffade sådan leverskada under de första 6 månaderna av behandlingen. De patienter som löper störst risk är spädbarn och barn under 3 år med allvarliga anfallstillstånd, särskilt de med hjärnskada, utvecklingsstörning och (eller) kongenital metabolisk eller degenerativ sjukdom. Sådana metaboliska störningar är mitokondriella sjukdomar, såsom karnitinbrist, rubbning i ureacykeln och POLG-mutationer (se avsnitt 4.3 och 4.4). Efter tre års ålder minskar risken signifikant och avtar därefter gradvis med åldern.

Monoterapi rekommenderas till barn under 3 år, men fördelarna med behandling med Ergenyl Retard ska vägas mot riskerna för att drabbas av en leverskada eller pankreatit (se avsnitt 4.5). Samtidig användning av acetylsalicylsyra bör undvikas hos barn under 3 år p.g.a. risken för levertoxicitet (se 4.5).

Vid plötsligt uppträdande illamående, kräkningar, anorexi, letargi eller sviktande anfallskontroll bör lever- och pankreasfunktionerna undersökas (se avsnitt 4.8).

Pankreatit

Pankreatit har rapporterats hos patienter som behandlas med natriumvalproat. I mycket sällsynta fall har svår pankreatit med dödlig utgång rapporterats. Små barn (0-2 år) löper en ökad risk. Risken avtar med stigande ålder. Patienter med svåra anfall eller neurologiska skador som behandlas med flera antiepileptika löper ökad risk att drabbas. Erfarenheten visar att leversvikt vid pankreatit ökar risken för dödlig utgång.

Patienter med akuta buksmärter ska utredas omedelbart, och i händelse av pankreatit skall läkemedlet utsättas.

Allvarliga hudbiverkningar och angioödem

Allvarliga hudbiverkningar (SCARs) såsom Stevens- Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), erythema multiforme och angioödem har rapporterats i samband med valproatbehandling. Patienterna ska informeras om tecken och symtom på allvarliga hudmanifestationer och övervakas noggrant. Om tecken på allvarliga hudreaktioner eller angioödem observeras, krävs omedelbar bedömning och behandlingen måste avbrytas om diagnosen allvarliga hudreaktioner eller angioödem bekräftas.

Övriga försiktighetsåtgärder

Blodundersökningar (blodkroppsräkning, inklusive räkning av trombocyter, blödningstid och koagulationsprov) rekommenderas innan behandlingen påbörjas eller före kirurgi och i händelse av spontana blåmärken eller blödning (se avsnitt 4.8).

Hos patienter med njurinsufficiens kan det vara nödvändigt att minska dosen som resultat av ökning av nivåerna av fri valproinsyra i serum.

Immunologiska sjukdomar har undantagsvis noterats under behandling med Ergenyl Retard vilket bör beaktas vid behandling av patienter med systemisk lupus erytematosus.

När behandlingen påbörjas bör patienterna informeras om risken för viktökning och nödvändiga åtgärder bör vidtas för att minimera risken (se även 4.8 Biverkningar).

Snabb utsättning av Ergenyl Retard kan medföra risk för ökat antal anfall eller t.o.m. status epilepticus.

Graviditetspreventionsprogram

Valproat har en hög teratogen potential och barn som exponeras för valproat i livmodern har en hög risk för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar (se avsnitt 4.6).

Ergenyl Retard är kontraindicerat i följande situationer:

Behandling av epilepsi

- under graviditet, förutom i de fall det inte finns någon lämplig alternativ behandling (se avsnitt 4.3 och 4.6).
- hos fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Behandling av bipolär sjukdom

- under graviditet (se avsnitt 4.3 och 4.6).
- hos fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.3 och 4.6).

Villkor för graviditetspreventionsprogrammet:

Förskrivaren måste försäkra sig om att:

- Individuella förhållanden bör utvärderas i varje enskilt fall, involvera patienten i diskussionen, för att garantera hennes delaktighet, diskutera behandlingsalternativ och säkerställa att hon förstår riskerna och de åtgärder som behövs för att minimera riskerna.
- sannolikheten för graviditet utvärderas för alla kvinnliga patienter.
- patienten har förstått och bekräftat risken med medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar, inklusive omfattningen av dessa risker för barn som har exponerats för valproat i livmodern.
- patienten förstår behovet av att genomföra ett graviditetstest innan behandlingen påbörjas och under behandlingen, efter behov.
- patienten ges råd om preventivmedel och att patienten är kapabel att uppfylla behovet av att använda ett effektivt preventivmedel (för mer information se avsnittet preventivmedel i denna varningsruta), utan avbrott under hela behandlingstiden med valproat.
- patienten förstår behovet av regelbunden (minst årlig) utvärdering av behandlingen av en specialistläkare med erfarenhet av att behandla epilepsi eller bipolära sjukdomar.
- patienten förstår behovet av att rådfråga sin läkare så snart hon planerar en graviditet för att säkerställa en tidig diskussion och byte till en alternativ behandling före konception, och innan användande av preventivmedel avbryts.
- patienten förstår behovet av att omedelbart kontakta sin läkare vid graviditet.
- patienten har fått patientinformationsbroschyren.
- patienten har bekräftat att hon har förstått de risker och nödvändiga försiktighetsåtgärder som är förknippade med användning av valproat (årlig riskbekreftelseblankett).

Dessa villkor gäller även kvinnor som för närvarande inte är sexuellt aktiva om förskrivaren inte anser att det finns överväldigande skäl att ange att det inte finns någon risk för graviditet.

Flickor

- Förskrivaren måste se till att föräldrar/vårdnadshavare till flickor förstår behovet av att kontakta specialistläkaren när flickan som använder valproat har sin menstruationsdebut.
- Förskrivaren måste se till att föräldrar/vårdnadshavare till flickor som har sin menstruationsdebut får fullständig information om riskerna för medfödda missbildningar

och neurologiska utvecklingsstörningar, inklusive omfattningen av dessa risker för barn som exponeras för valproat i livmodern.

- För patienter som har haft sin menstruationsdebut måste specialistläkaren ompröva behovet av behandling med valproat årligen och överväga alternativa behandlingar. Om valproat är den enda lämpliga behandlingen, bör behovet av att använda ett effektivt preventivmedel och alla andra villkor i graviditetspreventionsprogrammet diskuteras. Alla ansträngningar bör göras av specialistläkaren för att byta till en alternativ behandling hos flickorna innan de når vuxen ålder.

Graviditetstest

Graviditet måste uteslutas innan behandling med valproat påbörjas. Behandling med valproat får inte inledas hos fertila kvinnor utan resultat från ett negativt graviditetstest (plasma-graviditetstest), bekräftat av vårdgivare, för att utesluta oavsiktlig användning under graviditet.

