FASS

Ergenyl Retard

▼ M Rx Ff

Sanofi AB

Depottablett 300 mg

(vita, avlånga med skåra, längd 16 mm, bredd 6,6 mm)

Antiepileptikum

Aktiv substans:

Valproinsyra

ATC-kod:

N03AG01

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Ergenyl Retard depottablett 300 mg och 500 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2024-01-12.

▼ 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 Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

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

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

Kontraindikationer

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

Ergenyl Retard är kontraindicerat i följande situationer:

Behandling av epilepsi

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

Behandling av bipolär sjukdom

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

Dosering

Dosen anpassas efter ålder, kroppsvikt och individuell känslighet. Tabletten kan delas men bör ej tuggas eller krossas.

För små barn och andra personer som inte kan svälja tabletter finns andra valproatinnehållande produkter med andra beredningsformer.

Terapeutisk effekt uppnås vanligen vid plasmanivåer mellan 40-100 mg/l
(300-700 mikromol/l). Den optimala plasmakoncentrationen varierar mellan olika individer och troligen även hos samma individ vid olika tidpunkter.

Hos patienter utan annan antiepileptisk behandling, bör dosen helst ökas successivt i intervaller på 2-3 dagar för att nå optimal dosering.

Vid byte från annan terapi, alternativt tillägg till föregående behandling, bör ersättning med Ergenyl Retard ske gradvis så att den optimala doseringen uppnås samtidigt som annan behandling minskas och avslutas. Vid byte från behandling med konventionella Ergenyl tabletter till Ergenyl Retard rekommenderas bibehållen dygnsdos.

Tillägg av annat antiepileptiskt medel bör göras gradvis när det är nödvändigt.

Flickor och fertila kvinnor

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

Valproat är förskrivet och dispenserat enligt graviditetspreventionsprogrammet (avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

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 Graviditet).

Dosering

Initial dos är vanligen 10-15 mg/kg per dag motsvarande 2-5 tabletter (300 mg) eller 1-3 tabletter (500 mg) hos de flesta patienter (60-100 kg). Dosen titreras upp till optimal dos uppdelat på 1-2 dostillfällen.

Till vuxna är denna vanligen mellan 20-30 mg/kg per dag motsvarande 4-10 tabletter (300 mg) eller 2-6 tabletter (500 mg) om patienten väger mellan 60 och 100 kg. Om anfallskontroll inte uppnås med denna dos, kan dosen ökas ytterligare. Patienter måste övervakas noggrant när de får högre dagliga doser än 50 mg/kg.

Pediatrisk population
Rekommenderad dos till barn är ungefär 30 mg/kg per dag.

Maniska episoder vid bipolär sjukdom:
Vuxna:
Den dagliga dosen ska fastställas och kontrolleras individuellt av den behandlande läkaren.
Den rekommenderade initiala dagliga dosen är 750 mg. Dessutom har en startdos på 20 mg valproat per kg kroppsvikt i kliniska studier också visat sig ha en acceptabel säkerhetsprofil.
Depotformuleringar kan ges en eller två gånger dagligen.
Dosen bör höjas så snabbt som möjligt för att uppnå lägsta terapeutiska dos, som ger önskad klinisk effekt. Den dagliga dosen ska anpassas till det kliniska svaret för att fastställa lägsta effektiva dos för den individuella patienten.
Den genomsnittliga dagliga dosen valproat ligger vanligen mellan 1000 mg och 2000 mg. Patienter som får högre dagliga doser än 45 mg/kg kroppsvikt bör följas noggrant.

Fortsatt behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom ska anpassas individuellt och lägsta effektiva dos ska användas.

