

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

Orfiril long 150 mg depotkapsel, hård
Orfiril long 300 mg depotkapsel, hård

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 depotkapsel innehåller 150 mg eller 300 mg natriumvalproat.

Hjälpämne med känd effekt:

Orfiril long 150 mg innehåller 20,7 mg natrium per kapsel.
Orfiril long 300 mg innehåller 41,4 mg natrium per kapsel.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Depotkapsel, hård

Orfiril long 150 mg: Kapsel med färglös, genomskinlig underdel och blå genomskinlig överdel, innehållande vita eller nästan vita minitablerter.

Orfiril long 300 mg: Kapsel med färglös, genomskinlig underdel och grön genomskinlig överdel, innehållande vita eller nästan vita minitablerter.

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 natriumvalproat vid akut mani.

4.2 Dosering och administreringssätt

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, såvida inte 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 Orfiril long inleds och övervakas av en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi eller bipolär sjukdom (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Dosering

Vid byte från Orfiril enterotabletter till Orfiril long rekommenderas bibehållen dygnsdos.

Epilepsi:

Till vuxna utan annan antiepileptisk medicinering:

Initialt 300 mg 1-2 gånger dagligen. Därefter ökas dygnsdosen med 300 mg var tredje dag till anfallsfrihet. Den sammantagna dagsdosen kan fördelas på 1 eller 2 singeldoser.

Till vuxna med annan antiepileptisk medicinering:

Samma initialdos som ovan, men patienten bör övervakas så att symtom på intoxication ej uppträder. Risk för biverkningar föreligger framför allt vid kombinationsbehandling med fenobarbital (fenemal) och fenytoin. Om trötthet, illamående, huvudvärk, nystagmus eller ataxi uppträder, bör i första hand fenobarbital- (fenemal-) respektive fenytoindosen, efter bestämning av plasmanivåer, reduceras. Därefter kan dosinställningen av natriumvalproat fortsätta.

Till barn utan annan antiepileptisk medicinering:

Initialt 20-40 mg/kg kroppsvikt och dag fördelat på 1-2 doser. Dosen kan ökas med 3 dagars intervall (75-150 mg/dygn) till anfallsfrihet. Till barn med annan antiepileptisk medicinering, speciellt fenobarbital (fenemal) och fenytoin, gäller som för vuxna att tecken på biverkningar nog observeras. Vid tecken på intoxication bör dosreduktion ske i enlighet med rekommendationerna för vuxna.

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 natriumvalproat 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 natriumvalproat 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:

Säkerhet och effekt för Orfiril long för barn under 18 år vid behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom har inte fastställts.

Hos 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).

Administreringsätt

Orfiril long depotkapslar bör sväljas som de är med rikligt med vätska (t ex 1 glas vatten). Kapslarna kan också dras isär och innehållet röras ned i mat eller dryck. Detta är särskilt att rekommendera för patienter med svårigheter att svälja (t ex spädbarn). Kapslarna får ej tuggas eller krossas då risk kan föreligga för försämrade retardeffekt.

Gastrointestinala besvär är ofta övergående och kan lindras om Orfiril long tas i samband med måltid.

Behandlingskontroll:

Behandlingen bör styras med ledning av det kliniska svaret. Plasmakoncentrationsbestämningar kan vara ett komplement. Blodprov för sådan bestämning skall tas på morgonen och först sedan jämviktskoncentration i plasma uppmätts. Den optimala plasmakoncentrationen varierar mellan olika individer och troligen även hos samma individ vid olika tidpunkter. Klinisk bedömning avgör alltså vilken plasmakoncentration som är optimal för den enskilde patienten (anfallstyp, anfallsfrekvens, medicinska, psykologiska, sociala följder av anfallen, biverkningar). Pga relativt kort halveringstid kan avsevärda variationer förekomma i dygnsplasmakurvan. Plasmakoncentrationen bör ibland bestämmas på andra tider än morgonen, särskilt om patienten uppger ökad biverknings- eller anfallsbenägenhet under viss tidpunkt på dygnet. Inställning av optimal plasmakoncentration sker lättast om preparatet används i monoterapi. I allmänhet har terapeutisk effekt uppnåtts vid plasmanivåer mellan 300 och 700 µmol/l (ca 43 - 100 µg/ml).