Preventivmedel

Fertila kvinnor som är ordinerade valproat måste använda ett effektivt preventivmedel utan avbrott under hela behandlingen med valproat. Dessa patienter måste få en fullständig information om prevention av graviditet och bör hänvisas till preventivmedelsrådgivning om de inte använder ett effektivt preventivmedel. Minst en effektiv metod för antikonception (företrädesvis en användaroberoende form, såsom en spiral eller ett implantat) bör användas eller två kompletterande preventivmetoder innefattande en barriärmetod. Individuella omständigheter bör utvärderas i varje enskilt fall och vid val av antikonceptionsmetod ska patienten involveras i diskussionen för att garantera hennes delaktighet och följsamhet till de valda åtgärderna. Även om hon har amenorré måste hon följa alla råd om ett effektivt preventivmedel.

Östrogeninnehållande produkter

Samtidig användning med östrogeninnehållande produkter, inklusive hormonella preventivmedel som innehåller östrogen, kan eventuellt leda till minskad effekt av valproat (se avsnitt 4.5).

Förskrivare bör övervaka kliniskt svar (anfallskontroll eller humörkontroll) vid initiering eller avbrytande av östrogeninnehållande produkter.

Däremot reducerar valproat inte effekten av hormonella preventivmedel.

Årlig behandlingsutvärdering av en specialistläkare

Specialistläkaren bör minst årligen utvärdera om valproat är den lämpligaste behandlingen för patienten. Specialistläkaren bör diskutera den årliga riskbeträffelseblanketten, vid behandlingsstart och under varje årlig utvärdering och se till att patienten har förstått innehållet.

Graviditetsplanering

För indikationen epilepsi, om en kvinna planerar att bli gravid, måste en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi, ompröva behandlingen med valproat och överväga andra behandlingsalternativ. Alla ansträngningar bör göras för att byta till lämplig alternativ behandling före konception, och innan användande av preventivmedel avbryts (se avsnitt 4.6). Om ett byte inte är möjligt ska kvinnan få ytterligare rådgivning om riskerna med valproat för det ofödda barnet för att stödja sitt välgrundade beslut om familjeplanering.

För indikationen bipolär sjukdom, om en kvinna planerar att bli gravid, ska en specialistläkare som har erfarenhet av behandling av bipolär sjukdom konsulteras och behandlingen med valproat ska avbrytas och vid behov ersättas av en alternativ behandling före konception, och innan användande av preventivmedel avbryts.

Vid graviditet

Om en kvinna som använder valproat blir gravid, måste hon omedelbart hänvisas till en specialistläkare för att omvärdera behandlingen med valproat och överväga andra behandlingsalternativ. Patienter som exponeras för valproat under en graviditet och deras partner bör hänvisas till en specialistläkare med kunskaper om missbildningar för utvärdering och rådgivning avseende den exponerade graviditeten (se avsnitt 4.6).

Apotekspersonal måste se till att:

- patientkortet lämnas ut i samband med varje expediering av valproat och att patienterna förstår innehållet.
- patienterna rekommenderas att inte avbryta behandlingen med valproat och omedelbart kontakta en specialistläkare vid planerad eller misstänkt graviditet.

Utbildningsmaterial

För att hjälpa hälso- och sjukvårdspersonal och patienter att undvika exponering för valproat under graviditet har innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahållit utbildningsmaterial för att understryka varningarna och ge vägledning om användning av valproat till fertila kvinnor samt informera om villkoren i graviditetspreventionsprogrammet. En patientinformationsbroschyr och ett patientkort ska ges till alla fertila kvinnor som använder valproat.

En årlig riskbeträffelsesblankett måste användas när behandlingen inleds och vid varje årlig utvärdering av behandlingen med valproat utförd av en specialistläkare.

Användning hos manliga patienter

En retrospektiv observationsstudie tyder på en ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn vars pappor behandlats med valproat inom 3 månader före befruktningen jämfört med barn vars pappor behandlats med lamotrigin eller levetiracetam. Andra studier tyder dock inte på någon ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning efter pappans exponering för valproat. De tillgängliga bevisen är således inkonsekventa och orsakssambandet med valproat är osäkert (se avsnitt 4.6).

Som en försiktighetsåtgärd ska förskrivare informera manliga patienter om den eventuella risken (se avsnitt 4.6) och diskutera behovet av användning av ett effektivt preventivmedel, både hos patienten och den kvinnliga partnern, under behandlingen med valproat och under minst 3 månader efter att behandlingen avslutats. De manliga patienterna ska inte donera spermier under behandlingen eller inom minst 3 månader efter avslutad behandling.

Förskrivaren ska regelbundet granska behandlingen hos manliga patienter som använder valproat för att utvärdera om valproat fortfarande är den lämpligaste behandlingen för patienten. För manliga patienter som planerar att skaffa barn ska andra lämpliga behandlingsalternativ övervägas och diskuteras med den manliga patienten. Individuella omständigheter bör utvärderas i varje enskilt fall. En specialistläkare med erfarenhet av behandling av epilepsi eller bipolär sjukdom bör rådfrågas enligt behov.

Utbildningsmaterial finns tillgängligt för hälso- och sjukvårdspersonal och manliga patienter. En patientinformationsbroschyr bör ges till manliga patienter som använder valproat.

Suicidtankar och självmordsbeteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för valproat.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådask till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Rubbning i ureacykeln och risk för hyperammonemi

Om man misstänker enzymbrist i ureacykeln ska ammonemi bedömas före behandling p.g.a. risken för hyperammonemi med natriumvalproat (se avsnitt 4.3 och 4.4 Patienter med ökad risk för karnitinbrist och Leverskador).

Patienter med ökad risk för karnitinbrist

Administrering av valproat kan orsaka eller förvärra karnitinbrist, som kan resultera i hyperammonemi (som kan leda till hyperammonemisk encefalopati). Andra symtom såsom levertoxicitet, hypoketotisk hypoglykemi, myopati, inklusive kardiomyopati och rabdomyolys, samt Fanconis syndrom har rapporterats, särskilt hos patienter med riskfaktorer för karnitinbrist eller tidigare karnitinbrist. Risken för symtomatisk karnitinbrist under behandling med valproat är ökad hos patienter med metaboliska störningar, såsom mitokondriella sjukdomar relaterade till karnitin (se även avsnitt 4.4. Patienter med känd eller misstänkt mitokondriell sjukdom och Rubbning i ureacykeln och risk för hyperammonemi) och hos patienter med minskat intag av karnitin från kosten, hos patienter under 10 år samt patienter som samtidigt använder pivalatkonjugerade läkemedel eller andra antiepileptika.

Patienter ska uppmanas att omedelbart rapportera tecken på hyperammonemi, såsom ataxi, nedsatt medvetande eller kräkningar. Karnitintillskott ska övervägas om symtom på karnitinbrist observeras.

Patienter med systemisk primär karnitinbrist och korrigerad karnitinbrist kan endast behandlas med valproat om fördelarna med valproatbehandlingen överväger riskerna hos sådana patienter och om det inte finns några andra behandlingsalternativ. Karnitinnivåerna ska övervakas hos sådana patienter.

