

VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orfiril long 150 mg depotkapseli, kova
Orfiril long 300 mg depotkapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depotkapseli sisältää 150 mg tai 300 mg natriumvalproaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Orfiril long 150 mg: sisältää 20,7 mg natriumia per kapseli.
Orfiril long 300 mg: sisältää 41,4 mg natriumia per kapseli.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

3. LÄÄKEMUOTO

Depotkapseli, kova

Orfiril long 150 mg

Kapseli (luonnonvärinen runko-osa, vaaleansininen yläosa, molemmat läpinäkyviä), joka sisältää noin 50 kalvopäällysteistä rautaa (valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä)

Orfiril long 300 mg

Kapseli (luonnonvärinen runko-osa, standardivihreä yläosa, molemmat läpinäkyviä), joka sisältää noin 100 kalvopäällysteistä rautaa (valkoisia tai luonnonvalkoisia, pyöreitä)

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

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

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus on yksilöllinen kunkin potilaan hoitovasteen mukaan. Hoitoa seurataan myös plasman valproaattipitoisuusmäärittäyksillä. Suositellaan käytettäväksi pienintä annostusta, joka antaa optimaalisen kohtaussuojan. Yleensä terapeuttinen teho saavutetaan pitoisuudella 340–700 µmol/l (50–100 mg/l).

Siirryttäessä Orfiril-enterotableteista Orfiril long -hoitoon suositellaan vuorokausiannoksen pitämistä ennallaan.

Epilepsia

Aikuisilla hoito suositellaan aloitettavaksi annoksella 600 mg/vrk jaettuna 1–2 annokseen. Tämän jälkeen annosta nostetaan tarvittaessa 150–300 mg kerrallaan 3 päivän välein. Jos käytössä on muita epilepsialääkkeitä, potilaan mahdollisia toksisia oireita ja plasman lääkepitoisuuksia on seurattava (ks. kohta 4.5).

Aloitusannokseksi lapsille, jotka painavat yli 20 kg suositellaan 300–400 mg/vrk jaettuna 1–2 annokseen. Annostusta nostetaan tarvittaessa 3 päivän välein 75–150 mg/vrk. Lasten annos on keskimäärin 15–30 mg painokiloa kohti vuorokaudessa. Alle 2 kuukauden ikäisillä vauvoilla puoliintumisaika saattaa olla jopa 60 tuntia.

Manian hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä

Aikuiset

Hoitavan lääkärin on määriteltävä ja säädettävä vuorokausiannostus yksilöllisesti.

Suosittelu aloitusannos on 750 mg vuorokaudessa. Aloitusannos 20 mg natriumvalproaattia/kg on myös osoittautunut kliinisissä tutkimuksissa turvallisuusprofiililtaan hyväksyttäväksi. Depotvalmisteet voidaan antaa 1–2 kertaa vuorokaudessa.

Annos nostetaan niin pian kuin mahdollista alimpaan terapeuttiseen annokseen, jolla saavutetaan haluttu kliininen vaikutus. Vuorokausiannos sovitetaan potilaalle yksilöllisesti kliinisen vasteen mukaan alimpaan annokseen, jolla saavutetaan teho. Keskimääräinen vuorokausiannos vaihtelee yleensä välillä 1000–2000 mg natriumvalproaattia. Potilaita, jotka saavat päivittäin suurempia annoksia kuin 45 mg/kg on seurattava huolellisesti.

Manian jatkohoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä sovitetaan yksilöllisesti käyttäen pienintä tehoavaa annosta.

Pediatriiset potilaat

Orfiril long -valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniaivaiheen hoidossa ei ole varmistettu.

Tytöt ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

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

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

Valproaattihoidon määrättäessä on suositettava monoterapiaa ja pienintä tehokasta annosta sekä pitkävaikutteista lääkeainetta, jos mahdollista. Vuorokausiannos on jaettava vähintään kahteen antokertaan (ks. kohta 4.6).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annostuksen pienentäminen saattaa olla tarpeen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, tai annostuksen suurentaminen saattaa olla tarpeen hemodialyysihoidossa olevilla potilailla. Valproaatti poistuu dialyysissä (ks. kohta 4.9). Annostusta on muutettava potilaan kliinisen tilan seurannan perusteella (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Orfiril long -kapselit on nieltävä kokonaisuina pienen nestemäärän kera. Kapselit voidaan myös avata ja niiden sisältämät depotrakeet sekoittaa pehmeään ruoka-aineeseen. Tämä on erityisen suositeltavaa potilailla, joilla on nielemisvaikeuksia, ja pikkulapsilla.

Lääkettä ei saa pureskella, jotta pitkävaikutteisuus ei heikkene.

4.3 Vasta-aiheet

Orfiril long on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- joilla on aiemmin ollut tai parhaillaan on maksasairaus ja/tai on vaikea maksan tai haiman toimintahäiriö
- joiden suvussa on esiintynyt maksasairauksia
- joiden sisarus on kuollut maksan toimintahäiriön seurauksena natriumvalproaattihoidon aikana
- joilla on porfyria
- joilla on veren hyytymishäiriö tai trombosytopenia
- joilla on ureakierron häiriö (ks. kohta 4.4).
- joilla tiedetään olevan mitokondriaalista polymeraasi gamma (POLG) -entsyymiä koodaavan tuman geenin mutaatioiden aiheuttama mitokondriotauti (esimerkiksi Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä), ja alle kaksivuotiailla lapsilla, joilla epäillään olevan POLG-mutaatioon liittyvä sairaus (ks. kohta 4.4).

Epilepsian hoito

- raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito

- raskauden aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Raskaudenehkäisyohjelma

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

Orfiril long on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

Epilepsian hoito

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

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoito

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

Raskaudenehkäisyohjelman ehdot:

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että

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

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

Tytöt

- Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että tyttöjen vanhemmat/huoltajat ymmärtävät tarpeen ottaa yhteyttä erikoislääkəriin, kun valproaattia käyttävän tytön kuukautiset alkavat.
- Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että tyttöjen, joiden kuukautiset ovat alkaneet, vanhemmille/huoltajille tarjotaan kattavasti tietoa synnyttäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden riskeistä mukaan lukien näiden riskien suuruudesta kohdussa valproaatille altistuneille lapsille.
- Lääkettä määrävän erikoislääkärin on vuosittain arvioitava valproaattihoidon tarve uudelleen ja harkittava vaihtoehtoja hoitoa potilaille, joiden kuukautiset ovat alkaneet. Jos valproaatti on ainoa sopiva hoito, on keskusteltava tarpeesta käyttää tehokasta raskauden ehkäisyä ja kaikista muista raskaudenehkäisyohjelman ehdoista. Erikoislääkärin on yritettävä tehdä kaikki mahdollinen tyttöjen hoidon vaihtamiseksi vaihtoehtoiseen hoitoon ennen aikuiseksi tuloa.

Raskaustesti

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

Raskauden ehkäisy

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi ja joille on määrätty valproaattia, on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä ilman keskeytyksiä koko valproaattihoidon ajan. Näille potilaille on tarjottava kattavasti tietoa raskauden ehkäisystä ja heidät on ohjattava saamaan ehkäisyneuvontaa, jos he eivät käytä tehokasta ehkäisymenetelmää. Vähintään yhtä tehokasta ehkäisymenetelmää (mieluummin käyttäjästä riippumatonta muotoa, kuten kohdunsisäistä ehkäisintä tai implanttia) tai kahta toisiaan täydentävää ehkäisymenetelmää, estemenelmä mukaan lukien, on käytettävä. Ehkäisymenetelmää valittaessa on yksilöllinen tilanne arvioitava jokaisessa tapauksessa potilaan kanssa keskustelemalla, jotta taataan hänen sitoutumisensa ja hoitomyöntyvyys valittuihin

menetelmiin. Vaikka hänellä ei olisikaan kuukautisia, hänen on noudatettava kaikkia neuvoja tehokkaasta ehkäisystä.

Estrogeenia sisältävät valmisteet

Samanaikainen käyttö estrogeenia sisältävien valmisteiden kanssa, mukaan lukien estrogeenia sisältävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, voi mahdollisesti johtaa valproaatin tehon heikkenemiseen (ks. kohta 4.5). Lääkkeen määrääjien on seurattava kliinistä vastetta (kouristuskohtauksia tai mielialaa), kun estrogeenia sisältävien valmisteiden käyttö aloitetaan tai lopetetaan.

Valproaatti sen sijaan ei heikennä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa.

Erikoislääkärin tekemä vuosittainen hoidon arvio

Erikoislääkärin on arvioitava vähintään kerran vuodessa, onko valproaatti sopivin hoito potilaalle. Erikoislääkärin on keskusteltava vuosittaisesta riskien hyväksymislomakkeesta ja varmistettava, että potilas on ymmärtänyt sen sisällön hoidon alussa ja jokaisen vuosittaisen hoitoarvion aikana.

Raskauden suunnittelu

Jos lääkettä epilepsian hoitoon käyttävä nainen suunnittelee raskautta, epilepsian hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on arvioitava valproaattihoito uudelleen ja harkittava vaihtoehtoista hoitoa. Kaikki mahdollinen on tehtävä hoidon vaihtamiseksi sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään (ks. kohta 4.6). Jos vaihto ei ole mahdollista, naiselle on annettava lisäneuvontaa valproaattihoiton syntymättömään lapseen kohdistuvista riskeistä tukemaan hänen perhesuunnittelua koskevaa tietoon perustuvaa päätöstään. Jos lääkettä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon käyttävä nainen suunnittelee raskautta, on käännyttävä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon perehtyneen erikoislääkärin puoleen ja valproaattihoito on keskeytettävä ja tarvittaessa vaihdettava vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään.

Raskauden alkaessa

Jos valproaattia käyttävä nainen tulee raskaaksi, hänet on välittömästi ohjattava erikoislääkärin vastaanotolle, jotta valproaattihoito arvioidaan uudelleen ja harkitaan vaihtoehtoista hoitoa. Potilaat, jotka ovat altistuneet valproaatille raskaana ollessaan ja heidän kumppaninsa on ohjattava teratologiaan perehtyneen erikoislääkärin vastaanotolle raskausaltistuksen arviointia ja neuvontaa varten (ks. kohta 4.6).

Apteekkihenkilökunnan on varmistettava, että

- potilaskortti annetaan joka kerta, kun valproaattia luovutetaan apteekista ja että potilaat ymmärtävät potilaskortin sisällön
- potilaita neuvotaan, että valproaattihoitoa ei saa keskeyttää ja että on välittömästi otettava yhteyttä erikoislääkəriin, jos suunnittelee tai epäilee raskautta.

Koulutusmateriaali

Tukeakseen terveydenhuollon ammattilaisia ja potilaita välttämään raskauden aikaista valproaattialtistusta, myyntiluvanhaltija tarjoaa koulutusmateriaalia varoitusten vahvistamiseksi. Lisäksi annetaan ohjeita valproaatin käytöstä naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, ja lisätietoja raskaudenehkäisyohjelmasta. Potilasopas ja potilaskortti on annettava kaikille naisille, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka käyttävät valproaattia.

Vuosittaista riskien hyväksymislomaketta on käytettävä, kun hoito aloitetaan ja erikoislääkärin tekemän valproaattihoiton jokaisen vuosittaisen arvion aikana.

Natriumvalproaattia saa käyttää vain erityistä varovaisuutta noudattaen (suhteellinen vasta-aihe):

- imeväisillä ja muilla lapsilla, joita on tarpeen hoitaa samanaikaisesti useilla epilepsialääkkeillä
- potilailla, joilla on luuydinvaurio (vaatii huolellista seurantaa)

- lapsilla ja nuorilla, joilla on useita vajavuuksia ja vaikeahoitoinen epilepsia
- potilailla, joilla on perinnöllinen entsyymivajaus sairaus
- potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja hypoproteinemia (vapaan valproaatin plasmapitoisuuden suureneminen on huomioitava ja annosta pienennettävä vastaavasti)

Maksa- ja haimavaurio

Joissakin harvoissa tapauksissa lapsilla ja nuorilla on kuvattu vakavia, kuolemaan johtaneita maksa- ja haimavaurioita, erityisesti kun hoitoon on kuulunut muitakin epilepsialääkkeitä. Erityinen riski on imeväisillä ja muilla alle 3-vuotiailla lapsilla, joilla on vaikeita epileptisiä kohtauksia, ja erityisesti lapsilla, joilla on aivovaurio ja älyllinen kehitysvammaisuus ja/tai perinnöllinen aineenvaihduntasairaus. Tässä potilasryhmässä natriumvalproaattia voi käyttää vain erityistä varovaisuutta noudattaen ja monoterapiana. Kokemuksesta tiedetään, että maksasairauksien ilmaantuminen vähenee huomattavasti tämän iän ohittaneilla lapsilla (etenkin yli 10-vuotiailla). Useimmissa tapauksissa maksavaurio on todettu ensimmäisten kuuden hoitokuukauden aikana, erityisesti 2. ja 12. hoitoviikon välillä, ja sitä on esiintynyt enimmäkseen käytettäessä samanaikaisesti muitakin epilepsialääkkeitä.

Vakavaa tai kuolemaan johtanutta maksavauriota saattavat edeltää hyvin epämääräiset oireet, kuten kohtausten tihtyminen, fyysinen huonovointisuus, pahoinvointi, ruokahaluttomuus, keskiylävatsan kipu, oksentelu, uupumus, välinpitämättömyys, paikalliset tai yleistyneet turvotukset, keltaisuus ja letargia. Näiden oireiden ilmaantumista on seurattava tarkasti.