4.3 Kontraindikationer

Orfiril long är kontraindicerat i följande situationer:

- Överkänslighets mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Akut intermittent porfyri.
- Leverinsufficiens.
- Rubbningar i ureacykeln (se avsnitt 4.4).
- Patienter med okorrigerad systemisk primär karnitinbrist (se avsnitt 4.4 Patienter med ökad risk för karnitinbrist).

Behandling av epilepsi

- under graviditet såvida 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).

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).

4.4 Varningar och försiktighet

Lever- och pankreasskador

Undersökningar av leverfunktion ska 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. Fatal leverskada har främst observerats hos spädbarn och barn under 3 år med allvarliga anfallstillstånd, särskilt de med hjärnskada, utvecklingsstörning, kongenital metabolisk sjukdom inklusive mitokondriell sjukdom såsom karnitinbrist, rubbningar i ureacykeln,

POLG-mutationer (se avsnitt 4.3 och 4.4) eller degenerativ sjukdom. Risken för leverskada synes vara särskilt stor hos patienter med ärftliga rubbningar i fettsyrametabolismen eller ureacykeln och vid mitokondriesjukdom. Behandling med natriumvalproat bör sannolikt undvikas vid dessa tillstånd. Risken för leverskada ökar även vid kombinationsbehandling med enzyminducerande antiepileptika. Karnitinbrist vid behandling med natriumvalproat kan öka risken för leverskada och har särskilt observerats hos yngre barn, unga barn med utvecklingsstörning eller degenerativ sjukdom, och vid kombinationsbehandling med flera antiepileptika.

Särskild uppmärksamhet måste ägnas följande tecken på leverskada: en reduktion av den antiepileptiska effekten som kännetecknas av att de epileptiska anfällen återkommer eller ökar i frekvens, en känsla av fysisk svaghet, aptitförlust, illamående eller upprepade kräkningar, epigastrisk smärta av okänd genes, allmän eller lokal ödembildning, apati, medvetanderubbningar med förvirring, upprymdhet och motoriska störningar. I mycket sällsynta fall har också skador på bukspottkörteln med liknande kliniska kännetecken iakttagits. Barn och spädbarn ska observeras noggrant med avseende på dessa kliniska egenskaper. Om de ovan nämnda symptomen kvarstår eller är allvarliga, ska lämpliga laboratorieundersökningar utföras utöver en grundlig klinisk undersökning.

Koagulationsstatus

Försiktighet skall iakttagas vid koagulationsrubbningar, trombocytopeni och njurinsufficiens. Orfiril long kan potentiella effekten av läkemedel med inverkan på blodkoagulationen som warfarin och salicylater.

Innan behandlingen påbörjas samt före kirurgiska ingrepp och då patienten uppvisar hematoma eller blödningar, bör en hematologisk utredning göras. Denna bör omfatta: blödningstid, koagulationstid, faktor VIII samt trombocyter.

Lupus erythematosus

Även om immunologiska manifestationer endast i undantagsfall satts i samband med valproatbehandling, bör man noggrant väga fördelar mot risker, innan behandlingen påbörjas hos patienter med systemisk lupus erythematosus (SLE).

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.

Kontroll av blodbild, särskilt trombocyter, lever- och pankreasfunktion skall göras på vuxna vid behov och på barn i början av behandlingen. Detta gäller speciellt i tidigt skede av behandlingen. Kolhydrattillförsel bör undvikas vid uppkomst av bieffekter.

Trötthet uppkommer oftare vid samtidig medicinering med andra antiepileptika.

Natriumvalproat utsöndras i urinen i ketonform, vilket kan medföra fel vid test på ketonkroppar i urinen.

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

Förvärrade anfall

Som med andra antiepileptika kan vissa patienter uppleva förvärrade anfall med valproat.