Patienter med underliggande karnitin-palmityltransferas-2-brist (CPT) ska varnas om en högre risk än normalt för rabdomyolys i samband med användning av valproat. Karnitintillskott ska övervägas hos dessa patienter.

Se även avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9.

Karbapenemer

Samtidig användning av Ergenyl Retard och karbapenemer rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Patienter med en underliggande karnitinpalmitoyltransferas II-brist bör varnas för den ökade risken för rabdomyolys när de tar valproat.

Användning av alkohol rekommenderas inte under behandling med valproat.

Natriumvalproat har visats stimulera replikationen av HIV-virus i vissa *in vitro* studier. Den kliniska betydelsen av detta är inte klarlagd.

Eftersom valproat huvudsakligen utsöndras via njurarna som ketonkroppar, så kan test av utsöndring av ketonkroppar ge ett falskt positivt resultat hos patienter med diabetes.

Patienter med känd eller misstänkt mitokondriell sjukdom

Valproat kan utlösa eller förvärra kliniska tecken på bakomliggande mitokondriella sjukdomar orsakade av mutationer av mitokondriellt DNA och den nukleärt kodade POLG-genen. I synnerhet har valproat-inducerad akut leversvikt och leverrelaterade dödsfall rapporterats i en högre frekvens hos patienter med ärftliga neurometabola syndrom som orsakats av mutationer i genen för det mitokondriella enzymet polymeras γ (POLG), t.ex. Alpers-Huttenlochers syndrom. POLG-relaterade sjukdomar bör misstänkas hos patienter med en familjeanamnes eller symtom på POLG-relaterad sjukdom, inräknat men inte begränsat till oförklarad encefalopati, refraktär epilepsi (fokal, myoklonisk), status epilepticus när behandling söks, försenad utveckling, psykomotorisk regression, axonal sensorimotorisk neuropati, myopati, cerebellär ataxi, oftalmoplegi, eller

komplikerad migrän med occipital aura. Test för POLG-mutation ska utföras i överensstämmelse med aktuell klinisk praxis för diagnostisk utvärdering av dessa störningar (se avsnitt 4.3).

Förvärrade kramper

Liksom med andra antiepileptika kan vissa patienter som behandlas med valproat, istället för en förbättring, uppleva en reversibel försämring av krampernas frekvens och svårighetsgrad (inklusive status epilepticus) eller uppkomst av nya slags kramper (se avsnitt 4.8).

Ergenyl Retard innehåller natrium

100 mg:

Detta läkemedel innehåller 9,2 mg natrium per dospåse, motsvarande 0,5 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

250 mg:

Detta läkemedel innehåller 23 mg natrium per dospåse, motsvarande 1 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

500 mg:

Detta läkemedel innehåller 46 mg natrium per dospåse, motsvarande 2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

En daglig dos av denna produkt högre än 4500 mg är ungefär 20 % eller högre av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna). Vid dessa doser räknas det som "hög" natriumintag. Detta bör särskilt beaktas för patienter som har ordinerats natriumfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Ergenyl Retard kan kräva dosanpassning:

acetylsalicylsyra, cimetidin, etosuximid, felbamat, fenobarbital, fenytoin, fluoxetin, karbamazepin, karbapenemer (som doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem), lamotrigin, lorazepam, nimodipin och primidon.

Effekten av följande läkemedel kan påverkas av valproat:

Etosuximid: Valproat ökar koncentrationen av etosuximid i plasma med risk för biverkningar som följd. Kontroll av etosuximidnivån i plasma rekommenderas vid kombinationsbehandling.

Felbamat: Valproinsyra kan sänka genomsnittligt clearance för felbamat med upp till 20 %.

Fenobarbital: Valproat hämmar metabolismen av fenobarbital (som även är metabolit till primidon), vilket leder till att dess plasmanivåer långsamt ökar, såvida ej fenobarbitaldosen justeras nedåt. Interaktionen kan bemästras med upprepade bestämningar av fenobarbital i plasma.

Fenytoin: Valproat minskar bindningen av fenytoin till plasmaalbumin. Härvid sjunker den totala halten fenytoin i plasma, men den fria koncentrationen ändras ej såvida ej metabolismen av fenytoin samtidigt hämmas av valproat. Vid analys av fenytoin i plasma mätes i allmänhet den totala halten, varför denna interaktion har betydelse vid bedömningen av koncentrationsvärdet. Det är en fördel att vid denna kombinationsterapi ha tillgång till bestämningar av fritt fenytoin i plasma. I allmänhet behöver ej doseringen av fenytoin ändras när valproat insättes.

Karbamazepin: Valproinsyra hämmar enzymet epoxidhydrolas, som metaboliserar karbamazepins aktiva metabolit karbamazepinepoxid. Detta leder till ökade halter av epoxiden i plasma och därmed en ökad risk för toxicitet.

Lamotrigin: Valproinsyra hämmar metabolismen av lamotrigin och förlänger den genomsnittliga halveringstiden nästan tvåfaldigt. Denna interaktion kan leda till ökad lamotrigintoxicitet, särskilt

allvarliga hudutslag. Klinisk uppföljning rekommenderas därför och doseringen ska justeras (lamotrigindosen ska sänkas) när det är lämpligt.

Lorazepam: Lorazepams metabolism via glukuronidering är 40 % lägre jämfört med kontroller hos patienter behandlade med valproat. En lägre dosering av lorazepam kan vara motiverad hos sådana patienter.

Nimodipin: Hos patienter som samtidigt behandlas med natriumvalproat och nimodipin kan exponeringen av nimodipin öka med 50 %. Nimodipindosen ska därför minskas om hypotension skulle uppstå.

Olanzapin: Valproat kan sänka plasmakoncentrationen av olanzapin.

Primidon: Valproat kan öka plasmanivåerna av primidons aktiva metabolit fenobarbital, se ovan.

Propofol: Data tyder på att valproat kan öka effekten av propofol. Mekanismen är inte klarlagd, men skulle kunna vara hämmad metabolism av propofol. När propofol ges tillsammans med valproat bör en minskning av propofoldosen övervägas.

Rufinamid: Valproat kan öka plasmanivån av rufinamid. Försiktighet bör iaktas, särskilt hos barn, eftersom effekten är större hos denna population.

Zidovudin: Valproinsyra hämmar glukoronideringen av zidovudin *in vitro*. I en fallrapport ökade plasmakoncentrationen av zidovudin 3-faldigt efter insättning av valproinsyra.

Samtidig behandling med pivalinsyrehaltiga läkemedel som pivampicillin och pivmecillinam bör undvikas.

Ergenyl Retard kan potentiella effekten av läkemedel som påverkar blodkoagulationen, t.ex. warfarin och salicylater.

Ergenyl Retard kan även förstärka effekten av psykotropa läkemedel som neuroleptika, MAO-hämmare, antidepressiva och bensodiazepiner. Dosen kan i vissa fall behöva justeras.

Ergenyl Retard påverkar inte serumkoncentrationen av litium.