Natriumvalproaattilääkitys pitää keskeyttää heti, jos ilmaantuu selittämätöntä yleistilan laskua, vakavaan maksa- tai haimavaurioon viittaavia oireita tai verenvuototaipumusta. Seerumin aspartaattiaminotransferaasin (ASAT) ja alaniiniaminotransferaasin (ALAT) arvojen kolminkertaistumista, alkalisen fosfataasin ja bilirubiinin nousua, proteiiniarvojen muutoksia ja vähäistä (1,5–2-kertaista) maksan transaminaasiarvojen nousua samanaikaisesti akuutin kuumeisen infektion ja verenhytyymishäiriöiden yhteydessä pidetään hoidon keskeyttämisen kriteereinä.

Itsetuhoajatukset ja käyttäytyminen

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

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

Potilaat, joilla tiedetään tai epäillään olevan jokin mitokondriotauti

Valproaatin käyttö saattaa tuoda esiin tai pahentaa mitokondriotautien klinisiä löydöksiä. Näitä tauteja aiheuttavat mitokondriaalisen DNA:n sekä tuman POLG-geenin mutaatiot. Varsinkin valproaatin aiheuttamia akuutteja maksavaurioita ja maksaperäisiä kuolemantapauksia on raportoitu enemmän potilailla, joilla on mitokondriaalista POLG-entsyymiä koodaavan geenin mutaatioiden aiheuttamia perinnöllisiä neurometabolisia oireyhtymiä, esimerkiksi Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä.

POLG-entsyymin toimintahäiriöihin liittyviä tauteja on aiheutta epäillä, jos potilaan suvussa on POLG-geenivirheitä tai potilaalla itsellään näihin tauteihin viittaavia oireita. Löydöksiä ovat esimerkiksi selittämätön enkefalopatia, vaikeahoitoinen epilepsia (paikallisalkuinen, myoklonioita), status epilepticus, kehitysviiveet, psykomotorinen taantuminen, aksonaalinen sensorimotorinen neuropatia, myopatia, pikkuaivoataksia, silmälihashalvaus tai komplisoitunut migreeni, johon liittyy oksipitaalinen aura. POLG-geenin mutaatioiden tutkimus on tehtävä osana näiden tautien diagnostista arviota nykyisen kliinisen käytännön mukaisesti (ks. kohta 4.3).

Hyperammonemia

Natriumvalproaattihoito voi suurentaa plasman ammoniakkipitoisuutta (hyperammonemia). Plasman ammoniakki- ja valproaattipitoisuuksia on siksi seurattava, jos ilmenee apatiaa, uneliaisuutta, oksentelua, verenpaineen laskua tai kohtausten tihenemistä. Tarvittaessa on pienennettävä annosta.

Epäiltäessä ureakierron entsyymihäiriötä potilaan metabolia tulee tutkia ennen valproiinihappohoidon aloittamista.

Epileptisten kohtauksien paheneminen

Muiden epilepsialääkkeiden tavoin valproaatti voi aiheuttaa joillekin potilaille voimien parantumisen sijaan ohimenevää kouristusten yleistymistä ja vaikeutumista (mukaan lukien epileptinen sarjakohtaus) tai uudentyyppisten kouristusten ilmaantumista. Jos kouristukset pahentuvat, potilasta on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin välittömästi (ks. kohta 4.8).

Lupus erythematosus

Natriumvalproaatin käyttö aiheuttaa vain harvoin immuunireaktioita. Jos potilaalla kuitenkin ilmenee lupus erythematosuksen merkkejä, lääkettä voi antaa vasta, kun hoidon riskit ja hyödyt on punnittu tarkkaan.

Veren hyytymiseen vaikuttavat tekijät

Varsinkin suuria annoksia käytettäessä, voi ilmetä vuotoajan pitenemistä ja/tai trombositopeniaa. Siksi potilaille, joilla ilmenee odottamatonta limakalvojen verenvuotoa tai lisääntynyttä hematomataipumusta, on tehtävä lisätutkimuksia.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos tromboplastiiniaika on pidentynyt huomattavasti, ja laboratorioarvoissa on muitakin muutoksia, kuten fibrinogeenin ja hyytymistekijöiden (lähinnä VIII:n) vähentyminen ja bilirubiini- tai maksaentsyymiarvojen nousu. On suositeltavaa määrittää trombositit, tromboplastiiniaika, verenvuotoaika ja fibrinogeeni ennen kirurgisia toimenpiteitä tai hammastoinenpiteitä.

Protrombiiniaikaa on seurattava huolellisesti, jos K-vitamiinin antagonisteja käytetään samanaikaisesti.

Painon nousu ja munasarjojen monirakkulatauti

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

Karnitiinipalmityylitransferaasin tyyppi II puutos

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

Natriumvalproaatti ja HI-virus

Natriumvalproaatin on joissakin *in vitro* -tutkimuksissa todettu stimuloivan HI-viruksen replikaatiota. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Karbapeneemit

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

Diabetesta sairastavat

Natriumvalproaatti metaboloituu osittain **ketoaineiksi**, joten väärän positiivisen tuloksen mahdollisuus ketoainetestissä on otettava huomioon diabeetikoilla, joilla epäillään ketoasidoosia.

Hoidon lopettaminen

Natriumvalproaattilääkityksen lopettaminen tai vaihtaminen toiseen epilepsialääkkeeseen on tehtävä varovasti ja asteittain. Liian nopea muutos voi johtaa kohtausten äkilliseen lisääntymiseen.

Pediatriset potilaat

Natriumvalproaatti on imeväisillä vain poikkeustapauksissa ensisijainen lääkeaine. Sitä on käytettävä hyvin varovasti ja punniten hoidon hyöty ja riskit ja, jos mahdollista, ainoana lääkkeenä (ks. yllä Maksa- ja haimavaurio ja katso myös kohta 4.5).

Seuraava kliinisten ja laboratoriotutkimusten aikataulu koskee lapsipotilaita:

Ennen hoidon aloittamista, sitten kerran kuussa 6 kuukauden ajan, ja tämän jälkeen kahdesti 3 kuukauden välein. Lisäksi suositellaan, että vanhemmat tai huoltajat ovat säännöllisesti puhelinyhteydessä hoitavaan lääkäriin laboratoriotutkimusten välillä, jotta toksiset ja muut kliiniset oireet havaittaisiin mahdollisimman aikaisin.

Ennen hoidon aloittamista tehtävät laboratoriotutkimukset:

Täydellinen verenkuvat (trombosyytit mukaan lukien), hyttymisarvot (tromboplastinia aika = P-TT-SPA, fibrinogeeni) seerumin amylaasi, ASAT, ALAT, alkalinen fosfataasi, kokonaisbilirubiini, proteiini, veren glukoosi.

Hoidon aikana tehtävät laboratoriotutkimukset:

Ellei kliinisiä poikkeavuuksia ei todeta, täydellinen verenkuvat (trombosyytit mukaan lukien) ja maksan aminotransferaasit riittävät. Joka toisen tutkimuksen yhteydessä on kuitenkin määritettävä hyttymisarvot (ks. edellä).

12 kuukauden hoidon jälkeen, ellei poikkeavuuksia ei todeta: 2–3 tutkimusta (kliiniset ja laboratoriotutkimukset) vuodessa yleensä riittää.

Seuraava kliinisten ja laboratoriotutkimusten aikataulu koskee nuoria ja aikuisia:

Nuorilla ja aikuisilla on hyvin pieni vaikeiden tai jopa hengenvaarallisten komplikaatioiden riski. Siksi, kun perusteellinen kliininen tutkimus ja laboratoriotutkimukset on tehty *ennen hoidon aloittamista* (kuten lapsilla, ks. edellä) on suositeltavaa, että määritetään täydellinen verenkuvat (trombosyytit mukaan lukien) sekä tehdään maksan ja haiman toimintakokeet säännöllisin väliajoin, etenkin ensimmäisten kuuden kuukauden aikana.

Hoitavan lääkärin ei pidä kuitenkaan luottaa vain veriarvoihin, koska ne eivät välttämättä ole poikkeavia kaikissa tapauksissa. Anamneesi ja kliininen tutkimus ovat erittäin tärkeitä. On myös huomioitava, että maksaentsyymiarvot voivat nousta ohimenevästi joillakin potilailla etenkin hoidon alussa ilman, että maksan toiminnassa ilmeneisi mitään poikkeavaa.

Maksan seuranta on tarpeen mukaan aloitettava uudelleen, jos samanaikaisesti käytettäviin, maksaan vaikuttaviin lääkevalmisteisiin tehdään muutoksia (annoksen suurentaminen tai uusien lääkkeiden aloittaminen) (ks. myös kohta 4.5; salisylaatteihin, muihin epilepsialääkkeisiin ja kannabidioliiniin liittyvä maksavaurion riski).

Natriumsisältö

Orfiril long 300 mg depotkapselit: Tämä lääkevalmiste sisältää 41,4 mg natriumia per kapseli, mikä vastaa 2 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden vaikutukset natriumvalproaattiin

Jos natriumvalproaattia käytetään yhdistelmänä muiden epilepsialääkkeiden kanssa, on huomioitava niiden mahdolliset vaikutukset toistensa pitoisuuksiin plasmassa. Entsyymejä indusoivat epilepsialääkkeet, kuten **fenobarbitaali, primidoni, fenytoiini ja karbamatsapiini**, lisäävät valproiinihapon erittymistä ja heikentävät siten sen vaikutusta.

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

Felbamaatin on todettu estävän natriumvalproaatin metaboliaa ja suurentavan vapaan valproaatin pitoisuutta plasmassa lineaarisesti suhteessa annokseen noin 18 %.

Veren valproaattipitoisuuden on raportoitu pienenevän, kun sitä käytetään samanaikaisesti **karbapeneemien** kanssa. Valproaattipitoisuus laskee noin kahdessa päivässä 60–100 %. Pitoisuuden alenemisen nopeudesta ja suuruudesta johtuen karbapeneemien käyttö valproaattihoidossa olevilla potilailla on vaikea toteuttaa ja siksi sitä tulisi välttää (ks. kohta 4.4).

Rifampisiini saattaa pienentää veren valproaattipitoisuutta, jolloin hoitoteho häviää. Siksi valproaattiannosta saattaa olla syytä muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti rifampisiin kanssa.

Meflokiini lisää valproiinihapon hajoamista, ja sillä on mahdollisesti myös spasmogeenisiä vaikutuksia. Siksi samanaikainen käyttö voi aiheuttaa epileptisiä kohtauksia.

Proteasiinestäjät, kuten lopinaviiri ja ritonaviiri, pienentävät valproaatin pitoisuutta plasmassa samaan aikaan annettuna.

Natriumvalproaatin samanaikainen käyttö maksametaboliaa estävien lääkkeiden (esim. **simeidiinin, fluoksetiinin** ja **erytromysiinin**) kanssa saattaa suurentaa valproaattipitoisuutta seerumissa. Jos näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti, valproaattipitoisuutta suositellaan seuraamaan. Toisaalta on raportoitu myös tapauksia, joissa fluoksetiinin samanaikainen käyttö on pienentänyt seerumin valproaattipitoisuuksia.

Kolestyramiini voi pienentää valproaatin pitoisuutta plasmassa samaan aikaan annettuna.

Estrogeenia sisältävät valmisteet, mukaan lukien estrogeenia sisältävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Estrogeenit ovat valproaatin glukuronisaatioon osallistuvien UDP-glukuronyylitransferaasin (UGT) isoentsyymien induktoreita ja voivat lisätä valproaatin puhdistumaa. Tämä voi johtaa valproaatin pitoisuuden pienemiseen seerumissa ja mahdollisesti valproaatin tehon heikkenemiseen (ks. kohta 4.4). Seerumin valproaattipitoisuuksien seuranta on harkittava.

Valproaatilla sen sijaan ei ole entsyymejä indusoivaa vaikutusta eikä se näin ollen vähennä estrogeenin tai progestatiivisten yhdisteiden tehoa naisilla, jotka käyttävät hormonaalista ehkäisyä.

Samanaikaisesti annettu **metamitsoli** saattaa pienentää valproaatin pitoisuuksia seerumissa, jolloin valproaatin kliininen teho saattaa heikentyä. Lääkkeen määräämien on seurattava kliinistä vastetta (kouristuskohtauksia tai mielialaa) ja tarvittaessa harkittava seerumin valproaattipitoisuuksien seuranta.

Natriumvalproaatin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Valproaatin indusoima **fenobarbitaalipitoisuuden** suureneminen, joka ilmenee vaikeana sedaationa, on kliinisesti erityisen tärkeä. Jos tällaista esiintyy, fenobarbitaalin tai primidonin annosta on pienennettävä (primidoni metaboloituu osittain fenobarbitaaliksi).

Natriumvalproaattilla on todettu olevan kaksi vastakkaista vaikutusta plasman **fenytoiinipitoisuuteen**. Natriumvalproaatti vähentää fenytoiinin sitoutumista plasman albumiiniin, jolloin vapaan fenytoiinin määrä plasmassa lisääntyy. Vapaan fenytoiinin suhteellisen osuuden suuretessa eliminaatio kiihtyy, mikä voi aiheuttaa fenytoiinin kokonaispitoisuuden pienenemisen. Tällä ei yleensä ole kuitenkaan kliinistä merkitystä, koska vapaan fenytoiinin määrä pysyy riittävänä. Toisaalta natriumvalproaatti voi lisätä plasman fenytoiinipitoisuutta estämällä sen metaboloitumista maksassa. Tämä voi lisätä haittavaikutusten, erityisesti aivovaurion, riskiä (ks. kohta 4.8). Kliinistä seuranta ja vapaan fenytoiinin määrän arviointia lääkkeen pitoisuusmäärittysten yhteydessä suositellaan, varsinkin lääkitystä muutettaessa. Tämä ei yleensä vaadi fenytoiiniannoksen muuttamista.