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

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 Överdosering). Dosen bör justeras i enlighet med klinisk övervakning av patienten (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Varningar och försiktighet

Leverskador
Undersökningar av leverfunktion skall utföras före behandlingen och periodvis under de första 6 månaderna särskilt hos riskpatienter. Uppföljning av leverfunktionen ska vid behov återupptas vid ändringar relaterade till samtidigt använda läkemedel som påverkar levern (dosökning eller insättning av nya läkemedel) (se även avsnitt Interaktioner; risken för leverskada relaterad till salicylater, övriga antiepileptika och cannabidiol). Leverskada, även letal, har rapporterats. I de flesta fall inträffade sådan leverskada under de första 6 månaderna av behandlingen. De patienter som löper störst risk är spädbarn och barn under 3 år med allvarliga anfallstillstånd, särskilt de med hjärnskada, utvecklingsstörning och (eller) kongenital metabolisk eller degenerativ sjukdom. Sådana metaboliska störningar är

mitokondriella sjukdomar, såsom karnitinbrist, rubbning i ureacykeln och POLG-mutationer (se avsnitt Kontraindikationer). Efter tre års ålder minskar risken signifikant och avtar därefter gradvis med åldern.
Monoterapi rekommenderas till barn under 3 år, men fördelarna med behandling med Ergenyl Retard ska vägas mot riskerna för att drabbas av en leverskada eller pankreatit (se även avsnitt Interaktioner). Samtidig användning av acetylsalicylsyra bör undvikas hos barn under 3 år p.g.a. risken för levertoxicitet (se avsnitt Interaktioner).

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

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

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

Övriga försiktighetsåtgärder
Blodundersökningar (blodkroppsräkning, inklusive räkning av

trombocyter, blödningstid och koagulationsprov) rekommenderas innan behandlingen påbörjas eller före kirurgi och i händelse av spontana blåmärken eller blödning (se avsnitt Biverkningar).

Hos patienter med njurinsufficiens kan det vara nödvändigt att minska dosen som resultat av ökning av nivåerna av fri valproinsyra i serum.
Immunologiska sjukdomar har undantagsvis noterats under behandling med Ergenyl Retard vilket bör beaktas vid behandling av patienter med systemisk lupus erytematosus.

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

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

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

Ergenyl Retard är kontraindicerat i följande situationer:

Behandling av epilepsi

- under graviditet, förutom i de fall det inte finns någon lämplig alternativ behandling (se avsnitt Kontraindikationer och Graviditet).

- hos fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt Kontraindikationer och Graviditet).

Behandling av bipolär sjukdom

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

Villkor för graviditetspreventionsprogrammet:
Förskrivaren måste försäkra sig om att:

- Individuella förhållanden bör utvärderas i varje enskilt fall, involvera patienten i diskussionen, för att garantera hennes delaktighet, diskutera behandlingsalternativ och säkerställa att hon förstår riskerna och de åtgärder som behövs för att minimera riskerna.
- sannolikheten för graviditet utvärderas för alla kvinnliga patienter.
- patienten har förstått och bekräftat risken med medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar, inklusive omfattningen av dessa risker för barn som har exponerats för valproat i livmodern.
- patienten förstår behovet av att genomföra ett graviditetstest innan behandlingen påbörjas och under behandlingen, efter behov.
- patienten ges råd om preventivmedel och att patienten är kapabel att uppfylla behovet av att använda ett effektivt

preventivmedel (för mer information se avsnittet preventivmedel i denna varningsruta), utan avbrott under hela behandlingstiden med valproat.

- patienten förstår behovet av regelbunden (minst årlig) utvärdering av behandlingen av en specialistläkare med erfarenhet av att behandla epilepsi eller bipolära sjukdomar.
- patienten förstår behovet av att rådfråga sin läkare så snart hon planerar en graviditet för att säkerställa en tidig diskussion och byte till en alternativ behandling före konception, och innan användande av preventivmedel avbryts.
- patienten förstår behovet av att omedelbart kontakta sin läkare vid graviditet.
- patienten har fått patientinformationsbroschyren.
- patienten har bekräftat att hon har förstått de risker och nödvändiga försiktighetsåtgärder som är förknippade med användning av valproat (årlig 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 antikonceptionsmetod ska patienten involveras i diskussionen för att garantera hennes

delaktighet och följsamhet till de valda åtgärderna. Även om hon har amenorré måste hon följa alla råd om ett effektivt preventivmedel.