Effekten av valproat kan påverkas av följande läkemedel:

Acetylsalicylsyra: Tre kasuistiker på barn talar för att acetylsalicylsyra (12-20 mg/kg var 4:e timme) kan öka den fria farmakologiska aktiva koncentrationen av valproinsyra i plasma.

Antiepileptika med enzyminducerande effekt (bl.a. *fenytoin*, *fenobarbital*, *karbamazepin*) sänker serumkoncentrationen av valproinsyra. Vid kombinationsterapi bör doseringen justeras i enlighet med kliniskt svar och blodnivå.

När antiepileptika med enzyminducerande effekt utsättes efter kombinationsbehandling med valproat, kan plasmakoncentrationen av valproinsyra stiga eftersom induktionen av dess metabolism upphör.

Cimetidin: Cimetidin ökar plasmakoncentrationen av valproinsyra genom att hämma dess metabolism. Visat för engångsdoser. Kombinationen bör undvikas såvida ej kontroll av valproatkoncentrationen i plasma kan genomföras.

Erytromycin: En fallrapport tyder på att erytromycin kan leda till ökade plasmakoncentrationer av valproinsyra, möjligen p.g.a. hämmad metabolism.

Felbamat: Kombinationen av valproat och felbamat leder till en dosberoende sänkning av clearance för valproinsyra med upp till 55 % och ökar därmed plasmakoncentrationen för valproinsyra. Valproatdoseringen bör följas.

Fluoxetin: Fluoxetin kan hämma metabolismen av valproat och ge upphov till förhöjda plasmakoncentrationer.

Karbapenemer (som doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem): En minskning av halten valproinsyra i blodet har rapporterats vid samtidig behandling med karbapenemer, vilket resulterade i en 60-100 % minskning av valproinsyranivåerna inom cirka två dagar. På grund av det snabba insättandet och omfattningen av denna minskning, anses inte samtidig administrering av karbapenemer till patienter som stabiliserats på valproinsyra vara hanterbar och ska därför undvikas (se avsnitt 4.4).

Kolestyramin: Kolestyramin kan sänka plasmanivån av valproat vid samtidig administrering.

Meflokin: Ett fåtal fallrapporter talar för att meflokin skulle kunna förorsaka epilepsianfall och kramper vid samtidig valproatanvändning. Därför kan meflokin vara olämpligt att ge till epilepsipatienter.

Metamizol: Metamizol kan sänka serumnivåerna av valproat vid samtidig användning, vilket kan resultera i potentiellt minskad klinisk effekt av valproat. Förskrivare bör övervaka det kliniska svaret (anfallskontroll eller humörkontroll) och överväga att övervaka valproatserumnivåerna vid behov.

Metotrexat: I vissa fallrapporter beskrivs en signifikant minskning av serumkoncentrationen av valproat efter administrering av metotrexat, med förekomst av krampanfall. Förskrivande läkare ska övervaka det kliniska svaret (anfallskontroll eller humörkontroll) och vid behov överväga övervakning av serumkoncentrationen av valproat.

Rifampicin: Rifampicin kan minska plasmakoncentrationen av valproinsyra och resultera i minskad terapeutisk effekt. Det kan därför vara nödvändigt att justera valproatdosen när det ges samtidig med rifampicin.

Övriga interaktioner:

Risk för leverskada

Samtidig användning av salicylater bör undvikas hos barn under 3 år på grund av risken för levertoxicitet (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning av valproat och andra antiepileptika ökar risken för leverskada, särskilt hos småbarn (se avsnitt 4.4).

Samtidig administrering med cannabidiol ökar nivåerna av transaminasenzymerna. I kliniska prövningar med patienter i alla åldrar som samtidigt administrerades cannabidiol i doser på 10–25 mg/kg och valproat rapporterades öknings av ALAT-nivåerna som var större än 3 gånger den övre gränsen för referensintervallet hos 19 % av patienterna. Leverstatus ska övervakas adekvat när valproat används samtidigt med andra potentiellt hepatotoxiska antiepileptiska läkemedel, inklusive cannabidiol. Dosreduktion eller utsättande av läkemedlet bör övervägas om signifikanta avvikelser i levervärdena observeras (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling med valproat och *topiramat* eller *acetazolamid* har associerats med encefalopati och/eller hyperammonemi. Patienter som behandlas med denna kombination ska därför noggrant följas avseende tecken och symtom på hyperammonemisk encefalopati.

Quetiapin: Samtidig behandling med valproat och quetiapin kan öka risken för neutropeni/leukopeni.

Pivalatkonjugerade läkemedel: Samtidig användning av valproat och pivalatkonjugerade läkemedel (såsom cefditoren pivoxil, adefovirdipivoxil, pivmecillinam och pivampicillin) ska undvikas på grund av ökad risk för karnitinbrist (se avsnitt 4.4 Patienter med ökad risk för karnitinbrist). Om samtidig användning inte kan undvikas, ska patienten övervakas noggrant med avseende på tecken och symtom på karnitinbrist.

Klozapin: Samtidig behandling med valproat och klozapin kan öka risken för neutropeni och klozapininducerad myokardit. Om samtidig användning av valproat och klozapin är nödvändig krävs noggrann övervakning för båda händelserna.

Ergenyl Retard kan förstärka den sedativa effekten av alkohol.

Östrogeninnehållande produkter, inklusive hormonella preventivmedel som innehåller östrogen

Östrogener är inducerare av UDP-glukuronosyltransferas (UGT)-isoformer som är involverade i valproatglukuronidering och kan öka clearance av valproat, vilket resulterar i minskad serumkoncentration av valproat och potentiellt minskad effekt av valproat (se avsnitt 4.4). Överväg övervakning av serumkoncentrationen av valproat.

Däremot har valproat ingen enzyminducerande effekt och minskar därför inte effekten av östrogen-progesteron-medel hos kvinnor som får hormonellt preventivmedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet och fertila kvinnor

Behandling av epilepsi

- Valproat är kontraindicerat under graviditet, förutom i de fall det inte finns någon lämplig alternativ behandling
- Valproat är kontraindicerat för användning hos fertila kvinnor om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.3 och 4.4)

Behandling av bipolär sjukdom

- Valproat är kontraindicerat under graviditet
- Valproat är kontraindicerat för användning hos fertila kvinnor om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.3 och 4.4)

Teratogenicitet och utvecklingseffekter vid exponering i livmodern

Valproat har visat sig passera placentabarriären både hos djurarter och hos människor (se avsnitt 5.2).

Exponeringsrisk vid graviditet kopplad till valproat

Hos kvinnor förknippas behandling med valproat, både i monoterapi och i polyterapi tillsammans med andra antiepileptika, ofta med onormala graviditetsutfall. Tillgängliga data visar på en ökad risk för allvarliga medfödda missbildningar och utvecklingsneurologiska störningar vid både valproat i monoterapi och polyterapi jämfört med populationen som inte exponerats för valproat.