Natriumvalproaatti estää epoksidihydrolaasia, joka on **karbamatsapiinin** pääasiallista aktiivista metaboliittia karbamatsapiiniepoksidia metaboloiva entsyymi. Tämän metaboliitin pitoisuus plasmassa voi suurentua toksiseksi huolimatta siitä, että karbamatsapiinipitoisuus on terapeutisella tasolla. Kliinistä seuranta ja plasman lääkeainepitoisuuksien määrittämistä suositellaan, jos karbamatsapiini tai natriumvalproaatti joko lisätään yhdistelmähoitoon tai poistetaan siitä. Natriumvalproaatti suurentaa **lamotrigiini**pitoisuuksia plasmassa vähentämällä sen maksametabolialaa. Tämä yhteisvaikutus on kliinisesti merkittävä ja se on otettava huomioon pienentämällä lamotrigiiniannosta. Tapausselostukset osoittavat, että natriumvalproaatin ja lamotrigiinin samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa vakavia ihoreaktioita.

Natriumvalproaatti suurentaa **etosuksimidin** pitoisuutta plasmassa, mihin liittyy haittavaikutusten riski. Plasman etosuksimidipitoisuuksien seuranta suositellaan yhdistelmähoidon aikana.

Valproiinihappo voi nostaa **rufinamidin** pitoisuutta plasmassa. Tämä nousu riippuu valproiinihapon pitoisuudesta. Erityisesti lasten hoidossa on oltava varovainen, sillä tämä vaikutus on suurempi lapsipopulaatiossa.

Natriumvalproaatti saattaa vähentää **felbamaatin** puhdistumaa ja suurentaa pitoisuutta plasmassa noin 50 %.

Natriumvalproaatti saattaa vaikuttaa myös muiden lääkkeiden (esim. **kodeiinin**) metaboliaan ja proteiineihin sitoutumiseen.

Valproaatti syrjäytti terveillä tutkittavilla **diatsepaamin** plasman albumiinisidoksesta ja esti sen metaboliaa. Sitoutumattoman diatsepaamin pitoisuus saattaa yhdistelmähoidossa suurentua ja puhdistuma plasmasta vähentyä (25 %) sekä vapaan diatsepaamin jakautumistilavuus pienentyä (20 %). Puoliintumisaika ei kuitenkaan muutu.

Samanaikainen valproaatti- ja **loratsepaami**hoito pienensi terveillä henkilöillä loratsepaamin puhdistumaa plasmasta enimmillään 40 %.

Valproiinihappo saattaa suurentaa **tsidovudiini**pitoisuutta plasmassa, mikä johtaa suurempaan tsidovudiinin toksisuusriskiin.

Nimodipiinipitoisuus saattaa samanaikaisen käytön yhteydessä suurentua huomattavasti, koska natriumvalproaatti estää nimodipiinin metaboloitumista.

Natriumvalproaatti saattaa voimistaa muiden psykotrooppisten lääkkeiden, kuten **psykoosilääkkeiden, monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien, masennuslääkkeiden ja bentsodiatsepiinien** vaikutusta, joten kliininen seuranta on suositeltavaa ja annostusta pitää tarvittaessa muuttaa.

Valproiinihappo voi pienentää **olantsapiinin** pitoisuutta plasmassa.

Valproiinihappo voi nostaa **propofolin** pitoisuutta veressä. Propofoliannoksen pienentämistä on harkittava, jos sitä käytetään yhdessä valproaatin kanssa.

Muut yhteisvaikutukset

Maksavaurion riski

Salisylaattien samanaikaista käyttöä on vältettävä alle 3-vuotiailla lapsilla maksatoksisuuden riskin vuoksi. Valproaatin ja muun epilepsialääkityksen samanaikainen käyttö suurentaa maksavaurion riskiä, erityisesti pikkulapsilla (ks. kohta 4.4). Samanaikainen käyttö kannabidiolin kanssa lisää suurentuneiden transaminaasientsyymipitoisuuksien ilmaantuvuutta. Kliinisissä tutkimuksissa, joissa kaiken ikäiset potilaat saivat samanaikaisesti kannabidiolia annoksella 10–25 mg/kg ja valproaattia, 19 %:lla potilaista ilmoitettiin ALAT-pitoisuuden suurentuneen yli 3-kertaiseksi viitealueen ylärajaan nähden. Maksan tilaa on seurattava asianmukaisesti, kun valproaattia käytetään samanaikaisesti muiden mahdollisesti maksatoksisten epilepsialääkkeiden kanssa, mukaan lukien kannabidioli. Annosten pienentämistä tai lääkkeen käytön keskeyttämistä on harkittava, jos havaitaan maksa-arvojen merkittäviä poikkeavuuksia (ks. kohta 4.4).

Entsyymejä indusoivien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö voi lisätä maksatoksisuuden ja hyperammonemian riskiä.

Samanaikainen käyttö muiden potentiaalisesti **maksatoksisten lääkkeiden** ja **alkoholin** kanssa voi lisätä natriumvalproaatin maksatoksisuutta.

Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla ei ole todettu ehkäisytablettien sisältämien hormonien pitoisuuksien pienentyneen plasmassa, koska natriumvalproaatilla ei ole entsyymejä indusoivia vaikutuksia.

Valproiinihappoa sisältävien lääkkeiden ja **klonatsepaamin** yhdistelmäkäyttö on johtanut poissaolo-kohtauksina (absence) ilmenevään status epilepticukseen potilailla, joilla oli aiemmin esiintynyt poissaolo-kohtauksia.

Valproaatin ja **topiramaatin** tai **asetatsolamidin** samanaikaiseen käyttöön on liittynyt enkefalopatiaa ja/tai hyperammonemiaa. Näillä kahdella lääkkeellä hoidettavia potilaita on seurattava huolellisesti hyperammonemisen enkefalopatian oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

Natriumvalproaatin ja **antikoagulanttien** (esim. varfariinin) tai **asetyyilisisylihapon** samanaikainen käyttö voi lisätä verenvuototaipumusta. Asetyyilisisylihappo vähentää myös valproiinihapon sitoutumista plasman proteiineihin. Siksi suositellaan säännöllistä veren hyytymisarvojen seurantaa. Natriumvalproaattia ja asetyyilisisylihappoa ei saa antaa yhtä aikaa potilaille – etenkin vauvoille tai pikkulapsille – joilla on kuumetta ja kipua.

Natriumvalproaatin ja **ketiapiinin** samanaikainen annostelu voi suurentaa neutropenian/leukopenian riskiä.

Katatonian kaltainen tila on kehittynyt potilaalle, jolla oli skitsoaffektiivinen häiriö ja joka sai valproaatin, **sertraliinin** (masennuslääke) ja **risperidonin** (neurolepti) yhdistelmähoitoa.

Jos samanaikaisesti käytetään **litiumia**, molempien lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa on seurattava säännöllisesti.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

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

Raskaus

Teratogeenisuus ja vaikutukset kehitykseen

Sekä eri eläinlajeilla että ihmisellä on osoitettu, että valproaatti läpäisee veri-istukkaesteen (ks. kohta 5.2).

Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin liittyvä riski

Antiepileptistä lääkitystä saaneiden äitien jälkeläisillä on osoitettu maailmanlaajuisesti olevan kaksinkolminkertaisesti enemmän epämuodostumia kuin mitä on raportoitu väestössä yleensä (noin 3 %). Yleisimmin raportoituja epämuodostumia ovat suuhalkiot, kardiovaskulaariset epämuodostumat ja neuraaliputken sulkeutumishäiriöt.

Sikiöaikainen altistuminen epilepsialääkitykselle saattaa liittyä kehityksen viivästymiseen, jota on raportoitu epilepsiaa sairastavien äitien lapsilta. Raskaudenaikaisen epilepsialääkityksen ohella muita kehityksen viivästymiseen vaikuttavia tekijöitä ovat perimä, äidin epilepsia, ympäristöolosuhteet ja sosiaalinen tausta.

Hoitamaton epilepsia ja äkillisesti lopetettu antiepileptinen hoito voivat aiheuttaa vakavia kohtauksia, mikä on myös riski sekä äidille että sikiölle.

Valproaatille raskauden aikana altistumiseen liittyvä riski

Valproaatin käyttö sekä monoterapiana että yhdistelmähoitona, myös muiden epilepsialääkkeiden kanssa, liitetään usein poikkeaviin raskauden lopputuloksiin. Saatavilla olevat tiedot osoittavat, että valproaatin käyttöön sekä monoterapiana että osana yhdistelmähoitoa liittyy suurten synnynnäisten epämuodostumien ja hermostollisten kehityshäiriöiden suurentunut riski verrattuna valproaatille altistumattomaan väestöön.

Sekä eri eläinlajeilla että ihmisillä on osoitettu, että valproaatti läpäisee istukan (ks. kohta 5.2). Eläimillä teratogeenisia vaikutuksia on osoitettu hiirillä, rotilla ja kaneilla (ks. kohta 5.3).

Synnynnäiset epämuodostumat

Meta-analyysi (johon sisältyi rekistereitä ja kohorttitutkimuksia) osoitti, että noin 11 %:lla epilepsiaa sairastavien naisten raskauden aikana valproaattimonoterapialle altistuneista lapsista oli suuria synnynnäisiä epämuodostumia). Suurten epämuodostumien riski on siis suurempi kuin taustaväestössä (riski taustaväestössä noin 2–3 %). Valproaattia sisältäville epilepsialääkkeiden yhdistelmille kohdussa altistuneilla lapsilla suurten synnynnäisten epämuodostumien riski on suurempi kuin valproaattia sisältämättömille epilepsialääkkeiden yhdistelmille altistuneilla. Valproaattimonoterapian yhteydessä riski riippuu annoksesta, ja saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että riski riippuu annoksesta myös silloin, kun valproaattia käytetään osana yhdistelmähoitoa. Raja-arvoa, jota pienemmällä annoksilla riskiä ei olisi, ei ole kuitenkaan pystytty määrittämään. Saatavilla olevat tiedot osoittavat pienten ja suurten epämuodostumien esiintyvyyden kasvun. Tavallisimpia epämuodostumia ovat hermostoputken kehityshäiriö, kasvojen epämuodostumat, huuli- ja suulakihalkio, ahdaskalloisuus, sydämen, munuaisten ja virtsa- ja sukupuolielinten puutteet, raajojen puutteet (sisältäen varttinaluun puutteet molemmiin puoliin) sekä useat epämuodostumat eri puolilla kehoa.

Valproaatille altistuminen kohdussa saattaa myös johtaa kuulon heikentymiseen tai kuurouteen korvien ja/tai nenän epämuodostumien (sekundäärinen vaikutus) ja/tai kuuloon kohdistuvan suoran

toksisuuden vuoksi. Sekä toispuolisesta että molemminpuolisesta kuuroudesta tai kuulon heikentymisestä on raportoitu näissä tapauksissa. Kaikkien tapausten lopputuloksista ei ole raportoitu. Tapauksista, joissa lopputulos raportoitiin, suurin osa oli palautumattomia. Valproaatille altistuminen kohdussa voi aiheuttaa silmien epämuodostumia (muun muassa kolobooma, mikroftalmia), joiden yhteydessä on ilmoitettu myös muita synnynnäisiä epämuodostumia. Nämä silmien epämuodostumat saattavat heikentää näkökykyä.

Hermostolliset kehityshäiriöt

Tiedot osoittavat, että kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla voi olla haittavaikutuksia, jotka kohdistuvat älylliseen ja fyysiseen kehitykseen. Hermostollisten kehityshäiriöiden (myös autismin) riski näyttää riippuvan annoksesta, kun valproaattia käytetään monoterapiana, mutta raja-arvoa, jota pienemmillä annoksilla riskiä ei olisi, ei ole pystytty määrittämään saatavilla olevista tiedoista. Kun valproaattia annetaan yhdistelmähoitona muiden epilepsialääkkeiden kanssa raskauden aikana, jälkeläisillä ilmenevien hermostollisten kehityshäiriöiden riski on merkittävästi suurempi kuin taustaväestöön kuuluvilla lapsilla tai hoitamattomilla epilepsiaa sairastavilla äideille syntyneillä lapsilla. On epävarmaa, mikä raskauden jakso on riskialtis näille vaikutuksille, ja riskin mahdollisuutta koko raskauden aikana ei voida poissulkea.

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

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

Pitkäaikaistuloksia on vain vähän.

Saatavilla olevat populaatiopohjaiseen tutkimukseen perustuvat tiedot osoittavat, että kohdussa valproaatille altistuneet lapset ovat suuremmassa riskissä saada autismitietä (noin kolminkertainen riski) ja sairastua lapsuusajan autismiin (noin viisinkertainen riski) tutkimukseen osallistuneeseen altistumattomaan populaatioon verrattuna.

Saatavilla olevat toiseen populaatiopohjaiseen tutkimukseen perustuvat tiedot osoittavat, että kohdussa valproaatille altistuneilla lapsilla on suurentunut (noin 1,5-kertainen) tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) kehittymisen riski tutkimukseen osallistuneeseen altistumattomaan populaatioon verrattuna.

Jos nainen suunnittelee raskautta

Jos lääkettä epilepsian hoitoon käyttävä nainen suunnittelee raskautta, epilepsian hoitoon perehtyneen erikoislääkärin on arvioitava valproaattihoidon uudelleen ja harkittava vaihtoehtoisia hoitoa. Kaikki mahdollinen on tehtävä hoidon vaihtamiseksi sopivaan vaihtoehtoiseen hoitoon ennen hedelmöitystä ja ennen kuin raskauden ehkäisy keskeytetään (ks. kohta 4.4). Jos vaihto ei ole mahdollista, naiselle on annettava lisäneuvontaa valproaattihoidon syntymättömään lapseen kohdistuvista riskeistä tukemaan hänen perhesuunnittelua koskevaa tietoon perustuvaa päätöstään.

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

Raskaana olevat naiset

Valproaatin käyttö on vasta-aiheista kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon raskauden aikana.