Suicidtänkar och självmordsbeteende

Suicidtänkar 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 suicidtänkar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för natriumvalproat.

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 symptomatisk 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.

Samtidig användning av valproinsyra/natriumvalproat och karbapenemer rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Viktökning

Patienten måste informeras om en möjlig viktökning i början av behandlingen. Lämpliga åtgärder för viktkontroll måste vidtas.

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).

Orfiril long är kontraindicerat i följande situationer:

Behandling av epilepsi

- under graviditet såvida 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 riskbeträffelseblankett).

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 till fäder som behandlats med lamotrigin eller levetiracetam (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.

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).

Natriuminnehåll

Orfiril long 150 mg depotkapsel: Detta läkemedel innehåller 20,7 mg natrium per kapsel, motsvarande 1 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.

Orfiril long 300 mg depotkapsel: Detta läkemedel innehåller 41,4 mg natrium per kapsel, motsvarande 2 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Följande kombinationer med Orfiril long kan kräva dosanpassning:

acetylsalicylsyra, aciklovir, amitriptylin, antimikrobiella läkemedel tillhörande karbapenemgruppen, cimetidin, erytromycin, etosuximid, felbamat, fenytoin, fenobarbital, fluoxetin, karbamazepin, klomipramin, kolestyramin, lamotrigin, lorazepam, meflokin, nimodipin, nortriptylin, pivampicillin, pivmecillinam, salicylater, topiramat, valaciklovir, rifampicin, warfarin och zidovudin.

Nivåerna av valproinsyrametaboliter kan öka vid samtidig användning av fenytoin eller fenobarbital.

Patienter som behandlas med dessa två läkemedel bör därför övervakas noga för tecken och symptom på hyperammonemi.

Orfiril long kan förstärka den sedativa effekten av alkohol.

Orfiril long kan förstärka den sedativa effekten av antidepressiva medel, barbiturater, bensodiazepiner (t.ex. diazepam, lorazepam) och neuroleptika (t.ex. haloperidol).

Cimetidin

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

Nimodipin

Patienter som behandlas samtidigt med valproat och nimodipin har 50 % högre koncentration av nimodipin, jämfört med patienter som enbart behandlas med nimodipin. Dosen av nimodipin bör därför minskas om hypotoni uppträder.

Zidovudin

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

Acetylsalicylsyra

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

Haloperidol

Den sedativa effekten av haloperidol kan förstärkas av valproater.

Fenobarbital

Natriumvalproat 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

Natriumvalproat 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.

Etosuximid

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

Karbamazepin

När karbamazepin utsättes efter kombinationsbehandling med valproat kan plasmakoncentrationen av valproat stiga eftersom induktionen av dess metabolism upphör. Valproinsyra å sin sida hämmar enzymet epoxidhydrolas, som metaboliserar karbamazepins aktiva metabolit karbamazepinepoxid. Detta leder till ökade halter av epoxiden i plasma.

Lamotrigin

Vid insättning av valproat förlängs halveringstiden av lamotrigin med ca 30 % sannolikt pga hämmad konjugering med glukuronsyra. Detta innebär att lamotrigin skall ges i lägre dos till patienter som behandlas med valproat (se doseringsanvisningen).

Diazepam

Det har rapporterats att valproat tränger undan diazepam från plasmaproteinbindningställen, och hämmar dess metabolism.

Lorazepam

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

Olanzapin

Valproat kan sänka plasmakoncentrationen av olanzapin.

Rufinamid

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

Propofol

Valproat kan öka blodnivån av propofol. När propofol ges tillsammans med valproat bör en minskning av propofoldosen övervägas.

Fluoxetin

Tre fallrapporter talar för att fluoxetin skulle kunna hämma metabolismen av valproat med förhöjda plasmakoncentrationer som resultat.

Kolestyramin

Vid samtidig peroral administrering av kolestyramin och valproin minskar biotillgängligheten av valproinsyra med ca 20 %. Medlen bör ges med 3 timmars mellanrum

Erytromycin

En fallrapport talar för att behandlingen med erytromycin skulle kunna leda till kraftigt ökade plasmakoncentrationer av valproat, möjligen pga. hämmad metabolism.