I djur har teratogena effekter påvisats hos möss, råttor och kaniner (se avsnitt 5.3). I prekliniska studier påvisades en dosrelaterad minskning av fostrets vikt hos djur som exponerats för valproat i livmodern jämfört med djur som inte exponerats (se avsnitt 5.3).

Medfödda missbildningar vid exponering i livmodern

En metaanalys (inklusive register- och kohortstudier) visade att ca 11 % av barn till mödrar med epilepsi, som exponerats för valproat som monoterapi under graviditeten, hade allvarliga medfödda missbildningar. Detta är större än risken för allvarliga missbildningar i den allmänna befolkningen (ca 2-3 %).

Risken för allvarliga medfödda missbildningar hos barn efter exponering för polyterapi med valproat i livmodern är högre än risken för exponeringen för polyterapi med antiepileptika utan valproat. Denna risk är dosberoende vid valproat i monoterapi och tillgängliga data tyder på att den är dosberoende vid valproat i polyterapi. Tröskelvärdet, under vilket det inte föreligger någon risk, kan dock inte fastställas.

Tillgängliga data visar en ökad incidens av mindre och allvarligare missbildningar. De vanligaste formerna av missbildningar inkluderar neuralrörsdefekter, ansiktisdysmorfier, läpp- och gomspalt, kraniosynos, defekter i hjärta och njurar och urogenitala defekter, missbildningar i extremiteter (inklusive bilateral aplasi av strålbenet) och multipla missbildningar av flera olika organ.

Utvecklingsneurologiska störningar vid exponering i livmodern

Data har visat att exponering för valproat i livmodern kan ha negativa effekter på mental och fysisk utveckling hos de exponerade barnen. Riskerna för utvecklingsneurologiska störningar (inklusive autism) tycks vara dosberoende när valproat används som monoterapi men ett tröskelvärde, under vilket det inte föreligger någon risk, kan inte fastställas med tillgängliga data. När valproat administreras i polyterapi med andra antiepileptiska läkemedel under graviditeten var risken för utvecklingsneurologiska störningar hos barnen också signifikant förhöjd jämfört med barn från den allmänna befolkningen eller födda av obehandlade epileptiska mödrar.

Det är osäkert exakt när under graviditeten denna risk föreligger och det kan inte uteslutas att risken föreligger under hela graviditeten.

När valproat administreras i monoterapi visar studier av barn i förskoleåldern, som exponerats för valproat i livmodern, att upp till 30-40 % är försenade i sin tidiga utveckling såsom att tala och gå senare, ha lägre intellektuell förmåga, språksvårigheter (tala och förstå) och minnesproblem. Intelligenskvoten (IQ) som uppmättes hos skolbarn (6 år) som exponerats för valproat i livmodern, var i genomsnitt 7-10 enheter lägre än hos barn som exponerats för andra antiepileptika. Även om inverkan av förväxlingsfaktorer (confounding factors) inte kan uteslutas, finns det bevis för att risken för intellektuell nedsättning hos barn som exponerats för valproat kan vara oberoende av maternell IQ. Det finns begränsade data avseende långtidseffekter.

Tillgängliga data från en populationsbaserad studie visar att barn som exponerats för valproat i livmodern har en ökad risk för autismspektrumstörning (cirka 3 gånger högre) och autism (cirka 5 gånger högre) jämfört med den oexponerade studiepopulationen.

Tillgängliga data från en annan populationsbaserad studie visar att barn som exponerats för valproat i livmodern har en ökad risk att utveckla ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) (cirka 1,5 gånger högre) jämfört med den oexponerade studiepopulationen.

Exponering för valproat i livmodern kan också resultera i hörselnedsättning eller dövhet på grund av missbildningar i öra och/eller näsa (sekundär effekt) och/eller direkt toxicitet på hörselfunktionen. Fall beskriver både ensidig och bilateral dövhet eller hörselnedsättning. Utfallet har inte rapporterats i samtliga fall, men i majoriteten av de fall där utfall rapporterats var skadan irreversibel.

Exponering för valproat i livmodern kan leda till ögonmissbildningar (inklusive kolobom, mikroftalmi) som har rapporterats i samband med andra medfödda missbildningar. Dessa ögonmissbildningar kan påverka synen.

SGA (små för gestationsåldern) vid exponering i livmodern

Vissa epidemiologiska studier har indikerat en högre risk för SGA (små för gestationsåldern definierat som födelsevikt under den 10:e percentilen korregerad för gestationsåldern, stratifierad efter kön) hos barn som exponerats för valproat i livmodern i jämförelse med barn som inte exponerats eller barn som exponerats för lamotrigin. SGA observerades hos cirka 11-15 % av barn som exponerades för valproat i livmodern, 8-9 % av barn som exponerats för lamotrigin och 5-10 % av barn som inte exponerats.

Tillgängliga data från människor gör det inte möjligt att dra några slutsatser om en potentiell dosrelaterad effekt.

Flickor och fertila kvinnor (se ovan och avsnitt 4.4)

Om en kvinna planerar en graviditet

För indikationen epilepsi, om en kvinna planerar att bli gravid, måste en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi, ompröva behandlingen med valproat och överväga andra behandlingsalternativ. Alla ansträngningar bör göras för att byta till lämplig alternativ behandling före konception, och innan användande av preventivmedel avbryts (se avsnitt 4.4). Om ett byte inte är möjligt ska kvinnan få ytterligare rådgivning om riskerna med valproat för det ofödda barnet för att stödja sitt välgrundade beslut om familjeplanering.

För indikationen bipolär sjukdom, om en kvinna planerar att bli gravid, ska en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla bipolär sjukdom konsulteras och behandlingen med valproat ska avbrytas och vid behov ersättas av en alternativ behandling före konception, och innan användande av preventivmedel avbryts.

Gravida kvinnor

Valproat som behandling för bipolär sjukdom är kontraindicerad för användning under graviditet. Valproat som behandling för epilepsi är kontraindicerat under graviditet, förutom i de fall det inte finns någon lämplig alternativ behandling (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Om en kvinna som använder valproat blir gravid, måste hon omedelbart hänvisas till en specialistläkare för att överväga andra behandlingsalternativ. Under graviditeten kan maternella tonisk-kloniska anfall och status epilepticus med hypoxi innebära en särskild risk för dödsfall hos modern och det ofödda barnet.

Om en gravid kvinna, trots de kända riskerna med valproat under graviditet och efter noggrant övervägande av alternativ behandling, i undantagsfall måste få valproat för epilepsi rekommenderas att:

- Använda den lägsta effektiva dosen och dela den dagliga dosen av valproat i flera små doser som ska tas under hela dagen. Användningen av en beredningsform med förlängd frisättning kan vara att föredra före andra beredningsformer för att undvika hög maximal plasmakoncentration (se avsnitt 4.2).