Östrogeninnehållande produkter
Samtidig användning med östrogeninnehållande produkter, inklusive hormonella preventivmedel som innehåller östrogen, kan eventuellt leda till minskad effekt av valproat (se avsnitt Interaktioner). Förskrivare bör övervaka kliniskt svar (anfallskontroll eller humörkontroll) vid initiering eller avbrytande av östrogeninnehållande produkter.
Däremot reducerar valproat inte effekten av hormonella preventivmedel.

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

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

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

Vid graviditet

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

Apotekspersonal måste se till att:

- patientkortet lämnas ut i samband med varje expediering av v alproat 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.

Suicidtankar och självmordsbeteende

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

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

Rubbning i ureacykeln och risk för hyperammonemi

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

Patienter med ökad risk för karnitinbrist

Administrering av valproat kan orsaka eller förvärra karnitinbrist, som kan resultera i hyperammonemi (som kan leda till hyperammonemisk encefalopati). Andra symtom såsom levertoxicitet, hypoketotisk hypoglykemi, myopati, inklusive

kardiomyopati och rabdomyolys, samt Fanconis syndrom har rapporterats, särskilt hos patienter med riskfaktorer för karnitinbrist eller tidigare karnitinbrist. Risken för symtomatisk karnitinbrist under behandling med valproat är ökad hos patienter med metaboliska störningar, såsom mitokondriella sjukdomar relaterade till karnitin (se även Patienter med känd eller misstänkt mitokondriell sjukdom och Rubbning i ureacykeln och risk för hyperammonemi) och hos patienter med minskat intag av karnitin från kosten, hos patienter under 10 år samt patienter som samtidigt använder pivalatkonjugerade läkemedel eller andra antiepileptika.

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

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

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

Se även avsnitt Interaktioner, Biverkningar och Överdosering.

Karbapenemer

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

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

Användning av alkohol rekommenderas inte under behandling med valproat.

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

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

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

försenad utveckling, psykomotorisk regression, axonal sensorimotorisk neuropati, myopati, cerebellär ataxi, oftalmoplegi, eller komplicerad migrän med occipital aura. Test för POLG-mutation ska utföras i överensstämmelse med aktuell klinisk praxis för diagnostisk utvärdering av dessa störningar (se avsnitt Kontraindikationer).

Förvärrade kramper

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

Ergenyl Retard innehåller natrium

300 mg:

Detta läkemedel innehåller 28 mg natrium per tablett, motsvarande 1 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

500 mg:

Detta läkemedel innehåller 47 mg natrium per dospåse, motsvarande 2 % av WHOs högsta rekommenderat dagligt intag (2 g natrium för vuxna).

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

Interaktioner

Följande kombinationer med Ergenyl Retard kan kräva dosanpassning:

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

Effekten av följande läkemedel kan påverkas av valproat:

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

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

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

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

kombinationsterapi ha tillgång till bestämningar av fritt fenytoin i plasma. I allmänhet behöver ej doseringen av fenytoin ändras när valproat insättes.

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

Lamotrigin: Valproinsyra hämmar metabolismen av lamotrigin och förlänger den genomsnittliga halveringstiden nästan tvåfaldigt. Denna interaktion kan leda till ökad lamotrigintoxicitet, särskilt allvarliga hudutslag. Klinisk uppföljning rekommenderas därför och doseringen ska justeras (lamotrigindosen ska sänkas) när det är lämpligt.

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

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

Olanzapin: Valproat kan sänka plasmakoncentrationen av olanzapin.

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

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

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

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

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

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

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

Ergenyl Retard påverkar inte serumkoncentrationen av litium.

Effekten av valproat kan påverkas av följande läkemedel:

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

Antiepileptika med enzyminducerande effekt (bl.a. *fenytoin, fenobarbital, karbamazepin*) sänker serumkoncentrationen av valproinsyra. Vid kombinationsterapi bör doseringen justeras i enlighet med kliniskt svar och blodnivå.
När antiepileptika med enzyminducerande effekt utsättes efter kombinationsbehandling med valproat, kan plasmakoncentrationen av valproinsyra stiga eftersom induktionen av dess metabolism upphör.