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

Jos valproaattihoidon käyttävä nainen tulee raskaaksi, hänet on välittömästi ohjattava erikoislääkärin vastaanotolle vaihtoehtoisen hoidon harkitsemiseksi. Raskauden aikana äidin toonis-klooniset

epileptiset kohtaukset ja epileptiset sarjakohtaukset (status epilepticus), joihin liittyy hapenpuute, voivat sisältää erityisen kuolemanriskin äidille ja syntymättömälle lapselle.

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

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

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

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Estrogeenia sisältävät valmisteet

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

Riskit vastasyntyneelle

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

Imetys

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

On päätettävä keskeytetäänkö rintaruokinta vai keskeytetäänkö/pidättyädytäänkö Orfiril long -hoidosta ottaen huomioon rintaruokinnan hyödyt lapselle ja hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Valproaattia käyttäneillä naisilla on raportoitu amennorreaa, monirakkulaisia munasarjoja ja suurentunutta testosteronitasoa (ks. kohta 4.8). Valproaatin anto voi heikentää myös miesten hedelmällisyyttä (ks. kohta 4.8). Joissakin tapauksissa vaikutukset hedelmällisyyteen korjautuvat, kun hoidon lopettamisesta on kulunut vähintään 3 kuukautta. Pieni määrä tapausraportteja viittaa siihen,

että annoksen merkittävä pienentäminen saattaa parantaa hedelmällisyyttä. Eräissä muissa tapauksissa miesten hedelmättömyyden korjautuvuudesta ei kuitenkaan ollut tietoa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Reaktioaika saattaa heikentyä natriumvalproaatin käytön aikana. Tämä on huomioitava erityistä tarkkaavaisuutta edellyttävissä toiminna, kuten autoa ajettaessa ja koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Gastrointestinaaliset häiriöt ovat yleisimmät natriumvalproaatin haittavaikutukset, ja niitä ilmenee noin 20 %:lla potilaista. Yleensä ne ovat luonteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ohimeneviä ja harvoin vaativat hoidon keskeyttämistä. Niitä voidaan estää ottamalla lääke ruoan kanssa.

Erityisesti lapsilla, jotka ovat saaneet suuria annoksia tai yhdistelmähoitoa muiden epilepsialääkkeiden kanssa on ilmennyt vakavia (ja jopa kuolemaan johtaneita) maksavaurioita.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden perusteella seuraavasti:

Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

Yleinen ($\geq 1/100, < 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000, < 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)				Myelodysplastinen oireyhtymä		
Veri ja imukudos		Trombosytopenia (ks. kohta 4.4), leukopenia, anemia, verenvuoto	Pansytopenia	Luuytimen häiriöt, punasoluaplasia, agranulosytoosi, makrosyyttien anemia, makrosytoosi	Fibrinogeenin ja hyyytymistekijä VIII:n pitoisuuden pieneneminen, trombosyyttien aggregaation heikentyminen, verenvuotoajan piteneminen, lymfosytopenia, neutropenia, eosinofilia	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä			Angioedeema	Lupus erythematosus, lääkeainehottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS-oireyhtymä)		Allergiset reaktiot (ks. myös <i>Iho ja ihonalainen kudos</i>)
Umpieritys			Hyperandrogenismi (hirsutismi, virilismi, akne, miestyypin kaljuus, androgeenien liikatuotanto)	Kilpirauhasen vajaatoiminta		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperammoneemia*1	Painon nousu (polykystisten munasarjaoireyhtymän riskitekijä, vaatii huolellista seuranta, ks., kohta 4.4) tai painon lasku, ruokahalun lisääntyminen tai väheneminen, hyperinsulinemia, hyponatremia, HDL-kolesteroli-pitoisuuden pieneneminen	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	Matalat insuliinin kaltaisen kasvutekijää sitovan proteiini I:n pitoisuudet, lihavuus		

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunte mato n
Psyykkiset häiriöt		Aggressiivisuus* ² , agitaatio* ² , keskittymisvaikeudet* ² , hallusinaatiot, sekavuus, ruokahaluttomuus	Ärtyvyys	Epänormaali käyttäytyminen* ² , psykomotorinen ylivilkkaus* ² , oppimisvaikeudet* ² , nukahtamisvaikeudet	Psykoosi, ahdistuneisuus, masennus	
Hermosto	Vapina	Päänsärky, raukeus, uneliaisuus, parestesiat, muistin heikkeneminen, nystagmus, huimaus, stupor* ³ , kouristukset* ³ , ekstrapyramidaaliset häiriöt	Kohtausoireiden paheneminen, hyperaktiivisuus, spastisuus, ohimenevä kooma, johon voi liittyä kohtausten lisääntymistä, ataksia, letargia* ³ , enkefalopatia* ⁴ , palautuva parkinsonismi	Kognitiivinen häiriö, aivojen atrofiaan liittyvä dementia (hoidon lopetuksen jälkeen korjaantuva), diplopia, dysartria, koordinaatiohäiriöt		Sedaatio
Kuulo ja tasapainolin				Kuulon menetys (korjaantuva tai pysyvä)	Tinnitus	
Verisuonisto			Vaskuliitti			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			(Eosinofiilinen) pleuraeffuusi o			
Ruoansulatuselimistö	Kipu* ⁵ , pahoinvointi* ⁵ , oksentelu	Ripuli* ⁵ , ientien häiriöt (lähinnä ienhyperplasia), stomatiitti	Pankreatiitti (joskus kuolemaan johtava, ks. kohta 4.4)	Runsas syljeneritys		

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunte maton
Maksa ja sappi		Maksan toimintakokkeiden tulosten muutokset	Vaikea maksavaurio* ⁶ , maksan vajaatoiminta mukaan lukien (ks. kohta 4.4)			
Iho ja ihonalainen kudokos		Yliherkkyys, väliaikainen hiustenlähtö ja hiusten haalistuminen ja kihartuminen, kynnen ja kynsipedin häiriöt	Eksanteema	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme		Hirsutismi (esim. munasarjojen monirakkulataudin seurauksena)
Luusto, lihakset ja sidekudos			Luun mineraalitiheyden lasku* ⁷ , osteopenia* ⁷ , osteoporoosi* ⁷ ja luunmurtumat* ⁷	Rabdomyolyyysi (ks. kohta 4.4)		
Munuaiset ja virtsatiet		Virtsanpidätyskyvyttömyys	Munuaisten vajaatoiminta	Fanconin oireyhtymä (johon liittyy metabolista asidoosia, fosfaturiaa, aminohappouriaa, glukosuriaa; hoidon lopetuksen jälkeen korjaantuvia), enureesi, tubolointerstitiaalinen nefriitti		Munuaisten toiminnan heikkeneminen
Sukupuolielimet ja rinnat		Kuukautisten poisjääminen	Dysmenorrea	Munasarjojen monirakkulauti, miehen hedelmättömyys (ks. kohta 4.6)		Siittiöiden muodostumisen häiriöt (vähentynyt siittiömäärä ja/tai siittiöiden liikkuvuus)

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunte mato n
Synnynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt	Synnynnäiset epämuodostumat ja kehityshäiriöt (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).					
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Hypotermia	Edeema		
Tutkimukset				Hyytymistekijöiden väheneminen, poikkeavat tulokset hyytymiskokeissa (esim. protrombiiniajan piteneminen, aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan piteneminen, trombiiniajan piteneminen, INR-arvon suureneminen, ks. kohdat 4.4 ja 4.6), biotiinin tai biotinidaasin puutos	Kilpirauhasen toimintakokeiden poikkeavien löydösten (kliinistä merkitystä ei ole selvitetty)	

*1 Yksittäistapauksia ja keskivaikeaa hyperammonemiaa ilman muutoksia maksan toiminnassa saattaa esiintyä usein, mutta se on yleensä ohimenevää eikä yleensä vaadi hoidon keskeyttämistä. Kliinisinä oireina saattaa kuitenkin esiintyä oksentelua, ataksiaa ja tajunnantason alenemista. Jos tällaisia oireita esiintyy, Orfiril long -hoito on lopetettava.

*2 Näitä haittavaikutuksia on todettu pääasiassa lapsilla.

*3 Stupor- ja letargiatapauksiin on toisinaan liittynyt kouristuskohtausten lisääntymistä, mikä on poistunut annostuksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen myötä. Nämä tapaukset ovat ilmaantuneet enimmäkseen yhdistelmähoitossa (erityisesti fenobarbitaalin tai topiramaatin kanssa) tai äkillisen annoksen nostamisen jälkeen.

*4 Joissakin harvoissa tapauksissa tuntemattomasta syystä on pian valproiinihappoa sisältävän lääkevalmisteen käytön jälkeen aiheutunut enkefalopatiaa, joka on korjaantunut lääkkeen käytön keskeyttämisen jälkeen. Muutamissa näistä tapauksista on todettu ammoniakkipitoisuuksien

suurenneen, ja kun lääkettä on annettu samanaikaisesti fenobarbitaalin kanssa, fenobarbitaalin pitoisuuksien on todettu suureneen. Erillisraporttien mukaan on ilmennyt kroonista enkefalopatiaa, kun lääkettä on annettu suurin annoksin tai samanaikaisesti muiden epilepsialääkkeiden kanssa. Tätä on ilmennyt neurologisten oireiden ja ylimpien aivokuoren toimintojen häiriöiden yhteydessä, joiden syytä ei myöskään ole riittävästi selvitetty.

*5 Pahoinvointia, ylävatsakipua ja ripulia ilmaantuu joillekin potilaille usein hoidon alussa. Nämä oireet häviävät yleensä muutaman päivän kuluttua eivätkä vaadi hoidon keskeyttämistä.

*6 Erityistä huomiota on kiinnitettävä seuraaviin maksavaurion merkkeihin: antiepileptisen vaikutuksen heikkeneminen, jolle on ominaista epileptisten kohtauksien uusiutuminen tai lisääntyminen, heikkouden tunne, ruokahaluttomuus, pahoinvointi tai toistuva oksentelu, keskiylävatsan selittämätön kipu, yleistynyt tai paikallinen turvotus, haluttomuus, tajunnan häiriöt ja sekavuus, agitaatio ja liikehäiriöt. Joissakin hyvin harvoissa tapauksissa on myös todettu haimavaurioita, joiden kliininen kuva on ollut samanlainen. Imeväisiä ja vanhempia lapsia on huolellisesti seurattava näiden kliinisten merkkien varalta. Jos edellä mainitut oireet eivät korjaannu tai ne ovat vaikeita, on tehtävä tarvittavat laboratoriotutkimukset sekä huolellinen kliininen tutkimus (ks. kohta 4.4).

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

Pediatriset potilaat

Valproaatin turvallisuusprofiili pediatriassa potilailla on vastaavanlainen kuin aikuisilla, mutta jotkin haittavaikutukset ovat vaikea-asteisempia tai niitä havaitaan pääasiassa pediatriassa potilailla. Valproaatin käyttöön liittyy vakava maksavaurion riski erityisesti imeväisikäisillä ja pikkulapsilla, etenkin alle 3-vuotiailla. Erityisesti pikkulapsilla on myös pankreatiitin riski. Nämä riskit pienenevät iän myötä (ks. kohta 4.4). Psykkisiä häiriöitä, kuten aggressiivisuutta, agitaatiota, keskittymisvaikeuksia, epänormaalia käyttäytymistä, psykomotorista ylivilkkautta ja oppimisvaikeuksia, esiintyy pääasiassa pediatriassa potilailla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Myrkytystä arvioitaessa on otettava huomioon usean lääkevalmisteen aiheuttaman myrkytyksen mahdollisuus esimerkiksi itsemurhayrityksissä.

Viitealueella (340–700 µmol/l) valproiinihapon toksisuus on suhteellisen pieni. Kirjallisuudessa on harvoja yksittäismainintoja kuolemantapauksista akuutin ja kroonisen yliannostuksen yhteydessä.

Yliannostuksen oireet

Tyypillisiä myrkytysoireita ovat sekavuus, sedaatio ja jopa kooma, myastenia ja hypo- tai arefleksia.

Myös hypotoniaa, mioosia, kardiovaskulaarisia ja hengitysjärjestelmän häiriöitä, aivoturvotusta, metabolista asidoosia, hypokalsemiaa ja hypernatremiaa on todettu yksittäistapauksissa. Aikuisilla ja lapsilla suuret pitoisuudet plasmassa aiheuttavat poikkeavia neurologisia reaktioita ja käyttäytymismuutoksia.

Natriumvalproaatin sisältämä natrium saattaa johtaa hypernatremiaan yliannostustapauksissa.

Yliannostuksen hoito

Spesifistä antidoottia ei tunneta. Siksi hoito rajoittuu yleisiin toimiin vaikuttavan aineen poistamiseksi elimistöstä ja vitaalitoimintojen tukemiseksi. Suun kautta tapahtuneessa yliannostuksessa potilasta oksennutetaan tai tehdään mahahuuhtelu ja annetaan lääkehiiltä mikäli mahdollista 30 minuutin kuluessa yliannoksen ottamisesta. Tällöin on tehokas seuranta tarpeen.

Hemodialyysi tai kiihdytetty diureesi saattavat olla hyödyksi. Peritoneaalidialyysistä ei juuri ole apua.

Hematogeenisen hiiiperfuusion tai plasmanvaihdon ja verensiirron tehosta on riittämättömästi kokemusta. Tästä syystä suositellaan erityisesti lapsilla tehostettua hoitoa sairaalassa ilman erityisiä detoksifikaatioita mutta plasman lääkeainepitoisuutta seuraten. Laskimoon annetun naloksonin on raportoitu korjaavan alentunutta tajunnan tasoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääkkeet, rasvahappojohdokset, valproiinihappo
ATC-koodi: N03A G01

Valproiinihappo on epilepsialääke, joka ei muistuta rakenteeltaan muita antikonvulsanteja. Valproiinihapon antikonvulsivinen vaikutus on osoitettu koe-eläimillä ja ihmisellä. Vaikutustavan hyväksyty selitys on, että presynaptinen vaikutus GABA-aineenvaihduntaan ja/tai suora postsynaptinen vaikutus hermosolun solukalvon ionikanaviin lisää GABA-välitteistä estoa.