Alla patienter som exponeras för valproat under en graviditet och deras partner bör hänvisas till en specialistläkare med kunskaper om missbildningar för utvärdering och rådgivning avseende den exponerade graviditeten. Specialiserad prenatal övervakning bör ske för att detektera eventuell förekomst av neuralrördefekter eller andra missbildningar. Tillskott av folsyra före graviditeten kan minska risken för neuralrördefekter som kan uppstå vid alla graviditeter. Tillgängliga bevis tyder dock inte på att det förhindrar fosterskador eller missbildningar orsakade av exponering för valproat.

Fertila kvinnor

Östrogeninnehållande produkter

Östrogeninnehållande produkter, inklusive hormonella preventivmedel, som innehåller östrogen, kan öka clearance av valproat, vilket skulle resultera i minskad serumkoncentration av valproat och potentiellt minskad effekt (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Risker för nyfödda

- Fall av hemorragiskt syndrom har i mycket sällsynta fall rapporterats hos nyfödda, vars mödrar har tagit valproat under graviditeten. Detta hemorragiska syndrom är förenat med trombocytopeni, hypofibrinogenemi och/eller med en minskning av andra koagulationsfaktorer. Afibrinogenemi har även rapporterats och kan vara dödlig. Detta syndrom måste dock särskiljas från minskningen av vitamin K-faktorer orsakad av fenobarbital och enzyminducerare. Därför bör antal trombocyter, plasmanivåer av fibrinogen, koagulationstester och koagulationsfaktorer undersökas hos nyfödda.
- Fall av hypoglykemi har rapporterats hos nyfödda, vars mödrar har tagit valproat under tredje trimestern.
- Fall av hypotyreos har rapporterats hos nyfödda, vars mödrar har tagit valproat under graviditeten.
- Utsättningssyndrom (såsom agitation, irritabilitet, hyperexcitabilitet, skakningar, hyperkinesi, onormala spänningar i kroppen, tremor, kramper och svårigheter att äta) kan inträffa hos nyfödda vars mödrar har tagit valproat under den sista trimestern.

Män och eventuell risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn vars pappor behandlats med valproat inom 3 månader före befruktningen

En retrospektiv observationsstudie i 3 nordiska länder tyder på en ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn (från 0 till 11 års ålder) vars pappor behandlats med valproat som monoterapi inom 3 månader före befruktningen jämfört med barn vars pappor behandlats med lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi, med en poolad justerad riskkvot på 1,50 (95 % KI: 1,09-2,07). Den justerade kumulativa risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning varierade

mellan 4,0 % och 5,6 % i gruppen med valproat jämfört med mellan 2,3 % och 3,2 % i den sammansatta gruppen med lamotrigin/levetiracetam.

Andra populationsbaserade observationsstudier visade inte på någon ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn vars pappor behandlats med valproat som monoterapi inom 3-4 månader före befruktningen, jämfört med barn till pappor som behandlats med lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi.

Skillnader i studieutformning, inräknat kontroll för störfaktorer och val av population, kan bidra till skillnaderna i studieresultaten. Dessutom tyder tillgängliga data på att andra faktorer än exponering för valproat, däribland underliggande sjukdom hos pappan, kan bidra till det observerade sambandet. På det hela taget är beläggen för en ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn vars pappor behandlats med valproat inom 3 månader före befruktningen inkonsekventa, och orsakssambandet med valproat är osäkert.

Som en försiktighetsåtgärd ska förskrivare informera manliga patienter om den eventuella risken och diskutera behovet av användning av ett effektivt preventivmedel, både hos patienten och den kvinnliga partnern, under behandlingen med valproat och under minst 3 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 4.4). De manliga patienterna ska inte donera spermier under behandlingen eller inom minst 3 månader efter avslutad behandling.

Förskrivaren ska regelbundet granska behandlingen hos manliga patienter som använder valproat för att utvärdera om valproat är den lämpligaste behandlingen för patienten. För manliga patienter som planerar att skaffa barn ska andra lämpliga behandlingsalternativ övervägas och diskuteras med den manliga patienten. Individuella omständigheter bör utvärderas i varje enskilt fall. En specialistläkare med erfarenhet av behandling av epilepsi eller bipolär sjukdom bör rådfrågas enligt behov.

Amning

Valproat utsöndras i bröstmjolk med en koncentration på mellan 1 % och 10 % av moderns serumnivåer. Hematologiska sjukdomar har noterats hos nyfödda/spädbarn som ammas av behandlade kvinnor (se avsnitt 4.8).

Ett beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller avsluta/avstå från behandlingen med Ergenyl Retard med hänsyn taget till nyttan med amningen för barnet och nyttan med behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Amenorré, polycystiska ovarier och förhöjda testosteronnivåer har rapporterats hos kvinnor som använder valproat (se avsnitt 4.8). Administrering av valproat kan också försämra fertiliteten hos män (se avsnitt 4.8).

Fertilitetsdysfunktioner är i vissa fall reversibla minst 3 månader efter avslutad behandling. Begränsat antal fallrapporter tyder på att en kraftig dosreduktion kan förbättra fertilitetsfunktionen. I vissa andra fall var emellertid reversibiliteten hos manlig infertilitet okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Vid behandling med Ergenyl Retard kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t.ex. vid bilkörning.

4.8 Biverkningar

Trombocytopeni ($<150\,000/\text{mm}^3$) är oftast övergående. Flera fall av letalt förlöpande leverpåverkan med nekros har rapporterats hos framför allt barn. Dessa har oftast fått natriumvalproat i hög dos och stått på kombinationsbehandling, men leverinsufficiens har också inträffat vid behandling med enbart natriumvalproat.

Lista med biverkningar i tabellform

Nedanstående biverkningar presenteras efter organsystem och fallande frekvens (mycket vanlig: $\geq 1/10$; vanlig: $\geq 1/100$, $< 1/10$; mindre vanlig: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; sällsynt $\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$, ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)				myelodysplastiskt syndrom	
Blodet och lymfsystemet		anemi, trombocytopeni, nedsatt trombocytadhesivitet, förlängd blödningstid	pancytopeni, leukopeni	eosinofili, benmärgsdepression inkluderande erythrocytaplasi (pure red cell aplasia), agranulocytos, makrocytär anemi, makrocytos	
Endokrina systemet			SIADH (Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH), hyperandrogenism (hirsutism, virilism, acne, håravfall enligt manligt mönster och/eller ökning av androgener)	hypotyreos	
Metabolism och nutrition		hyponatremi, viktökning***		hyperammonemi**, fetma	Karnitinbrist (se avsnitt 4.3 och 4.4)
Psykiska störningar		förvirringstillstånd, hallucinationer, aggressivitet, agitation, uppmärksamhetsstörning	insomningssvårigheter	psykos, beteendeeavvikelser, psykomotorisk hyperaktivitet, inlärningssvårigheter	
Centrala och perifera nervsystemet	tremor	extrapyramidala symtom, stupor*, somnolens, kramper*, försämrat minne, huvudvärk, nystagmus, yrsel	ataxi, koma*, encefalopati*, letargi*, reversibel parkinsonism, parestesier, förvärrade kramper (se avsnitt 4.4)	reversibel demens associerad med reversibel hjärnatrofi, kognitiv störning, diplopi	
Öron och balansorgan		dövhet			