Proteashämmare

Proteashämmare såsom lopinavir och ritonavir inducerar glucuronideringen av valproat och minskar därmed valproatnivåerna i plasma vid samtidig administrering.

Aciklovir och valaciklovir

Valaciklovir omvandlas efter peroral absorption till aciklovir. Hos ett barn behandlat med fenytoin och valproinsyra sjönk plasmakoncentrationen av båda medlen till subterapeutiska värden efter en sexdagarskur med aciklovir, möjligen pga. försämrad absorption.

Topiramat

Vid samtidig behandling med valproat och topiramat ökar clearance av båda medlen signifikant men måttligt (10-15 %) med lätt sänkta plasmakoncentrationer som följd. I vissa fall har samtidig

administrering av valproinsyra och topiramats satts i samband med hyperammonemi med eller utan encefalopati. Patienter som behandlas med denna kombination ska därför noggrant följas avseende tecken och symtom på hyperammonemisk encefalopati.

Acetazolamid

Hyperammonemi kan också inträffa under samtidig administrering av valproinsyra med acetazolamid, vilket leder till en ökad risk för encefalopati. Patienter som behandlas med dessa två aktiva substanser bör övervakas noga för tecken på hyperammonemisk encefalopati.

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.

Quetiapin

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

Klomipramin

Två fallrapporter antyder att valproatbehandling skulle kunna medföra att plasmakoncentrationen av klomipramin ökar.

Amitriptylin

Experimentella studier talar för att valproat kan hämma hydroxyleringen av amitriptylin med förhöjda plasmakoncentrationer som följd.

Nortriptylin

Två fallrapporter talar för att valproat kan hämma metabolismen av nortriptylin med förhöjda plasmakoncentrationer som följd.

Felbamat

Felbamat ökar dosberoende plasmakoncentrationen av fri valproinsyra linjärt med ca 18 %. Valproinsyra kan öka plasmakoncentrationen av felbamat med ca 50 %.

Meflokin

Meflokin ökar metabolismen av valproinsyra och har i sig själv konvulsiv effekt. Samtidig administrering kan leda till epileptiska anfall.

Antimikrobiella läkemedel tillhörande karbapenemgruppen

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).

Warfarin och salicylater

Orfiril long kan potentiella effekten av läkemedel med inverkan på blodkoagulationen som warfarin och salicylater.

Rifampicin

Rifampicin kan minska valproat nivåerna i blodet vilket resulterar i en minskad terapeutisk effekt. Dosjustering av valproat kan därför vara nödvändig när det ges tillsammans med rifampicin.

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 ökning 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).

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.

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.

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.

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).

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, ansiktsdysmorfi, 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, studier av barn i förskoleåldern, som exponerats för valproat i livmodern, visar 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.

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 såvida 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. Studien var inte tillräckligt omfattande för att

undersöka sambanden med specifika subtyper av neuropsykiatrisk funktionsnedsättning, och begränsningar i studien inkluderade potentiella störfaktorer (confounding) såsom indikation och skillnader i uppföljningstid mellan exponeringsgrupperna. Den genomsnittliga uppföljningstiden för barn i valproatgruppen varierade mellan 5,0 och 9,2 år jämfört med 4,8 och 6,6 år för barn i gruppen med lamotrigin/levetiracetam. I allmänhet finns det en möjlig ökad risk för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn vars pappor behandlats med valproat inom 3 månader före befruktningen. Orsakssambandet med valproat är dock inte bekräftat. I studien utvärderades inte heller risken för neuropsykiatrisk funktionsnedsättning hos barn till män som avbröt valproatbehandlingen mer än 3 månader före befruktningen (dvs. nya spermier som inte exponerats för valproat har hunnit bildas).

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 Orfiril long, 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 ökad.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna med natriumvalproat är mag-tarmkanalsstörningar, som förekommer hos ungefär 20 % av patienterna. Trombocytopeni ($<150\,000/\text{mm}^3$) är oftast övergående och uppträder hos 10-15 % av patienterna. Fall av allvarliga (även fatala) leverskador har observerats särskilt hos barn, som behandlats med höga doser eller i kombination med andra antiepileptika, men leverinsufficiens har också inträffat vid behandling med enbart natriumvalproat.