Valproiinihappo liukenee huonosti veteen (1:800), natriumvalproaatti liukenee hyvin veteen (1:0,4).

Monilääkekuljettajaproteiinit (multidrug transporter (MDT) proteins) poistavat lääkkeitä aivoista, ja voivat näin pienentää epilepsialääkepitoisuutta niiden vaikutuskohdassa. MDT-proteiinien yli-ilmentyminen voi johtaa lääkeaineresistenssiin ja siten hoitoresistentin status epilepticuksen tai hoitoresistentin epilepsian kehittymiseen. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, etteivät MDT-proteiinit poista valproaattia aivoista (eli valproaatti ei ole MDT:n substraatti). MDT-proteiinien aiheuttaman lääkeaineresistenssin kehittymisen valproaattia kohtaan katsotaan siten olevan epätodennäköistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta otetun natriumvalproaatin keskimääräinen hyötyosuus on 90–100 %, eikä terveiden vapaaehtoisten ja epilepsialääkkeitä saavien potilaiden välillä ole todettu merkittävää eroa. Depotvalmisteiden ja enterotabletin välillä ei myöskään todettu merkittäviä eroja valproaatin hyötyosuudessa. Huippupitoisuus saavutetaan nestemäisen valmisteen jälkeen noin 0,5–3 tunnissa, enterotabletin jälkeen 3–5 (viimeistään 8) tunnissa, depottabletin, depotkapselin ja -rakeiden jälkeen 6–8 tunnissa. Depotvalmisteilla plasman valproaattipitoisuuden vaihtelu on vähäisempää kuin nopeasti imeytyvillä valmisteilla.

Jakautuminen

Jakautumistilavuus riippuu iästä ja on yleensä 0,13–0,23 l/kg ja nuorilla 0,13–0,19 l/kg.

Valproaatista noin 90 % sitoutuu plasman proteiineihin, pääasiassa albumiiniin. Vapaan valproaatin pitoisuus plasmassa nousee non-lineaarisesti yli 550 µmol/l (80 mg/l) valproaattipitoisuuksissa johtuen proteiiniin sitoutumisen kyllästymisestä. Aivo-selkäydinnesteen valproaattipitoisuus on keskimäärin 10 % plasmapitoisuudesta ja näyttää heijastavan plasman vapaan natriumvalproaatin pitoisuutta. Valproaatti erittyy vähäisessä määrin sylkeen.

Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutetaan 3–5 vuorokauden kuluessa, jos hoito aloitetaan ylläpitoannoksella.

Raskauden aikana maksa- ja munuaispuhdistuma lisääntyvät ja jakautumistilavuus suurenee viimeisen raskauskolmanneksen aikana, jolloin lääkeainepitoisuus saattaa pienentyä, vaikka annostus pysyy ennallaan. Plasman proteiineihin sitoutumisen on lisäksi havaittu muuttuvan raskauden aikana, jolloin vapaan (terapeuttisesti aktiivisen) valproiinihapon pitoisuus suurenee.

Kulkeutuminen istukan läpi (ks. kohta 4.6)

Valproaatti läpäisee istukan eri eläinlajeilla ja ihmisillä:

- Valproaatti läpäisee istukan eri eläinlajeilla samalla tavalla kuin ihmisillä.
- Ihmisillä on useissa julkaisuissa määritetty valproaattipitoisuuksia vastasyntyneiden napanuorasta synnytyksen yhteydessä.

Seerumin valproaattipitoisuus napanuorassa, joka vastaa pitoisuutta sikiöllä, oli yhtä suuri tai hieman suurempi kuin äideillä.

Valproiinihappo erittyy rintamaitoon. Pitoisuus rintamaidossa on vakaassa tilassa noin 10 % plasmapitoisuudesta.

Biotransformaatio

Biotransformaatio tapahtuu glukuronidoitumalla sekä beeta-, omega- ja omega-1-oksidaation välityksellä. Noin 20 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan glukuronidierinä. Metaboliitteja on yli 20, ja omegaoksidaation välityksellä muodostuneiden metaboliittien katsotaan olevan maksatoksisia. Annetusta valproiinihaposta alle 5 % on havaittavissa virtsassa muuttumattomana aineena. Pääasiallinen metaboliitti on 3-ketovalproiinihappo, josta on virtsassa havaittavissa enintään 3–60 %.

Eliminaatio

Terveiden tutkittavien plasmapuhdistuma on 5–10 ml/min ja puhdistuma lisääntyy, jos entsyymejä indusoivat epilepsialääkkeet niellään (epilepsiapotilailla puhdistumaksi mitattiin 12,7 ml/min). Monoterapiassa aktiivisen aineen keskimääräinen puoliintumisaika plasmassa on 12–16 tuntia, mikä ei muutu pitkäaikaisessa hoidossa.

Muiden epilepsialääkkeiden kanssa käytettynä puoliintumisaika plasmassa saattaa lyhentyä 6–8 tuntiin.

Yli 10 vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla valproaattipuhdistuma on vastaavanlainen kuin aikuisilla raportoidut puhdistumat. Alle 10 vuoden ikäisillä pediatriassa potilailla valproaatin systeeminen puhdistuma vaihtelee iän mukaan. Vastasyntyneillä ja enintään kahden kuukauden ikäisillä imeväisillä valproaattipuhdistuma on pienempi kuin aikuisilla ja on pienimmillään välittömästi syntymän jälkeen. Tutkimuskirjallisuuden katsauksessa valproaatin puoliintumisaika vaihteli merkittävästi alle kahden kuukauden ikäisillä imeväisillä, 1–67 tunnin välillä. 2–10-vuotiailla lapsilla valproaattipuhdistuma on 50 % suurempi kuin aikuisilla.

Maksasairautta sairastavilla potilailla puoliintumisaika on pidentynyt. Yliannosten yhteydessä on

havaittu enimmillään 30 tunnin puoliintumisaikoja.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annoksen ja plasmapitoisuuden välinen suhde on lineaarinen. Plasman valproaattipitoisuuden ja tehon välillä ei ole suoraa korrelaatiota, mutta viiteväliksi katsotaan yleensä noin 340–700 µmol/l. Pitoisuudet yli 700 µmol/l oletettavasti lisäävät haittavaikutuksia.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Natriumvalproaatin on todettu olevan teratogeeninen aiheuttaen synnynnäisiä poikkeavuuksia, kuten munuaisten ja luuston defektejä, sekä hiirillä, rotilla että kaneilla. Kroonisissa toksisuustutkimuksissa rotilla ja koirilla on todettu spermatogeneesin vähenemistä ja testikulaarista atrofiaa.

Natriumvalproaatin vaikutusta kivesten kehittymiseen, siittiöiden muodostumiseen ja fertilitettiin ihmisillä ei voida poissulkea.

Eläinkokeissa on havaittu, että valproaatille altistuminen kohdussa johtaa kuulojärjestelmän morfologiaan ja toiminnallisiin muutoksiin rotilla ja hiirillä.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Valproaatti ei ollut mutageeninen bakteereilla eikä hiiren lymfomakokeessa in vitro, eikä se käynnistänyt DNA:n korjausta rotan maksasolujen primaariviljelyissä. In vivo teratogeenisilla annoksilla saatiin kuitenkin ristiriitaisia tuloksia antoreitistä riippuen. Ihmisillä yleisin antoreitti on suun kautta. Suun kautta annettu valproaatti ei aiheuttanut kromosomipoikkeavuuksia rotan luuytimessä eikä dominoivia letaaleja vaikutuksia hiirillä. Intraperitoneaalinen valproaatti-injektio lisäsi jyräjyillä DNA-juosteen katkosten ilmaantuvuutta ja kromosomipoikkeavuuksia. Lisäksi julkaistuissa tutkimuksissa valproaatille altistuneilla epilepsiaa sairastavilla potilailla on ilmoitettu suurempaa sisarkromatidinvaihdosten ilmaantuvuutta verrattuna hoitamattomiin terveisiin tutkittaviin.

Kun valproaatilla hoidettujen epilepsiaa sairastavien potilaiden tietoja verrattiin hoitamattomien epilepsiaa sairastavien potilaiden tietoihin, saatiin kuitenkin ristiriitaisia tuloksia. Näiden DNA- ja kromosomilöydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Tavanomaisiin karsinogeenisuustutkimuksiin perustuvissa ei-kliinisissä tiedoissa ei havaittu erityistä vaaraa ihmisille.

Akuutti toksisuus

Eläinlajista ja antotavasta riippuen LD₅₀ on 0,5–1,5 g/kg. Oireina havaittiin mm. ataksiaa, sedaatiota, hypotermiaa, katalepsiaa, koordinaatiohäiriöitä ja oksentelua.

Krooninen toksisuus

Kivesatrofiaa, siemenjohdinten degeneraatiota ja puutteellista spermatogeneesiä, samoin kuin keuhkojen ja prostatan muutoksia on havaittu kroonisissa toksisuuskokeissa rotalla ja koiralla. Rotilla havaittiin morfologisia muutoksia maksasoluissa oraalisia annoksia käytettäessä. Intraperitoneaalisia annoksia käytettäessä havaittiin maksan toimintahäiriöitä ja esim. hyperammonemiaa. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Lisääntymistoksisuus

Valproaatilla oli teratogeenisiä vaikutuksia (useiden elinjärjestelmien epämuodostumia) hiirillä, rotilla ja kaneilla.

Kohdussa altistuneilla hiirien ja rottien ensimmäisen sukupolven jälkeläisillä on raportoitu

käytöshäiriöitä. Hiirillä joitakin käyttäytymisen muutoksia on havaittu ensimmäisen sukupolven akuutin kohdunsisäisen teratogeenisille valproaattiannoksille altistumisen jälkeen myös toisessa sukupolvessa ja vähemmän korostuneina kolmannessa sukupolvessa. Taustalla olevaa mekanismia ja näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta arvioineissa tutkimuksissa ilmoitettiin kivesten degeneraatiota/atrofiaa tai spermatogeneesin poikkeamia ja kivesten painon pienenemistä aikuisilla rotilla, joille valmistetta oli annettu suun kautta annostuksella 1250 mg/kg/vrk ja aikuisilla koirilla, joille valmistetta oli annettu annostuksella 150 mg/kg/vrk.

Nuorilla rotilla kivesten painon pienenemistä havaittiin vain annoksilla, jotka olivat suurempia kuin suurin siedetty annos (240 mg/kg/vrk intraperitoneaalisesti tai laskimonsisäisesti annettuna), eikä niihin liittynyt histopatologisia muutoksia. Urosten lisääntymiselimiin kohdistuvia vaikutuksia ei havaittu siedetyillä annoksilla (enintään 90 mg/kg/vrk). Näiden tietojen perusteella nuoria eläimiä ei pidetty alttiimpina kiveksiin liittyville löydöksille kuin aikuisia eläimiä. Kiveksiin liittyvien löydösten merkitystä pediatrisille potilaille ei tiedetä.

Rotilla tehdyssä hedelmällisyyttä arvioineessa tutkimuksessa enintään annoksella 350 mg/kg/vrk annettu valproaatti ei vaikuttanut urosten lisääntymiskykyyn. Miesten hedelmättömyys on kuitenkin tunnistettu haittavaikutukseksi ihmisillä (ks. kohdat 4.6 ja 4.8).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Orfiril long 150 mg ja 300 mg kapselien sisältö:

Kalsiumstearaatti, kolloidinen metyloitu piidioksidi, ammoniometakrylaattikopolymeeri (tyyppi B), sorbiinihappo, natriumhydroksidi, etyyliiselluloosa, dibutyylisebacaatti, öljyhappo.

Orfiril long 150 mg kapselikuori: liivate, indigokarmiini (E 132), natriumlauryylisulfaatti

Orfiril long 300 mg kapselikuori: liivate, indigokarmiini (E 132), kinoliinikeitainen (E 104), natriumlauryylisulfaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Pidä purkki tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

50, 100 ja 200 kapselia polyetyleenipurkissa, joka on suljettu polypropyleenikorkilla. Korkissa on piigeeleä sisältävä kuivatuskapseli.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Orfiril long 150 mg: 13214
Orfiril long 300 mg: 13215

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 12 huhtikuu 1999
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 26 maaliskuu 2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.03.2023

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

Orfiril long 150 mg

Kapsel (naturfärgad kropp, ljusblå lock, båda genomskinliga) som innehåller cirka 50 filmdragerade granuler (vita eller benvita, runda)

Orfiril long 300 mg

Kapsel (naturfärgad kropp, grönt standardlock, båda genomskinliga) som innehåller cirka 100 filmdragerade granuler (vita eller benvita, runda).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epilepsi. Som primärt läkemedel: Generaliserade epilepsianfall såsom tonisk-kloniska anfall (grand-mal), absenser (petit-mal), myoklona anfall och atoniska anfall. Som sekundärt läkemedel också för behandling av partiella (fokala) anfall.

Behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom när litium är kontraindicerat eller inte tolereras. Fortsatt behandling kan övervägas hos patienter som har svarat på natriumvalproat under en manisk episod.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen är individuell i enlighet med varje patients svar. Behandlingen bör också övervakas med bestämning av valproatkoncentrationen i plasma. Lägsta möjliga dos som ger optimalt skydd mot

anfall rekommenderas för användning. I allmänhet uppnås terapeutisk effekt med en koncentration på 340- 700 µmol/l (50-100 mg/l).