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Pleura-utgjutning (eosinofil)		
Blodkärl		blödningar	vaskulit		
Magtarmkanalen	illamående	smärtor i övre magtrakten, kräkningar, diarré, tandköttproblem (huvudsakligen gingival hyperplasi), stomatit	pankreatit (ibland letal)	obstipation	
Lever och gallvägar		leverskada, förändringar i levervärden såsom förhöjda transaminas- och fosfatasvärden.	svår leverpåverkan (ibland med letal levernekros) hos barn under 3 års ålder, vilka stått på kombinationsbehandling	svår leverpåverkan hos barn över 3 år	
Hud och subkutan vävnad		överkänslighetsreaktioner, övergående och/eller dosberoende håravfall, problem med naglar och nagelbädd	hårproblem (som onormal hårstruktur, ändrad hårfärg, onormal hårväxt), angioödem, hudutslag	toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)	Hyperpigmentering
Muskuloskeletala systemet och bindväv			sänkt bentäthet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter som står på långtidsbehandling med Ergenyl Retard. (Mekanismen, genom vilken Ergenyl Retard påverkar skelettmetabolismen, har inte identifierats.)	systemisk lupus erythematosus (SLE), rabdomyolys	
Njurar och urinvägar		urininkontinens	ökad miktionsfrekvens, njursvikt	enures, tubululär interstitiell nefrit, Fanconis syndrom	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		dysmenorré	amenorré	manlig infertilitet (se avsnitt 4.6), polycystiska ovarier	

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom		ökad aptit, anorexi och vikt förlust	hypotermi, trötthet, perifert ödem		
Undersökningar				minskning av koagulationsfaktorer (minst en), onormala koagulationstester (såsom förlängd protrombintid, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, förlängd trombintid, förhöjt INR-värde), biotinbrist/ biotinidasbrist	förvärvad Pelger-Huet anomali** **)

*) Stupor och letargi, som ibland leder till övergående koma/encefalopati har rapporterats. Dessa fall var isolerade eller kunde sättas i samband med en ökad förekomst av kramper under medicineringen, men avtog när behandlingen upphörde eller dosen minskades. Fallen inträffade vanligen vid kombinationsbehandling (särskilt med fenobarbital eller topiramat) eller efter en plötslig ökning av valproatdosen.

**) Isolerad och måttlig hyperammonemi utan ändringar i leverfunktionsprover kan förekomma, men bör inte leda till att behandlingen avbryts. Hyperammonemi med neurologiska symtom har också rapporterats. I sådana fall bör ytterligare undersökningar övervägas (se avsnitt 4.3 och 4.4 Rubbning i ureacykeln och risk för hyperammonemi och Patienter med ökad risk för karnitinbrist).

***) Viktökning är en riskfaktor för polycystiskt ovariesyndrom och bör övervakas noggrant (se avsnitt 4.4).

****) Förvärvad Pelger-Huet anomali har rapporterats i fall med eller utan myelodysplastiskt syndrom

Gastrointestinala biverkningar är ofta övergående. Neurologiska biverkningar såsom tremor är ofta dosberoende och kan undvikas med dosreduktion. Detsamma gäller håravfall och ändrad hårfärg.

Vid plötsligt uppträdande illamående, kräkningar, anorexi, letargi eller sviktande anfallskontroll bör lever- och pankreasfunktionerna undersökas. Frekvensen för leverinsufficiens vid kombinationsbehandling hos barn under 3 år är 1/800 och 1/7000 i åldern 3-11 år. Hos barn mellan 3 och 11 år är den totala frekvensen 1/17000. Leverinsufficiens hos äldre barn i monoterapi är mycket sällsynt. Antalet fall med letal leverpåverkan har under senare år minskat markant. Test som mäter proteinsyntesen (t.ex. protrombintiden) är de bästa tidiga indikatorerna för möjlig allvarlig leverpåverkan.

Trötthet är vanligt förekommande vid kombination med andra antiepileptika och uppkommer ofta till följd av en interaktion.

Medfödda missbildningar och utvecklingsstörning (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.6).

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för valproat i den pediatrika populationen är jämförbar med den för vuxna, men vissa biverkningar är allvarligare eller observeras främst i den pediatrika populationen. Det finns en särskild risk för allvarlig leverskada hos spädbarn och små barn, särskilt hos barn under 3 år. Små barn har också särskild risk för pankreatit. Dessa risker minskar med ökande ålder (se avsnitt 4.4). Psykiska störningar såsom aggressivitet, agitation, uppmärksamhetsstörning, beteendevikelser, psykomotorisk hyperaktivitet och inlärningssvårigheter observeras främst i den pediatrika populationen.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Tecken på akut massiv överdos är vanligen koma, med muskulär hypotoni, svaga reflexer, mios, försämrade andningsfunktioner, metabolisk acidosis, hypotoni och cirkulatorisk kollaps/chock.

Utgången är oftast gynnsam, men dödsfall har inträffat.

Symtomen kan emellertid vara varierande och anfall har rapporterats vid mycket höga plasmanivåer.

Fall av intrakraniell hypertension i samband med hjärnödeme har rapporterats.

Natriumhalten i läkemedlet kan orsaka hypernatremi vid överdosering.

Symtomatisk behandling vid överdos: ventrikelsköljning, vilken är meningsfull upp till 10 till 12 timmar efter intag, osmotisk diures, övervakning av hjärta och andning. Vid massiv överdos kan hemodialys eller hemoperfusion utföras. Naloxon kan provas (ofta krävs högre dos än för opiater). Vid kramper: diazepam.

Om överdoseringen av valproat leder till hyperammonemi kan karnitin administreras intravenöst för att normalisera ammoniaknivåerna.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antiepileptika

ATC-kod: N03AG01

Ergenyl Retard är ett antiepileptiskt bredspektrummedel.

Verkningsmekanism

Valproat utövar huvudsakligen sina effekter på centrala nervsystemet.

Dess huvudsakliga verkningsmekanism synes vara relaterad till en förstärkning av den GABA-minerger aktiviteten.

Farmakodynamisk effekt

Farmakologiska djurstudier har visat att Ergenyl Retard har egenskaper som motverkar anfall i olika modeller av experimentell epilepsi (generaliserade och partiella anfall).

Hos människor har Ergenyl Retard också visat antiepileptisk aktivitet vid olika typer av epilepsi.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Natriumvalproat absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration nås inom 1-4 timmar för att därefter ligga stabilt under 4-14 timmar. Vid peroral administrering absorberas 85-100 % av given dos.

Metabolism

Halveringstiden är hos de flesta patienter 8-20 timmar, men kan i enstaka fall vara betydligt längre. Nedsatt njurfunktion förlänger halveringstiden. Halveringstiden i plasma för barn under 2 månader kan vara förlängd ända upp till 60 timmar, men för äldre barn är den densamma som för vuxna.