Biverkningarna har klassificerats i ordning efter förekomst enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>				Myelodysplastiskt syndrom		
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		Anemi, lindrig trombocytopeni, nedsatt trombocytdhesivitet	Pancytopeni, svår leukopeni	Benmärgsskada, svår trombocytopeni, aplasi av röda blodkroppar, eosinofili, agranulocytos, sänkt fibrinogenhalt, makrocytär anemi, makrocytos	Neutropeni	
<i>Immunsystemet</i>		Allergiska reaktioner (se även <i>Hud och subkutan vävnad</i>).				
<i>Endokrina systemet</i>			Syndrom med avvikande utsöndring av antidiuretiskt hormon, SIADH (Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH), hyperandrogenism (hirsutism, virilism, acne, håravfall med det typiska manliga utseendet och/eller ökade androgennivåer)	Hypotyreos		

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Metabolism och nutrition</i>		Onormalt ökad vikt (riskfaktor för polycystiskt ovariesyndrom, bör övervakas noggrant, se avsnitt 4.4), ökad aptit, anorexi, hyponatremi		Hyperammonemi* ³ , fetma		Karnitinbrist (se avsnitt 4.3 och 4.4) Onormalt sköldkörtelfunktionstest. Den kliniska relevansen är oklar.
<i>Psyksiska störningar</i>	Humör- och emotionella rubbningar	Konfusion, aggression, agitation, uppmärksamhetsstörning	Insomnings svårigheter	Psykos, onormalt beteende, psykomotorisk hyperaktivitet, inlärningssvårigheter		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Tremor	Extrapyramidala symtom (t.ex. parkinsonism), stupor, yrsel, sömnhet, dysartri, försämrat minne, huvudvärk, nystagmus	Ataxi, övergående koma (i en del fall kombinerat med ökad krampfrekvens), encefalopati* ¹ , parestesi	Demens associerad med hjärnatrofi, kognitiv störning, diplopi		Förvärrade krampfall
<i>Öron och balansorgan</i>		Hörselbortfall (reversibelt eller irreversibelt)				Tinnitus
<i>Blodkärl</i>		Blödningar	Vaskulit			
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>			Pleurautgjutning (eosinofil)			

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamående	Smärta, sugningar, kräkningar, diarré, tandköttssproblem (huvudsakligen gingival hyperplasi), stomatit	Hypersalivring, pankreatit	Obstipation		
<i>Lever och gallvägar</i> * ²		Leverskada, förändringar i levervärden såsom förhöjda transaminas- och/eller fosfatasvärden.	Svår leverpåverkan (ibland med letal levernekros) hos barn under 3 år vilka stått på kombinationsbehandling	Svår leverpåverkan hos barn över 3 år		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Övergående håravfall, förändringar i hårkvalitet, problem med naglar och nagelbädd	Angioödem, hudutslag, förändrad hårfärg	Stevens-Johnson syndrom, Lyells syndrom, erytema multiforme, Hudutslag med eosinofili och systemiska symtom, DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)		Hirsutism (tex som en följd av polycystiskt ovariesyndrom), hyperpigmentering

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Muskuloskeletal systemet och bindväv</i>			Det har kommit rapporter om sänkning av benmineraldensitet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter som står på långtidsbehandling med Orfiril long. Mekanismen, genom vilken Orfiril long påverkar benmetabolismen, har inte identifierats.	Systemisk Lupus Erytematosus (SLE), rabdomyolys (se avsnitt 4.4)		
<i>Njurar och urinvägar</i>		Urininkontinens	Ökad miktionsfrekvens, njursvikt	Enures, tubululär interstitiell nefrit, Fanconis syndrom		Försämring av njurfunktionen
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		Dysmenorré	Sekundär amenorré, oregelbunden menstruationer	Manlig infertilitet (se avsnitt 4.6), polycystiska ovarier		Onormal spermatogenesis (med reducerat antal spermier och/eller rörlighet)
<i>Medfödda och/eller genetiska störningar</i>						Medfödda missbildningar och utvecklingsstörning (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.6).
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering</i>			Trötthet, ödem	Hypotermi		