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

Epilepsi

Hos vuxna rekommenderas att behandlingen påbörjas med en dos på 600 mg/dag, uppdelad på 1-2 doser. Därefter ökas dosen vid behov med 150-300 mg med 3 dagars mellanrum. Om andra antiepileptika används måste eventuella toxiska symtom och plasmakoncentrationer av läkemedel hos patienten övervakas (se avsnitt 4.5).

Som startdos för barn som väger över 20 kg rekommenderas 300-400 mg/dag, uppdelat på 1-2 doser. Doseringen ökas med 75-150 mg/dag, efter behov, var tredje dag. Den genomsnittliga dosen för barn är 15-30 mg per kilogram vikt per dag. Hos spädbarn under 2 månader kan halveringstiden vara upp till 60 timmar.

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).

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).

Administreringssätt:

Orfiril long depotkapslar måste sväljas hela med en liten mängd vätska. Kapslarna kan också öppnas och depotgranulerna de innehåller kan blandas i mjuk mat. Detta rekommenderas starkt för patienter med sväljsvårigheter och barn.

Läkemedlet får inte tuggas för att undvika skador på depotegenskaperna.

4.3 Kontraindikationer

Orfiril long är kontraindicerat i följande situationer:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tidigare eller nuvarande leversjukdom och/eller allvarlig lever- eller bukspottkörteldysfunktion
- leversjukdom i familjens historia
- en historia av ett syskon som har dött av leverdysfunktion under behandling med natriumvalproat
- porfyri
- en blodkoagulationsstörning eller trombocytopeni
- rubbningar i ureacykeln (se avsnitt 4.4)
- 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)

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

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, 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 utvärderas i varje enskilt fall genom att 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 är medveten om 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 bipolär sjukdom.
- 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 riskbekräftelseblankett).

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 antikontceptionsmetod 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 (anfalls kontroll 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 riskbekräftelseblanketten och se till att patienten förstått innehållet vid behandlingsstart och under varje årlig utvärdering.

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 att behandla bipolär sjukdom konsulteras och behandlingen med valproat ska avbrytas och vid behov ersättas av en alternativ behandling före konception, och innan användning 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 riskbekräftelsesblankett måste användas när behandlingen inleds och vid varje årlig utvärdering av behandlingen med valproat utförd av en specialistläkare.

Natriumvalproat får endast användas om särskild försiktighet iakttas (en relativ kontraindikation) hos:

- spädbarn och andra barn som behöver samtidig behandling med flera antiepileptika
- patienter med benmärgsskada (noggrann övervakning krävs)
- barn och ungdomar med flera brister och refraktär epilepsi
- patienter med en ärftlig enzymbristsjukdom
- patienter med njurinsufficiens och hypoproteinemi (ökning av koncentrationen av fritt valproat i plasma måste beaktas och dosen minskas i enlighet därmed)

Lever- och pankreasskador

I några sällsynta fall har barn och ungdomar beskrivits med allvarliga, dödliga lever- och bukspottkörtelskador, särskilt när behandlingen har inkluderat andra antiepileptika. Spädbarn och andra barn under 3 år som har haft svåra epileptiska anfall, och särskilt barn som har en hjärnskada och intellektuell funktionsnedsättning och/eller ärftlig metabolisk sjukdom, löper särskild risk. I denna patientgrupp får natriumvalproat endast användas med särskild försiktighet och som monoterapi. Av erfarenhet vet man att förekomsten av leversjukdomar minskar avsevärt hos barn som har passerat denna ålder (särskilt bland dem som är över 10 år). I de flesta fall har leverskador observerats under de första sex månaderna av behandlingen, särskilt mellan vecka 2 och 12 av behandlingen, och de har till största delen uppträtt vid samtidig användning med andra antiepileptika.

Allvarliga eller dödliga leverskador kan föregås av ganska vaga symtom, t.ex. ökade anfallsfrekvenser, fysisk ohälsa, illamående, aptitlöshet, epigastrisk smärta, kräkningar, trötthet, orkeslöshet, lokala eller allmänna svullnader, gulsot och letargi. Förekomsten av dessa symtom bör övervakas noga.

Behandling med natriumvalproat bör avbrytas omedelbart om det finns en oförklarlig försämring av allmäntillståndet, kliniska tecken på allvarlig lever- eller pankreasskada eller blödningstendens. Tredubbling av nivåerna av serumaspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT), ökat alkaliskt fosfat och bilirubin, förändringar i proteinnivåer och lätt (1,5- till 2-faldig) ökning av levertransaminaser med samtidig akut feberinfektion och koagulationsrubbningskriterier för att avbryta behandlingen.

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 på grund av natriumvalproat.

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

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-inducerade akuta leverskador och leverrelaterade dödsfall rapporterats i en högre frekvens hos patienter med ärftliga neurometabola syndrom som orsakats av mutationer i genen för det mitokondriella POLG-enzymet, t.ex. Alpers-Huttenlochers syndrom.

Sjukdomar relaterade till funktionsstörningar i POLG-enzymet bör misstänkas hos patienter med familjeanamnes på POLG-genfel eller symtom på dessa sjukdomar. Fynd är till exempel oförklarad encefalopati, refraktär epilepsi (fokal, myoklonisk), status epilepticus, försenad utveckling, psykomotorisk regression, axonal sensorimotorisk neuropati, myopati, cerebellär ataxi, oftalmoplegi, eller komplicerad migrän med occipital aura. Test för POLG-genmutation ska utföras i överensstämmelse med aktuell klinisk praxis för diagnostisk utvärdering av dessa sjukdomar (se avsnitt 4.3).

Hyperammonemi

Behandling med natriumvalproat kan öka ammoniaknivåerna i plasma (hyperammonemi). Plasmakoncentrationer av ammoniak och valproat måste därför övervakas om apati, dåsighet, kräkningar, blodtryckssänkning eller ökad anfallsfrekvens uppträder. Vid behov måste dosen minskas.

Vid misstanke om enzymstörningar i ureacykeln bör patientens metabolism undersökas innan behandling med valproinsyra påbörjas.

Förräddade krampe

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. Om kramperna förräddas ska patienten rådås att omedelbart kontakta läkare (se avsnitt 4.8).

Lupus erythematosus

Användning av natriumvalproat orsakar endast sällan immunreaktioner. Men om patienten utvecklar tecken på *lupus erythematosus*, får läkemedlet endast administreras när riskerna och fördelarna med behandlingen har vägts noggrant.

Faktorer som påverkar koagulationsstatusen

Särskilt om höga doser används kan förlängning av blödningstiden och/eller trombocytopeni förekomma. Av denna anledning måste ytterligare undersökningar utföras på patienter med oväntad slemhinneblödning eller ökad tendens till hematom.

Särskild försiktighet måste iakttas om tromboplastintiden har förlängts avsevärt och om det finns andra förändringar i laboratorietestresultaten, såsom minskade nivåer av fibrinogen och koagulationsfaktor (främst VIII) och förhöjda nivåer av bilirubin och/eller leverenzymmer. Det rekommenderas att bestämma trombocyter, tromboplastintid, koagulationstid och fibrinogen före kirurgiska/dentala ingrepp.

Protrombintiden bör övervakas noggrant om vitamin K-antagonister administreras samtidigt.

Viktökning och polycystisk äggstockssjukdom

När natriumvalproat ges till kvinnor och i synnerhet tonårsflickor, måste de övervakas för eventuell viktökning och störningar i menstruationscykeln, eftersom natriumvalproat kan öka risken för polycystisk ovariesjukdom. Detta är associerat med hyperandrogenism och anovulering utan att några störningar observerats i binjure- eller hypofysfunktionen (se avsnitt 4.8).

Karnitinpalmityltransferas II-brist

Patienter med karnitinpalmityltransferas II-brist bör informeras om den ökade risken för rabdomyolys under behandling med valproinsyra.

Natriumvalproat och HIV-virus

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

Karbapenemer

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

Diabetespatienter

Natriumvalproat metaboliseras delvis **till ketonkroppar**; därför måste risken för falskt positiva resultat i ett ketontest beaktas hos diabetiker som misstänks för ketoacidosis.

Avbrytande av behandlingen

Att avsluta natriumvalproatmedicin eller byte till en annan antiepileptika måste utföras med försiktighet och gradvis. Att byta för snabbt kan leda till en akut ökning av anfallsfrekvensen.

Pediatrik population

Hos spädbarn är natriumvalproat det primära läkemedlet endast i undantagsfall. Det måste användas med stor försiktighet och med en avvägning av fördelar och risker, om möjligt som enda läkemedel (se Lever- och pankreasskador ovan och se avsnitt 4.5).

Följande schema för kliniska tester och laborietester gäller för **pediatriska patienter**:

Före behandlingsstart, följt av en gång i månaden under 6 månader och därefter två gånger var tredje månad. Dessutom rekommenderas att föräldrarna eller vårdnadshavarna regelbundet kontaktar den behandlande läkaren per telefon mellan laborietesterna för att möjliggöra upptäckt av toxiska och andra kliniska symtom så tidigt som möjligt.

Laborietester som måste utföras innan behandlingen påbörjas:

Fullständig blodstatus (inklusive trombocyter), koagulationsvärden (tromboplastintid = P-TT-SPA, fibrinogen), serumamylas, ASAT, ALAT, alkaliskt fosfat, totalt bilirubin, protein, blodglukos.

Laborietester som måste utföras under behandlingen:

Om inga kliniska abnormiteter observeras räcker det med fullständig blodstatus (inklusive trombocyter) och leveraminotransferaser. Koagulationsvärden ska dock bestämmas i samband med varannan undersökning (se ovan).

Efter 12 månaders behandling, om inga avvikelser observeras: 2-3 undersökningar (kliniska tester och laborietester) per år är vanligtvis tillräckliga.

Följande schema för kliniska tester och laborietester gäller för **ungdomar och vuxna**:

Hos ungdomar och vuxna är risken för allvarliga eller till och med livshotande komplikationer mycket låg. Av denna anledning, när grundlig klinisk undersökning och laborietester utförs *innan behandlingen påbörjas* (som för barn, se ovan), rekommenderas att fullständig blodstatus (inklusive trombocyter) bestäms och att tester av lever- och bukspottkörtelfunktionen utförs med jämna mellanrum – särskilt under de första sex månaderna.

Den behandlande läkaren bör dock inte bara lita på blodnivåerna, eftersom dessa kanske inte är onormala i alla fall. Patientens anamnes och en klinisk undersökning är mycket viktiga. Det måste också beaktas att leverenzymvärdena hos vissa patienter kan vara tillfälligt förhöjda, särskilt i början av behandlingen, utan några avvikelser i leverfunktionen.

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).

Natriuminnehåll

Orfiril long 300 mg depotkapsel: Detta läkemedel innehåller 41,4 mg natrium per kapsel, motsvarande 2 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av andra läkemedel på valproinsyra

Om natriumvalproat kombineras med andra antiepileptika bör det noteras att ömsesidiga effekter på plasmakoncentrationerna är möjliga. Enzyminducerande antiepileptika som **fenobarbital**, **primidon**, **fenytoin** och **karbamazepin** ökar utsöndringen av valproinsyra och minskar därför dess effekt.

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.

Felbammat har visat sig hämma metabolismen av natriumvalproat och öka dosberoende plasmakoncentrationen av fritt valproat linjärt med cirka 18 %.

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).

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.

Meflokin ökar metabolismen av valproinsyra och har en konvulsiv effekt. Därför kan epileptiska anfall förekomma under kombinationsbehandling.

Proteashämmare såsom lopinavir och ritonavir minskar plasmanivån av valproat vid samtidig administrering.

Samtidig användning av natriumvalproat och läkemedel som hämmar levermetabolismen (t.ex. **cimetidin**, **fluoxetin** och **erytromycin**) kan öka valproatkoncentrationerna i serum. Om dessa läkemedel används samtidigt rekommenderas övervakning av valproatkoncentrationen. Å andra sidan har det också rapporterats fall där koncentrationer av valproat i serum har minskat genom samtidig administrering av fluoxetin.

Kolestyramin kan sänka plasmanivån av valproat vid samtidig administrering.

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 serumnivå av valproat och potentiellt minskad effekt av valproat (se avsnitt 4.4). Övervakning av serumnivån av valproat ska övervägas.

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

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 serumnivåerna av valproat vid behov.

Effekter av valproinsyra på andra läkemedel

Den valproatinducerade ökningen av **fenobarbitalkoncentrationen**, som kan visa sig som allvarlig sedering, är av särskild klinisk betydelse. Om detta inträffar måste dosen av fenobarbital eller primidon minskas (primidon metaboliseras delvis till fenobarbital).

Natriumvalproat har visat sig ha två motsatta effekter på plasmanivåerna av **fenytoin**. Natriumvalproat minskar bindningen av fenytoin till albumin i plasma, varpå mängden fritt fenytoin i plasma ökar. Med ökningen av den relativa andelen fritt fenytoin påskyndas elimineringen, vilket kan orsaka en minskning av de totala fenytoinnivåerna. Detta har ändå i allmänhet ingen klinisk betydelse, eftersom mängden fritt fenytoin förblir tillräcklig. Å andra sidan kan natriumvalproat öka plasmanivåerna av fenytoin genom att hämma dess metabolism i levern. Detta kan öka risken för biverkningar, särskilt hjärnskador (se avsnitt 4.8). Klinisk övervakning och bedömning av mängden fritt fenytoin i samband med bestämning av läkemedelskoncentrationen rekommenderas, särskilt vid ändring av läkemedelsregimen. I allmänhet kräver detta inte att fenytoindosen justeras.

Natriumvalproat hämmar epoxidhydrolas, enzymet som metaboliserar karbamazepinepoxid, den aktiva huvudmetaboliten av **karbamazepin**. Plasmakoncentrationen av denna metabolit kan öka till en toxisk region trots karbamazepinnivåer inom det terapeutiska området. Klinisk övervakning och bestämning av plasmakoncentrationer av läkemedel rekommenderas i situationer där karbamazepin eller natriumvalproat antingen läggs till kombinationsbehandlingen eller tas bort från den.