Sambanden mellan given dos och effekt respektive plasmakoncentration och effekt är ofullständigt utredda. Jämviktskoncentration uppnås i regel efter 3-5 dagars behandling. Koncentrationen i likvor uppgår till cirka 10 % av plasmakoncentrationen. Natriumvalproat är proteinbundet till cirka 90 %. Den höga proteinbindningsgraden kan medföra risk för kliniskt betydelsefulla interaktioner med andra antiepileptika, främst fenytoin (se avsnitt 4.5).

Tillfredställande effekt uppnås oftast inom koncentrationsområdet 300-700 mikromol/l, men hänsyn måste tas till patientens totala kliniska situation. (Se avsnitt 4.2).

Den huvudsakliga vägen för valproatbiotransformation är glukuronidering (ca 40 %), huvudsakligen via UGT1A6, UGT1A9 och UGT2B7.

Distribution

Placentapassage (se avsnitt 4.6)

Valproat passerar placentarbarriären hos djurarter och hos människor.

- Hos djurarter passerar valproat placenta, i lika stor utsträckning som hos människor.
- Hos människor har koncentrationen av valproat i navelsträngen hos nyfödda vid födseln undersökts enligt flera publikationer. Valproats serumkoncentration i navelsträngen, som representerar den hos fostren, var lika med eller något högre än hos mödrarna.

Eliminering

Natriumvalproat metaboliseras i hög grad och utsöndras i urinen som konjugerade metaboliter.

Pediatriska patienter

Valproatclearance hos barn och ungdomar över 10 års ålder är lik det som har rapporterats hos vuxna. Hos pediatriska patienter under 10 år varierar systemisk clearance för valproat med åldern. Hos nyfödda och spädbarn upp till 2 månaders ålder är valproatclearance lägre än hos vuxna och är lägst direkt efter födseln. En genomgång av litteratordata visade att halveringstiden för valproat hos spädbarn under två månaders ålder hade en betydande variabilitet, med intervall på 1 till 67 timmar. Hos barn i åldrarna 2-10 år är clearance för valproat 50 % högre än hos vuxna.

Ergenyl Retard depotgranulat

Ergenyl Retard har lägre C_{max} och mindre fluktuationer i plasmakoncentration över dygnet jämfört med enterotablett. Maximal plasmakoncentration nås inom ca. 7 timmar med en halveringstid på mellan 13 och 16 timmar.

Ergenyl Retard granulat har en modifierad frisättning och innehåller en matris som är olöslig. Denna matris tas inte upp av magtarmkanalen utan elimineras via avföringen där den kan synas.

Farmakokinetiken påverkas inte om granulatet tas tillsammans med mat eller dryck.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering

Vid toxicitetstester med upprepad dosering fann man testikulär atrofi, lung- och prostataförändringar vid doser på 250 mg/kg och högre hos råttor samt vid 90 mg/kg och högre hos hundar.

I toxicitetsstudier med upprepade doser rapporterades testikeldegeneration/atrofi eller spermatogenesavvikelse och en minskning av testiklarnas vikt hos vuxna råttor och hundar efter oral administrering i doser på 400 mg/kg/dag respektive 150 mg/kg/dag med associerade NOAELs för testikelfynd på 270 mg/kg/dag hos vuxna råttor respektive 90 mg/kg/dag hos vuxna hundar. Jämförelser av säkerhetsmarginaler baserade på extrapolerad AUC hos råttor och hundar tyder på att det eventuellt inte finns någon säkerhetsmarginal.

Hos unga råttor observerades en minskning av testiklarnas vikt endast vid doser som översteg den högsta tolererade dosen (från 240 mg/kg/dag intraperitonealt eller intravenöst) och utan några associerade histopatologiska förändringar. Inga effekter på de manliga reproduktionsorganen noterades vid tolererade doser (upp till 90 mg/kg/dag). Baserat på dessa data ansågs unga djur inte vara mer mottagliga för testikelfynd än vuxna. Testikelresultatens relevans för pediatrisk population är okänd.

I en fertilitetsstudie hos råttor förändrade valproat i doser upp till 350 mg/kg/dag inte den manliga reproduktionsförmågan. Manlig infertilitet har dock identifierats som en oönskad effekt hos människor (se avsnitt 4.6 och 4.8).

Mutagenicitet och karcinogenicitet

Valproat var varken mutagen i bakterier eller i muslymfomanalys in vitro och inducerade inte DNA-reparation i primära hepatocytkulturer från råttor. In vivo erhöles emellertid motstridiga resultat vid teratogena doser beroende på administreringsväg. Efter oral administrering (den huvudsakliga administreringsvägen hos människor), inducerade valproat inte kromosomavvikelse i benmärg i råttor eller dominanta letalmutationer hos möss. Intraperitoneal injektion av valproat ökade DNA-strängbrott och kromosomskador hos gnagare. Dessutom har ökade syster-kromatidutbyten hos epileptiska patienter som exponerats för valproat jämfört med obehandlade friska försökspersoner rapporterats i publicerade studier. Dock erhöles motstridiga resultat vid jämförelse av data hos epileptiska patienter behandlade med valproat med dem hos obehandlade epileptiska patienter. Den kliniska relevansen av dessa DNA/kromosomfynd är okänd.

Data från konventionella cancerstudier visar ingen särskild risk för människa.

Reproduktionstoxicitet

Valproat inducerade teratogena effekter (missbildningar av flera organsystem) hos möss, råttor och kaniner.

Hos möss, råttor och kaniner inducerade exponering för valproat i livmodern en dosrelaterad minskning av fostrets vikt, intrauterin tillväxthämning och minskning av kroppslängden jämfört med djur som inte exponerades.

Beteendeförändringar har observerats i första generationen avkomma av möss och råttor efter exponering i livmodern. Vissa beteendeförändringar har också observerats i andra generationen och de var mindre uttalade i tredje generationen av möss efter en akut exponering i livmodern i teratogena valproat doser av den första generationen. De bakomliggande verkningsmekanismerna och kliniska relevansen av dessa fynd är okända.

Djurstudier visar att exponering för valproat i livmodern resulterar i morfologiska och funktionella förändringar av hörselsystemet hos råttor och mus.

HIV-replikation

Natriumvalproat har visats stimulera replikationen av HIV-virus i vissa *in vitro* studier. Den kliniska betydelsen av detta är inte klarlagd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Fast paraffin, glyceroldibehenat, vattenhaltig kolloidal kiseldioxid.

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med *varm* mat eller dryck.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Förvaras i skydd mot kyla.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Ergenyl Retard depotgranulat är tillgängligt i dospåsar av papper/aluminium/hartsjonomerkomplex:

Förpackningsstorlekar:

30, 50 och 100 dospåsar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi AB, Box 30052, 104 25 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

100 mg: 20985

250 mg: 20986

500 mg: 20987

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2005-09-16/2009-10-30

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-09-30