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

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

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

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

Karbapenemer (som doripenem, ertapenem, imipenem, meropenem, panipenem): En minskning av halten valproinsyra i blodet har rapporterats vid samtidig behandling med karbapenemer, vilket resulterade i en 60-100 % minskning av valproinsyranivåerna inom cirka två dagar. På grund av det snabba

insättandet och omfattningen av denna minskning, anses inte samtidig administrering av karbapenemer till patienter som stabiliserats på valproinsyra vara hanterbar och ska därför undvikas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

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

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

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

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

Övriga interaktioner:

Risk för leverskada

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

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

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

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

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

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

Ergenyl Retard kan förstärka den sedativa effekten av alkohol.

Östrogeninnehållande produkter, inklusive hormonella preventivmedel som innehåller östrogen

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

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

Graviditet

Behandling av epilepsi

- Valproat är kontraindicerat under graviditet, förutom i de fall det inte finns någon lämplig alternativ behandling

- Valproat är kontraindicerat för användning hos fertila kvinnor om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet är uppfyllda (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet)

Behandling av bipolär sjukdom

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

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

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 utvecklingsneurologiska störningar vid både valproat i monoterapi och polyterapi jämfört med populationen som inte exponerats för valproat.
I djur har teratogena effekter påvisats hos möss, råttor och kaniner (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

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 i den allmänna befolkningen (ca 2-3 %).
Risken för allvarliga medfödda missbildningar hos barn efter exponering för polyterapi med valproat i livmodern är högre än risken för exponeringen för polyterapi med antiepileptika utan valproat.
Denna risk är dosberoende vid valproat i monoterapi och tillgängliga data tyder på att den är dosberoende vid valproat i polyterapi. Tröskelvärdet, under vilket det inte föreligger någon risk, kan dock inte fastställas.

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

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

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

När valproat administreras i monoterapi visar studier av barn i förskoleåldern, som exponerats för valproat i livmodern, att upp till 30-40 % är försenade i sin tidiga utveckling såsom att tala och gå senare, ha lägre intellektuell förmåga, språksvårigheter (tala och förstå) och minnesproblem.

Intelligenskvoten (IQ) som uppmättes hos skolbarn (6 år) som exponerats för valproat i livmodern, var i genomsnitt 7-10 enheter lägre än hos barn som exponerats för andra antiepileptika. Även om inverkan av förväxlingsfaktorer (confounding factors) inte kan uteslutas, finns det bevis för att risken för intellektuell nedsättning hos barn som exponerats för valproat kan vara oberoende av maternell IQ.

Det finns begränsade data avseende långtidseffekter.

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

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

Exponering för valproat i livmodern kan också resultera i hörselnedsättning eller dövhet på grund av missbildningar i öra och/eller näsa (sekundär effekt) och/eller direkt toxicitet på hörselfunktionen. Fall beskriver både ensidig och bilateral dövhet eller hörselnedsättning. Utfallet har inte rapporterats i samtliga fall, men i majoriteten av de fall där utfall rapporterats var skadan irreversibel.
Exponering för valproat i livmodern kan leda till ögonmissbildningar (inklusive kolobom, mikroftalmi) som har rapporterats i samband med andra medfödda missbildningar. Dessa ögonmissbildningar kan påverka synen.

Flickor och fertila kvinnor (se ovan och avsnitt Varningar och försiktighet)

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 Varningar och försiktighet). 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 Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

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 dos en 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 Dosering).

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 neuralrörsdefekter eller andra missbildningar. Tillskott av folsyra före graviditeten kan

minska risken för neuralrörsdefekter 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 Varningar och försiktighet och Interaktioner).

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 rapporerats 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 bröstmjölk med en koncentration på mellan 1 % och 10 % av moderns serumnivåer. Hematologiska sjukdomar har noterats hos nyfödda/spädbarn som ammats av behandlade kvinnor (se avsnitt Biverkningar).