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Undersökningar		Minskad vikt, förlängd blödningstid		Minskning av koagulation sfaktorer (minst en), onormala koagulation stester (såsom förlängd protrombintid, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, förlängd trombintid och förhöjt INR-värde, se avsnitt 4.4 och 4.6), biotinbrist/ biotinidasbrist		förvärvad Pelger-Huet anomali* ⁴

*¹ I sällsynta fall har encefalopati med okänd patogenes iakttagits. Denna utvecklats kort efter användning av läkemedel innehållande valproinsyra och var reversibel när behandlingen upphörde. I ett fåtal sådana fall har ökade nivåer av ammoniak och, vid kombination med fenobarbital, en ökning av fenobarbitalhalterna observerats. I enstaka fall, i synnerhet i samband med höga doser eller i kombination med andra antiepileptika har kronisk encefalopati konstaterats. Denna har varit förknippad med neurologiska symptom och rubbningar i högre kortikala funktioner, vars etiologi inte heller har kunnat förklaras på ett fullgott sätt.

*² Se avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet.

*³ Isolerad och måttlig hyperammonemi utan ändringar i leverfunktionsprover kan förekomma, men bör inte leda till att behandlingen avbryts. Hyperammonemi med neurologiska symptom 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).

*⁴ Förvärvad Pelger-Huet anomali har rapporterats i fall med eller utan myelodysplastiskt syndrom.

Stegring i leverfunktionsvärden förekommer hos upp till 44 % av asymtomatiska patienter. Färre än 0,01 % av alla patienter utvecklar letal hepatotoxicitet. Patienter under 2 år som får kombinationsbehandling löper störst risk (1:600) att utveckla denna komplikation. 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 som behandlas med enbart natriumvalproat är 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.

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

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

Pediatriisk population

Säkerhetsprofilen för valproat i den pediatriiska populationen är jämförbar med den för vuxna, men vissa läkemedelsbiverkningar är allvarligare eller återfinns främst inom den pediatriiska populationen. Det finns en särskild risk för allvarlig leverskada hos spädbarn och yngre barn, särskilt yngre än tre år. Yngre barn löper också en särskild risk för pankreatit. Dessa risker avtar med ökande ålder (se avsnitt 4.4). Psykiska störningar såsom aggressivt beteende, agitation, uppmärksamhetsstörning, avvikande beteende, psykomotorisk hyperaktivitet samt inlärningsstörning iaktas huvudsakligen i den pediatriiska 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 (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Toxicitet: 15 g till 2-åring, 55 g till vuxna och 2,25 g/dygn under 5 dygn till vuxen (som behandlades med andra antiepileptika) gav letal intoxikation. 2,25 g till 2-åring gav måttlig till allvarlig medan 4,5 g gav mycket allvarlig intoxikation. 6 g till 4-åring gav efter ventrikeltömning måttlig intoxikation. 5-36 g till vuxna gav måttlig intoxikation. Risk för toxiska symtom vid serumnivå > (700) 900 µmol/l.

Symtom: Slöhet, mios, medvetslöshet, areflexi, andningsdepression. Eventuellt kramper. Hjärnödembeskrivning. Blodtrycksfall och ibland även annan kardiovaskulär påverkan. Hypernatremi, hypokalcemi, acidosis. Ammoniakstegring i blod. Eventuellt illamående, kräkningar. Leverpåverkan. Eventuellt rabdomyolys och njursvikt. Andnödssyndrom hos vuxna är beskrivet.

Hypernatremi kan uppstå vid överdosering på grund av natriumhalten i valproatformuleringen.