Natriumvalproat ökar serumkoncentrationerna av **lamotrigin** genom att minska dess levermetabolism. Denna interaktion är kliniskt signifikant och bör beaktas genom att minska lamotrigindosen. Fallrapporter indikerar att samtidig användning av natriumvalproat och lamotrigin kan orsaka allvarliga hudreaktioner.

Natriumvalproat ökar plasmanivån av **etosuximid**, med risk för biverkningar. Kontroll av plasmanivån av etosuximid rekommenderas vid kombinationsbehandling.

Valproinsyra kan öka plasmanivån av **rufinamid**. Denna ökning beror på nivån av valproinsyra. Försiktighet bör iaktas, särskilt hos barn, eftersom effekten är större hos denna population.

Natriumvalproat kan minska clearance av **felbamat** och öka dess plasmakoncentration med cirka 50 %.

Natriumvalproat kan också påverka metabolismen och proteinbindningen av andra läkemedel (t.ex. **kodein**).

Hos friska försökspersoner förträngde valproat **diazepam** från plasmaalbuminbindningen och hämmade dess metabolism. Vid kombinationsbehandling kan koncentrationen av obundet diazepam ökas och plasmaclearance och distributionsvolym för den fria diazepamfraktionen sänkas (med 25 %; 20 %). Halveringstiden förblir dock oförändrad.

Hos friska individer minskade samtidig behandling med valproat och **lorazepam** plasmaclearancen av lorazepam med upp till 40 %.

Valproinsyra kan öka plasmanivån av **zidovudin**, vilket kan leda till ökad toxicitet av zidovudin.

Vid samtidig användning kan nivån av **nimodipin** öka avsevärt eftersom natriumvalproat hämmar metabolismen av nimodipin.

Natriumvalproat kan förstärka effekten av andra psykotropa läkemedel, såsom **antipsykotika**, **monoaminoxidas hämmare (MAO-hämmare)**, **antidepressiva läkemedel** och **benzodiazepiner**; därför rekommenderas klinisk övervakning och doseringen bör justeras vid behov.

Valproinsyra kan sänka plasmanivån av **olanzapin**.

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

Övriga interaktioner:

Risk för leverskada

Samtidig användning av salicylater bör undvikas hos barn under 3 år på grund av risken för levertoxicitet. Samtidig användning av valproat och andra antiepileptika ökar risken för leverskada, särskilt hos småbarn (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering med cannabidiol ökar incidensen av förhöjda nivåer av transaminasenzymmer. 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 bör 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 användning med **enzyminducerande läkemedel** kan öka risken för levertoxicitet och hyperammonemi.

Samtidig användning med andra potentiellt **hepatotoxiska läkemedel** och **alkohol** kan öka levertoxiciteten hos natriumvalproat.

Hos kvinnor som tar **hormonella preventivmedel** har ingen tendens till att plasmakoncentrationerna av orala preventivmedel minskar identifierats, eftersom natriumvalproat inte har några enzyminducerande effekter.

Samtidig användning av läkemedel som innehåller valproinsyra och **klonazepam** har lett till status epilepticus som manifesterar sig som frånvarooanfall hos patienter med en historia av frånvarooanfall.

Samtidig användning av valproat och **topiramat** eller **acetazolamid** har associerats med encefalopati och/eller hyperammonemi. Patienter som behandlas med dessa två läkemedel bör övervakas noggrant med avseende på tecken och symtom på hyperammonemisk encefalopati.

Samtidig användning av natriumvalproat och **antikoagulantia** (t.ex. warfarin) eller acetylsalicylsyra kan öka blödningsbenägenheten. Acetylsalicylsyra minskar också plasmaproteinbindningen av valproinsyra. Av denna anledning rekommenderas regelbunden övervakning av blodkoagulationsvärden. Natriumvalproat och acetylsalicylsyra får inte administreras samtidigt till patienter – särskilt spädbarn eller småbarn – med feber och smärta.

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

Ett katatoniliknande tillstånd har utvecklats hos en patient med schizoaffektiv sjukdom som får kombinationsbehandling med valproat, **sertralin** (ett antidepressivt medel) och **risperidon** (ett neuroleptikum).

Om **litium** används samtidigt måste plasmakoncentrationerna av båda läkemedlen övervakas regelbundet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Valproat är kontraindicerat som behandling för bipolär sjukdom under graviditeten. Valproat är kontraindicerat som behandling för epilepsi under graviditet såvida det inte finns något lämpligt alternativ till behandling av epilepsi. Valproat är kontraindicerat för användning till fertila kvinnor om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Graviditet

Teratogenicitet och utvecklings effekter

Risk relaterad till epilepsi och antiepileptika

Hos avkomman av mödrar som fått antiepileptisk medicinering har det globalt påvisats två-trefaldigt fler missbildningar än vad som vanligtvis rapporteras för befolkningen (ca 3 %). De vanligaste rapporterade missbildningarna är gomspalt, kardiovaskulära missbildningar och neuralrörsdefekter.

Exponering för antiepileptika under fostertiden kan vara förknippad med fördröjd utveckling, som rapporterats hos barn till mödrar med epilepsi. Andra faktorer som påverkar fördröjd utveckling, vid sidan av epilepsimedicinering under graviditeten, är ärftlighet, föräldrarnas intelligenskvot, epilepsi hos modern, miljöförhållanden och social bakgrund.

Obehandlad epilepsi och abrupt avslutad antiepileptisk behandling kan orsaka allvarliga anfall som också utgör en risk för både modern och fostret.

Exponeringsrisk vid graviditet kopplad till valproat

Behandling med valproat, både i monoterapi och i polyterapi tillsammans med andra antiepileptika, förknippas ofta med onormala graviditetsutfall. Tillgängliga data visar på en ökad risk för allvarliga medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar vid både monoterapi och kombinationsbehandling med valproat jämfört med population som inte exponerats för valproat. Valproat har visat sig passera placentabarriären både hos djurarter och hos människor (se avsnitt 5.2).

Djurstudier: I djur har teratogena effekter påvisats hos möss, råttor och kaniner (se avsnitt 5.3).

Medfödda missbildningar

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 än i den allmänna befolkningen (ca 2–3 %). Risken för allvarliga medfödda missbildningar hos barn efter exponering i livmodern för kombinationsbehandling med valproat är högre än risken efter exponering för kombinationsbehandling med antiepileptika utan valproat. Denna risk är dosberoende vid monoterapi med valproat och tillgängliga data tyder på att den är dosberoende vid kombinationsbehandling med valproat.

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 missbildningar är neuralrörsdefekter, ansiktsdysmorfier, läpp- och gomspalt, kraniostenos, defekter i hjärta och njurar, urogenitala defekter, missbildningar i extremiteter (inklusive bilateral aplasi av strålbenet) och flera missbildningar på olika ställen i kroppen.

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 p.g.a. direkt toxicitet på hörseln. Fall beskriver både ensidig och bilateral dövhet eller hörselnedsättning. Utfallet för alla fall har inte rapporterats, men i de fall med rapporterat utfall, har majoriteten varit irreversibla.

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.

Neurologiska utvecklingsstörningar

Data har visat att exponering för valproat i livmodern kan ha negativa effekter på intellektuell och fysisk utveckling hos de exponerade barnen. Riskerna för neurologiska utvecklingsstörningar (inklusive autism) tycks vara dosberoende när valproat används vid monoterapi men ett tröskelvärde, under vilket det inte föreligger någon risk, har inte kunnat fastställas från tillgängliga data. När valproat administreras i kombinationsbehandling med andra antiepileptiska läkemedel under graviditeten är risken för neurologiska utvecklingsstörningar hos barnen också signifikant förhöjd jämfört med barn i den allmänna befolkningen eller födda av obehandlade epileptiska mödrar. Det är osäkert exakt när under graviditeten denna risk föreligger och en möjlig risk under hela graviditeten kan inte uteslutas.

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 försenad förmåga att gå och tala, de har lägre intellektuella färdigheter, språksvårigheter (tal och förståelse) och minnesproblem.

Intelligenskvoten (IQ) som uppmättes hos skolbarn (6 år) som exponerats för valproat i livmodern, var i genomsnitt 7–10 poäng lägre än hos barn som exponerats för andra antiepileptika. Även om inverkan av förväxlingsfaktorer inte kan uteslutas, finns det bevis för att risken för intellektuell nedsättning hos barn som exponerats för valproat kan vara oberoende av moderns 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 trefaldig risk) och för autism i barndomen (cirka femfaldig risk) 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 (cirka 1,5 gånger högre) för att utveckla uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet (ADHD) jämfört med den oexponerade studiepopulationen.

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.

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 även försämra fertiliteten hos män (se avsnitt 4.8). Fertilitetseffekter är i vissa fall reversibla minst 3 månader efter avslutad behandling. Begränsat antal fallrapporter tyder på att en kraftig dosreduktion kan förbättra fertiliteten. I vissa andra fall var emellertid reversibiliteten hos manlig infertilitet okänd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Under behandling med natriumvalproat kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas när ökad uppmärksamhet krävs, till exempel vid bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Gastrointestinala störningar är de vanligaste biverkningarna av natriumvalproat och förekommer hos ungefär 20 % av patienterna. De är vanligtvis milda eller medelsvåra, övergående och kräver sällan att behandlingen avbryts. De kan undvikas då läkemedlet tas tillsammans med mat.

Fall av allvariga (även fatala) leverskador har observerats särskilt hos barn, som behandlats med höga doser eller i kombination med andra antiepileptika.

Biverkningarna har klassificerats i ordning efter förekomst enligt följande:

- mycket vanliga ($\geq 1/10$)
- vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)
- mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)
- ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)				Myelodysplastiskt syndrom		
Blodet och lymfsystemet		Trombocytopeni (se avsnitt 4.4), leukopeni, anemi, blödning	Pancytopeni	Benmärgsstörningar, aplasi av röda blodkroppar, agranulocytos, makrocytär anemi, makrocytos	Minskade nivåer av fibrinogen och koagulationsfaktor VIII, nedsatt trombocytaggregation, förlängd blödningstid, lymfocytopeni, neutropeni, eosinofili	
Immunsystemet			Angioödem	Lupus erythematosus, läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS-syndrom)		Allergiska reaktioner (se även <i>Hud och subkutan vävnad</i>)
Endokrina systemet			Hyperandrogenism (hirsutism, virilism, akne, håravfall enligt manligt mönster)	Hypotyreos		

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			och/eller ökning av androgener)			
Metabolism och nutrition	Hyperammonemi* ¹	Viktökning (riskfaktor för polycystiskt ovariesyndrom som kräver noggrann övervakning, se avsnitt 4.4) eller viktminskning, ökad eller minskad aptit, hyperinsulinemi, hyponatremi, sänkta HDL-kolesterolnivåer	Syndrom med avvikande utsöndring av antidiuretiskt hormon, SIADH (Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH)	Låga nivåer av insulinliknande tillväxtfaktorbindande protein I, fetma		
Psyksiska störningar		Aggressivitet* ² , agitation* ² , uppmärksamhetsstörning* ² , förvirring, hallucinationer, anorexi	Irritabilitet	Onormalt beteende* ² , psykomotorisk hyperaktivitet* ² , inlärningssvårigheter* ² , insomningssvårigheter	Psykos, ångest, depression	
Centrala och perifera nervsystemet	Tremor	Huvudvärk, dåsighet, sömnhet, parestesi, försämrat minne, nystagmus, yrsel, stupor* ³ , kramper* ³ , extrapyramidala symtom	Försämring av anfall, hyperaktivitet, spasticitet, övergående koma som kan vara associerad med ökad krampfrekvens, ataxi, letargi* ³ , encefalopati* ⁴ , reversibelt	Kognitiv störning, demens associerad med hjärnatrofi (reversibel efter avslutad behandling), dubbelsidighet, dysartri, koordinationsrubbningsr		Sedation

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			parkinsonism			
Öron och balansorgan				Hörselbortfall (reversibelt eller irreversibelt)	Tinnitus	
Blodkärl			Vaskulit			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			(Eosinofil) pleurautgjutning			
Magtarmkanalen	Smärta * ⁵ , illamående * ⁵ , kräkningar	Diarré* ⁵ , tandköttspå problem (huvudsakligen gingival hyperplasi), stomatit	Pankreatit (ibland letal, se avsnitt 4.4)	Hypersalivering		
Lever och gallvägar		Förändringar i resultaten av leverfunktionstester	Allvarlig leverskada* ⁶ , inklusive leversvikt (se avsnitt 4.4)			
Hud och subkutan vävnad		Överkänslighet, tillfälligt håravfall, ljusare hårfärg och krullning av hår, problem med naglar och nagelbädd	Exantem	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme		Hirsutism (tex som en följd av polycystiskt ovariesyndrom)
Muskuloskeletalsystemet och bindväv			Sänkt bentmineraldensitet* ⁷ , osteopeni* ⁷ , osteoporos* ⁷ och frakturer* ⁷	Rabdomyolys (se avsnitt 4.4)		
Njurar och urinvägar		Urininkontinens	Njursvikt	Fanconis syndrom		Försämring av

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
				(med metabolisk acidos, fosfaturi, aminoaciduri, glykosuri; reversibel efter utsättning), enures, tubulointerstitiell nefrit		njurfunktionen
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Amenorrhé	Dysmenorrhé	Polycystiska ovarier, manlig infertilitet (se avsnitt 4.6)		Onormal spermatogenesis (med reducerat antal spermier och/eller rörlighet)
Medfödda och/eller genetiska störningar	Medfödda missbildningar och utvecklingss störning (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.6)					
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrering i ngsstället			Hypotermi	Ödem		
Undersökningar				Minskning av koagulationsfaktorer (minst en), onormala koagulationstester (såsom förlängd protrombintid, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, förlängd trombintid)	Onormala fynd från sköldkörtelfunktionstester (klinisk betydelse har inte klarlagts)	

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
				och förhöjt INR-värde, se avsnitt 4.4 och 4.6), biotinbrist/ biotinidasbrist		

*1 Fall av isolerad och måttlig hyperammonemi utan förändring av leverfunktionstester kan förekomma ofta, men de är vanligtvis övergående och bör inte orsaka att behandlingen avbryts. De kan dock uppträda kliniskt som kräkningar, ataxi och grumling av medvetandet. Om dessa symtom skulle uppstå ska Orfiril sättas ut.