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

Fertilitet

Amenorré, polycystiska ovarier och förhöjda testosteronnivåer har rapporterats hos kvinnor som använder valproat (se avsnitt Biverkningar). Administrering av valproat kan också försämra fertiliteten hos män (se avsnitt Biverkningar). Fertilitetsdysfunktioner är i vissa fall reversibla minst 3 månader efter avslutad behandling. Begränsat antal fallrapporter tyder på att en kraftig dosreduktion kan förbättra fertilitetsfunktionen. I vissa andra fall var emellertid reversibiliteten hos manlig infertilitet okänd.

Trafik

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

Biverkningar

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

Lista med biverkningar i tabellform

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

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)				myelodysplastiskt syndrom	
Blodet och lymfsystemet		anemi, trombocytopeni, nedsatt trombocyt adhesivite	pancytopeni, leukopeni	eosinofili, benmärgsdepression inkluderande erytrocytaplasi (pure red cell	

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
		t, förlängd blödningstid		aplasia), a granulocytos, makrocytär anemi, makrocytos	
Endokrina systemet			SIADH (Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH), hyperandrogenism (hirsutism, virilism, acne, håravfall enligt manligt mönster och/eller ökning av androgener)	hypotyreos	

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
Metabolism och nutrition		hyponatremi, viktökning***		hyperammonemi**, fetma	Karnitinbrist (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet)
Psykiska störningar		förvirringstillstånd, hallucinationer, aggressivitet, agitation, uppmärksamhetsstörning	insomningssvårigheter	psykos, beteendeavvikelser, psykomotorisk hyperaktivitet, inlärningssvårigheter i inlärningssvårigheter	
Centrala och perifera nervsystemet	tremor	extrapyramidala symtom, stupor*, somnolens, kramper*, försämrat	ataxi, koma*, encefalopati*, letargi*, reversibel parkinsonism, parestesier,	reversibel demens associerad med reversibel hjärnatrofi, kognitiv störning, diplopi	

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
		minne, huvudvärk, nystagmus, yrsel	förvärrade kramper (se avsnitt Varningar och försiktighet)		
Öron och balansorgan		dövhet			
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			pleurautgjutning		
Blodkärl		blödningar	vaskulit		
Magtarmkanalen	illamående	smärtor i övre magtrakten, kräkningar, diarré, tandköttsproblem (huvudsakligen	pankreatit (ibland letal)	obstipation	

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
		gingival hyperplasi), stomatit			
Lever och gallvägar		leverskada, förändringar i levervärden såsom förhöjda transaminas- och fosfatasvärden.	svår leverpåverkan (ibland med letal levernekros) hos barn under 3 års ålder, vilka stått på kombinationsbe-handling	svår leverpåverkan hos barn över 3 år	
Hud och subkutan vävnad		överkänslighetsreaktioner, övergående och/eller dosberoende håravfall, problem med	hårproblem (som onormal hårstruktur, ändrad hårfärg, onormal hårväxt), angioödem, hudutslag	toxisk epidermal nekrolys, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, DRESS (Drug	

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
		naglar och nagelbädd		Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)	
Muskuloskeletala systemet och bindväv			sänkt bentäthet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter som står på långtids-behandling med Ergenyl Retard. (Mekanismen, genom vilken Ergenyl Retard påverkar skelett-metabolisme	systemisk lupus erythematosus (SLE), rabdomyolys	

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
			n, har inte identifierats.)		
Njurar och urinvägar		urininkontinens	ökad miktionsfrekvens, njursvikt	enures, tubululär interstitiell nefrit, Fanconis syndrom	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		dysmenorré	amenorré	manlig infertilitet (se avsnitt Graviditet), polycystiska ovarier	
Allmänna symtom		ökad aptit, anorexi och viktförlust	hypotermi, trötthet, perifert ödem		
Undersökningar				minskning av koagulationsfaktorer (minst en), onormala koagulationstester (såsom	

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
				förlängd protrombintid, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, förlängd trombintid, förhöjt INR-värde), biotinbrist/biotinidasbrist	

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

**) Isolerad och måttlig hyperammonemi utan ändringar i leverfunktionsprover kan förekomma, men bör inte leda till att behandlingen avbryts. Hyperammonemi med neurologiska symtom har också rapporterats. I sådana fall bör ytterligare undersökningar

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt	Ingen känd frekvens
övervägas (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet Rubbning i ureacykeln och risk för hyperammonemi och Patienter med ökad risk för karnitinbrist). ***) Viktökning är en riskfaktor för polycystiskt ovariesyndrom och bör övervakas noggrant (se avsnitt Varningar och försiktighet).					