Behandling: Om befogat, ventrikeltömning. Kol i upprepade doser, laxantia. Försiktighet med kolhydrattillförsel. EKG-övervakning vid svår förgiftning. Respirator vid indikation. Vid blodtrycksfall vätska i.v. och vid behov inotropa farmaka. Undvik övervätskning (hjärnödembeskrivning). Naloxon kan provas (ofta krävs högre dos än för opiater). Vid kramper diazepam. Symtomatisk behandling. Vid svår förgiftning eventuellt hemodialys.

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.

Natriumvalproat (natriumdipropylacetat) är en fettsyra med antiepileptiska egenskaper. Verkningsmekanismen är okänd. I djurförsök hämmar natriumvalproat kompetitivt GABAtransferas, som deaminerar GABA. Hypotetiskt kan effekten av natriumvalproat tillskrivas ökad cerebral GABA-koncentration.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Vid peroral administration absorberas 90-100 % av given dos. Maximal plasmakoncentration nås inom 2-7 timmar. Halveringstiden är hos de flesta patienter 8-15 timmar, men kan i enstaka fall vara betydligt längre. Nedsatt njurfunktion förlänger halveringstiden.

Barn och ungdomar över 10 års ålder har en valproatclearance i likhet med vad som rapporterats för vuxna. Hos pediatrika patienter yngre än 10 år varierar systemisk clearance av valproat med åldern. Hos nyfödda och spädbarn upp till två månaders ålder är clearance av valproat lägre än hos vuxna och som lägst omedelbart efter förlossningen. Vid en genomgång av den vetenskapliga litteraturen uppvisade halveringstiden för valproat hos spädbarn yngre än två månader en avsevärd variabilitet inom intervallet 1 till 67 timmar. Hos barn i åldrarna 2 till 10 år är clearance av valproat 50 % högre än hos vuxna.

Jämviktskoncentrationen uppnås i regel efter 3-5 dagars behandling. Tillfredsställande effekt uppnås oftast inom koncentrationsområdet 300-700 µmol/l, men hänsyn måste tas till patientens totala kliniska situation. Sambanden mellan given dos och effekter respektive plasmakoncentration och effekter är ofullständigt utredda. Valproat tycks vara substrat för effluxprotein vid blod-hjärnbarriären, vilket ger lägre koncentrationer av substansen i hjärnan jämfört med dess fria koncentration i plasma. *In vitro*-data tyder på att valproat inte är substrat för P-gp (P-glykoprotein), MRP1 (multidrug resistance-associated protein 1), MRP2 eller MRP5.

Natriumvalproat är till cirka 90 % proteinbundet. Den höga proteinbindningsgraden kan medföra risk för kliniskt betydelsefulla interaktioner med andra antiepileptika, främst fenytoin. Natriumvalproat metaboliseras i hög grad och utsöndras med urinen som konjugerade metaboliter. Orfiril long har lägre C_{max} och mindre fluktuationer i plasmakoncentrationer över dygnet jämfört med enterotabletterna.

Placentapassage (se avsnitt 4.6)

Valproat passerar placentabarriären 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.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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 kromosomavvikelser 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.

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.

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. Testikelresultatets relevans för pediatrikpopulation 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).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Orfiril long 150 mg: Kalciumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid (metylerad), ammoniometakrylatkopolymer typ B, etylcellulosa, dibutylsebakat, oljesyra, gelatin, natriumlaurilsulfat, sorbinsyra, natriumhydroxid, indigokarmin (E132).

Orfiril long 300 mg: Kalciumstearat, kolloidal vattenfri kiseldioxid (metylerad), ammoniometakrylatkopolymer typ B, etylcellulosa, dibutylsebakat, oljesyra, gelatin, natriumlaurilsulfat, sorbinsyra, natriumhydroxid, indigokarmin (E132), kinolingult (E104).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.
Förvaras vid högst 25 °C. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Orfiril long 150 mg, Orfiril long 300 mg i plastburkar.
50 depotkapslar, 100 depotkapslar, 200 depotkapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orfiril long 150 mg: 13188
Orfiril long 300 mg: 13189

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för första godkännande: 19 september 1997
Datum för förnyat godkännande: 19 september 2007

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-12-20