*2 Dessa biverkningar har i huvudsak konstaterats hos barn.

*3 Fall av stupor och letargi åtföljs ibland av en ökad förekomst av kramper, som försvann efter dosreduktion eller utsättning av läkemedlet. Majoriteten av dessa fall inträffade under kombinationsbehandling (särskilt med fenobarbital eller topiramet) eller efter snabb dosökning.

*4 I vissa sällsynta fall av okända orsaker har encefalopati inträffat strax efter användning av ett preparat innehållande valproinsyra, vilket har löst sig efter att ha avbrutit användningen av läkemedlet. I några av dessa fall har ökade ammoniakkoncentrationer observerats, och när läkemedlet administreras samtidigt med fenobarbital har fenobarbitalkoncentrationerna visat sig ha ökat. Enligt separata rapporter har kronisk encefalopati inträffat när läkemedlet administreras i stora doser eller samtidigt med andra antiepileptika. Detta har inträffat i samband med neurologiska symtom och störningar av högre kortikal funktion, varför orsakerna inte är tillräckligt klarlagda.

*5 Illamående, smärta i övre buken och diarré uppkommer hos vissa patienter, vanligtvis i början av behandlingen. Dessa symtom försvinner oftast inom några dagar och kräver inte att behandlingen avbryts.

*6 Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt följande indikationer på leverskada: försvagning av den antiepileptiska effekten, kännetecknad av återkommande eller ökning av epileptiska anfall; svaghet; aptitlöshet; illamående eller återkommande kräkningar; oförklarlig epigastrisk smärta, generaliserad eller lokal svullnad; håglöshet; medvetandestörningar och förvirring, agitation och motoriska störningar. I några mycket sällsynta fall har även pankreasskador med liknande klinisk bild observerats. Spädbarn och äldre barn måste övervakas noggrant för dessa kliniska tecken. Om ovan nämnda symtom inte korrigeras eller om de är allvarliga, måste nödvändiga laboratorieundersökningar och en noggrann klinisk undersökning utföras (se avsnitt 4.4).

*7 Hos patienter med långvarig användning av natriumvalproat har sänkt mineraltätthet i benen, osteopeni, osteoporos och benfrakturer rapporterats. Mekanismen genom vilken natriumvalproat påverkar benmetabolismen är okänd.

Pediatrik population

Säkerhetsprofilen för valproat i den pediatrika populationen är jämförbar med den för vuxna, men vissa läkemedelsbiverkningar är allvarigare eller återfinns främst inom den pediatrika 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 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:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Vid bedömning av förgiftning bör möjligheten till förgiftning orsakad av flera medicinska preparat vid till exempel självmordsförsök beaktas.

Inom referensområdet (340-700 µmol/l) är valproinsyrans toxicitet relativt låg. Några få sällsynta fall av dödsfall i samband med akut och kronisk överdosering nämns i litteraturen.

Symtom på överdosering

Typiska symtom på toxicitet är förvirring, sederig och till och med koma, myasteni och hypoflexi eller areflexi. Hypotoni, mios, störningar i kardiovaskulära systemet och andningsorganen, svullnad i hjärnan, metabol acidosis, hypokalcemi och hypernatremi har också observerats i enskilda fall. Hos vuxna och barn orsakar höga plasmakoncentrationer onormala neurologiska reaktioner och beteendeförändringar.

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

Hantering av överdosering

Ett specifikt motgift är inte känt. Av denna anledning är behandlingen begränsad till allmänna åtgärder för att eliminera medlet från kroppen och stödja vitala funktioner. I fallet med en oral överdos, ska kräkningar framkallas eller en magsköljning utföras och carbo medicinalis administreras om möjligt inom 30 minuter efter att överdosen tagits. I detta fall är effektiv uppföljning nödvändig.

Hemodialys eller accelererad diuresis kan vara användbara. Peritonealdialys är till liten nytta.

Det finns otillräcklig erfarenhet av effekten av hematogen kolperfusion eller plasmabytning och blodtransfusioner. Därför rekommenderas intensifierad sjukhusbehandling utan särskilda avgiftningsåtgärder, men med övervakning av läkemedelskoncentrationen i plasma, särskilt för barn.

Intravenöst naloxon har rapporterats korrigerat minskade nivåer av medvetande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika; fettsyra derivat; valproinsyra

ATC-kod: N03AG01

Valproinsyra är ett antiepileptiskt medel som strukturellt inte är relaterat till andra antikonvulsiva medel. Valproinsyrans antikonvulsiva effekt har visats i försöksdjur och hos människor. Den accepterade förklaringen till verkningsmekanismen är att den presynaptiska effekten på GABA-

metabolismen och/eller direkta postsynaptiska effekter på jonkanalerna i det neurala membranet ökar den GABA-medierade hämningen.

Valproinsyra löser sig dåligt i vatten (1:800), natriumvalproat löser sig bra i vatten (1:0,4).

Multidrug transporter (MDT)-proteiner avlägsnar läkemedelssubstanser från hjärnan och kan på så sätt minska koncentrationen av antiepileptika vid verkningsstället. Överuttrycket av MDT-proteiner kan leda till läkemedelsresistens och därmed till utvecklingen av behandlingsresistent status epilepticus eller behandlingsresistent epilepsi. Prekliniska undersökningar tyder på att valproat inte avlägsnas från hjärnan av MDT-proteiner (dvs valproat är inte ett substrat för MDT). Utvecklingen av MDT-proteininducerad farmakoresistens mot valproat anses därför osannolik.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Biotillgängligheten för oralt natriumvalproat är 90-100 % och ingen signifikant skillnad mellan friska frivilliga och patienter som får antiepileptika har hittats. På samma sätt har inga signifikanta skillnader i biotillgängligheten av valproat mellan depotpreparat och gastroresistenta tabletter observerats. Högsta koncentration uppnås efter det flytande preparatet på cirka 0,5-3 timmar, efter den gastroresistenta tablett 3-5 (högst 8) timmar och efter depottabletten, depotkapseln och depotgranulatet 6-8 timmar. Med depotpreparaten är fluktuationen i plasmavalproathalten mindre än med de snabbt absorberade preparaten.

Distribution

Distributionsvolymen beror på åldern och är i allmänhet 0,13-0,23 l/kg och hos ungdomar 0,13-0,19 l/kg.

Cirka 90 % av valproat är bundet till plasmaproteiner, särskilt albumin. Koncentrationen av fritt valproat i plasma stiger icke-linjärt med valproatkoncentrationer som överstiger 550 $\mu\text{mol/l}$ (80 mg/l), på grund av mättad i proteinbindningen. Cerebrospinalvätskans valproatkoncentration är i genomsnitt 10 % av plasmakoncentrationen och verkar återspegla plasmans fria natriumvalproatkoncentration. Valproat utsöndras i små mängder i saliven.

Steady-state plasmanivåer uppnås inom 3-5 dagar om behandlingen påbörjas med underhållsdos.

Under graviditet ökar hepatisk och renal clearance med en ökning av distributionsvolymen i tredje trimestern, med en möjlig minskning av läkemedelskoncentrationen trots samma dosering. Dessutom har en förändring av plasmaproteinbindningen observerats under graviditeten med en ökning av den fria (terapeutiskt aktiva) valproinsyran.

Placentaöverföring (se avsnitt 4.6)

Valproat passerar placentabariären hos djurarter och människor:

- Hos djurarter passerar valproat placenta i ungefär samma utsträckning som hos människor.
- Hos människor har flera publikationer bedömt koncentrationen av valproat i navelsträngen hos nyfödda vid förlossning.

Valproatserumkoncentrationen i navelsträngen, som motsvarar koncentrationen hos fostren, var liknande eller något högre än hos mödrarna.

Valproinsyra går över i bröstmjölk. I steady state är koncentrationen i bröstmjölk cirka 10 % av plasmakoncentrationen.

Biotransformation

Biotransformation sker genom glukuronidering och beta-, omega- och omega-1-oxidering. Ungefär 20 % av den administrerade dosen utsöndras i urinen som glukuronidester. Det finns mer än 20

metaboliter, varav de som uppstår vid omegaoxidation anses vara hepatotoxiska. Mindre än 5 % av en administrerad valproinsyredos uppträder oförändrad i urinen. Den viktigaste metaboliten är 3-ketovalproinsyra, av vilken upp till 3-60 % förekommer i urinen.

Eliminering

Hos friska försökspersoner är plasmaclearance 5-10 ml/min; clearance ökar om enzyminducerande antiepileptika intas (hos patienter med epilepsi uppmättes en nivå på 12,7 ml/min). När den används i monoterapi har den aktiva substansen en genomsnittlig plasmahalveringstid på 12-16 timmar, vilket inte förändras under långtidsbehandling.

Vid samtidig användning med andra antiepileptika kan plasmahalveringstiden reduceras till 6-8 timmar.

Valproatclearance hos barn och ungdomar över 10 års ålder är lik det som har rapporterats hos vuxna. Hos pediatrika patienter under 10 år varierar det systemiska clearancevärdet för valproat med åldern. Hos nyfödda och spädbarn upp till 2 månaders ålder är valproatclearance nedsatt jämfört med vuxna och är lägst direkt efter födseln. I en genomgång av den vetenskapliga litteraturen visade halveringstiden för valproat hos spädbarn under två månader på en betydande variabilitet som varierade från 1 till 67 timmar. Hos barn i åldern 2-10 år är valproatclearance 50 % högre än hos vuxna.

Halveringstiden förlängs hos patienter med leversjukdom. Vid överdosering har halveringstider på upp till 30 timmar observerats.

Linjäritet/icke-linjäritet

Förhållandet mellan dos och plasmakoncentration är linjärt. Det finns ingen direkt korrelation mellan plasmavalproatnivåer och effekt, men referensområdet anses vanligtvis vara i storleksordningen 340-700 µmol/l. Över 700 µmol/l kan ökade biverkningar förväntas.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Natriumvalproat har konstaterats vara teratogent och orsaka medfödda avvikelser, såsom njur- och skelettdefekter både hos möss, råttor och kaniner. I kroniska toxicitetsstudier på råttor och hundar observerades sänkt spermatogenes och testikelatrofi. Möjliga effekter av natriumvalproat på testikelutveckling, spermiebildning och fertilitet hos människa kan inte uteslutas.

I djurförsök har det observerats att exponering för valproat i livmodern leder till morfologiska och funktionella förändringar i hörselsystemet hos råttor och möss.

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Valproat var varken mutagen i bakterier eller i muslymfomanalys *in vitro* och inducerade inte DNA-reparation i primära hepatocytkulturer från råttor. *In vivo* erhöles däremot motstridiga resultat vid teratogena doser beroende på administreringsväg. Hos människor är den vanligaste administreringsvägen peroral. Efter oral administrering orsakade valproat inte kromosomavvikelser i benmärgen hos råttor och inte dominanta letala effekter hos möss. Intraperitoneal injektion av valproat ökade incidensen av DNA-strängbrott och kromosomavvikelser hos gnagare.

Dessutom har ökad incidens av syster-kromatidutbyten rapporterats i publicerade studier hos epileptiska patienter som exponerats för valproat jämfört med obehandlade friska försökspersoner. Dock erhöles motstridiga resultat vid jämförelse av data hos epileptiska patienter som behandlas med valproat jämfört med obehandlade epileptiska patienter. Den kliniska relevansen av dessa DNA- och kromosomfynd är okänd.

Icke-kliniska data från konventionella karcinogenicitetsstudier visade inte några särskilda risker för människa.

Akut toxicitet

Beroende på djurart och administreringsmetod är LD₅₀ : 0,5-1,5 g/kg. Symtomen som observerades

var ataxi, sedering, hypotermi, katalepsi, koordinationsstörningar och kräkningar.

Kronisk toxicitet

Testikelatrofi, degeneration av sädeskanalen och bristande spermatogenes på liknande sätt som lung- och prostatarelaterade förändringar har upptäckts i kroniska toxicitetsstudier på råttor och hundar. Morfologiska förändringar i leverceller har konstaterats hos råttor med orala doser. Vid intraperitoneala doser noterades leverdysfunktion och t.ex. hyperammonemi. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd.

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 för teratogena valproatdoser i den första generationen. De bakomliggande verkningsmekanismerna och kliniska relevansen av dessa fynd är okända.

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 1250 mg/kg/dag respektive 150 mg/kg/dag.

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 pediatrik 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).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Orfiril long 150 mg och 300 mg, kapselinnehåll:

Kalciumstearat, kolloidal metylerad kiseldioxid, ammoniometakrylatkopolymer (typ B), sorbinsyra, natriumhydroxid, etylcellulosa, dibutylsebakat, oljesyra.

Orfiril long 150 mg, kapselskal: gelatin, indigokarmin (E 132), natriumlaurilsulfat

Orfiril long 300 mg, kapselskal: gelatin, indigokarmin (E 132), kinolingult (E 104), natriumlaurilsulfat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaras i originalförpackningen. Håll flaskan väl stängd.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50, 100 och 200 kapslar fyllda i polyetenflaskor förseglade med ett polypropenlock. Locket innehåller en torkmedelskapsel som innehåller kiselgel.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruction

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: 13214
Orfiril long 300 mg: 13215

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 12 april 1999
Datum för den senaste förnyelsen: 26 mars 2010

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.03.2023