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

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

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

Medfödda missbildningar och utvecklingsstörning (se avsnitt Varningar och försiktighet och avsnitt Graviditet).

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

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

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

Utgången är oftast gynnsam, men dödsfall har inträffat.
Symtomen kan emellertid vara varierande och anfall har rapporterats vid mycket höga plasmanivåer.
Fall av intrakraniell hypertension i samband med hjärnödem har rapporterats.
Natriuminnehållet i läkemedlet kan orsaka hypernatremi vid överdosering.

Symtomatisk behandling vid överdos: ventrikelsköljning, vilken är meningsfull upp till 10 till 12 timmar efter intag, osmotisk diures, övervakning av hjärta och andning. Vid massiv överdos kan hemodialys eller hemoperfusion utföras. Naloxon kan prövas (ofta krävs högre dos än för opiater). Vid kramper: diazepam.
Om överdoseringen av valproat leder till hyperammonemi kan karnitin administreras intravenöst för att normalisera ammoniaknivåerna.

Farmakodynamik

Ergenyl Retard är ett antiepileptiskt bredspektrummedel.

Verkningsmekanism
Valproat utövar huvudsakligen sina effekter på centrala nervsystemet.
Dess huvudsakliga verkningsmekanism synes vara relaterad till en förstärkning av den GABA-minerga aktiviteten.

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

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

Farmakokinetik

Absorption

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

Metabolism

Halveringstiden är hos de flesta patienter 8-20 timmar, men kan i enstaka fall vara betydligt längre. Nedsatt njurfunktion förlänger halveringstiden. Halveringstiden i plasma för barn under 2 månader kan vara förlängd ända upp till 60 timmar, men för äldre barn är den densamma som för vuxna. Sambanden mellan given dos och effekt respektive plasmakoncentration och effekt är ofullständigt utredda. Jämviktskoncentration uppnås i regel efter 3-5 dagars behandling. Koncentrationen i likvor uppgår till cirka 10 % av plasmakoncentrationen. Natriumvalproat är proteinbundet till cirka 90 %. Den höga proteinbindningsgraden kan medföra risk för kliniskt betydelsefulla interaktioner med andra antiepileptika, främst fenytoin (se avsnitt Interaktioner).
Tillfredställande effekt uppnås oftast inom koncentrationsområdet 300-700 mikromol/l, men hänsyn måste tas till patientens totala kliniska situation. (Se avsnitt Dosering).

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

Distribution

Placentapassage (se avsnitt Graviditet)
Valproat passerar placentabarriären hos djurarter och hos människor.

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

Eliminering

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

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

Ergenyl Retard depottablett
Ergenyl Retard har lägre C_{max} och mindre fluktuationer i plasmakoncentration över dygnet jämfört med enterotablett.

Maximal plasmakoncentration nås inom ca. 7 timmar med en halveringstid på mellan 13 och 16 timmar.
Ergenyl Retard har en modifierad frisättning och innehåller en matris som är olöslig. Denna matris tas inte upp av magtarmkanalen utan elimineras via avföringen där den kan synas.

Prekliniska uppgifter

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

I toxicitetsstudier med upprepade doser rapporterades testikeldegeneration/atrofi eller spermatogenesavvikelser och en minskning av testiklarnas vikt hos vuxna råttor och hundar efter oral administrering i doser på 400 mg/kg/dag respektive 150 mg/kg/dag med associerade NOAELs för testikelfynd på 270 mg/kg/dag hos vuxna råttor respektive 90 mg/kg/dag hos vuxna hundar. Jämförelser av säkerhetsmarginaler baserade på extrapolerad AUC hos råttor och hundar tyder på att det eventuellt inte finns någon säkerhetsmarginal.
Hos unga råttor observerades en minskning av testiklarnas vikt endast vid doser som översteg den högsta tolererade dosen (från 240 mg/kg/dag intraperitonealt eller intravenöst) och utan några associerade histopatologiska förändringar. Inga effekter på de manliga reproduktionsorganen noterades vid tolererade doser (upp till 90 mg/kg/dag). Baserat på dessa data ansågs unga djur inte vara mer mottagliga för testikelfynd än vuxna. Testikelresultatens relevans för pediatrisk population är okänd.
I en fertilitetsstudie hos råttor förändrade valproat i doser upp till 350 mg/kg/dag inte den manliga reproduktionfömågan. Manlig

infertilitet har dock identifierats som en oönskad effekt hos människor (se avsnitt Graviditet och Biverkningar).

Mutagenicitet och karcinogenicitet

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

Reproduktionstoxicitet

Valproat inducerade teratogena effekter (missbildningar av flera organsystem) hos möss, råttor och kaniner.
Beteendeförändringar har observerats i första generationen avkomma av möss och råttor efter exponering i livmodern. Vissa beteendeförändringar har också observerats i andra generationen och de var mindre uttalade i tredje generationen av möss efter en

akut exponering i livmodern i teratogena valproat doser av den första generationen. De bakomliggande verkningsmekanismerna och kliniska relvansen av dessa fynd är okända.
Djurstudier visar att exponering för valproat i livmodern resulterar i morfologiska och funktionella förändringar av hörselsystemet hos råtta och mus.

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

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Ergenyl Retard 300 mg.	*per tab.*
Natriumvalproat	199,8 mg
Valproinsyra	87 mg
Motsvarande 300 mg natriumvalproat per tablett	

Ergenyl Retard 500 mg	*per tab.*
Natriumvalproat	333 mg
Valproinsyra	145 mg
Motsvarande 500 mg natriumvalproat per tablett.	

Förteckning över hjälpämnen
Depottabletter 300 mg: Etylcellulosa, hypromellos, vattenhaltig kolloidal kiseldioxid, sackarinnatrium, polyakrylat, makrogol, talk, titandioxid.

Depottabletter 500 mg: Etylcellulosa, hypromellos, vattenfri kolloidal kiseldioxid, vattenhaltig kolloidal kiseldioxid, sackarinnatrium, polyakrylat, makrogol, talk, titandioxid.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Valproinsyra

Miljörisk: Användning av valproinsyra har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.
Nedbrytning: Valproinsyra är potentiellt persistent.
Bioackumulering: Valproinsyra har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

PEC (µg/L) = $(A*10^{9}*(100-R))/(365*P*V*D*100) = 1.5*10^{-6}$ *A*(100-R)

PEC = 0.245 µg/L

Where:
A = 1636.091 kg (total sold amount API in Sweden year 2019, data from IQVIA)
R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $9*10^6$
V (l/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref I)
D = factor of dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata):

EC_{50} 72 h (biomass) = >100 000 µg/L

EC_{50} 72 h (growth rate) = >100 000 µg/L

NOEC = 100 000 µg/L
(OECD 201)
(Ref II)

Crustacean (Daphnia magna):

EC_{50} 48 h (immobilization) = >100 000 µg/L

NOEC 48 h (immobilization) = >100 000 µg/L
(OECD 202)
(Ref III)

Chronic toxicity crustacean (Daphnia magna)

NOEC, EC_{50}, EC_{10} 21 d (reproduction) ≥ 8870 µg/L

(OECD 211)
(Ref IV)

Fish (Danio rerio):

LC_{50} 96 h (lethality) = 66 000 µg/L

(OECD 236)
(Ref V)

Chronic toxicity fish (Danio rerio)
NOEC 30 d (mortality) ≥ 10 200 µg/L
(OECD 210)
(Ref VI)

Other ecotoxicity data:
PNEC = 887 µg/L

The PNEC is calculated with the following formula: lowest EC_{10} or NOEC/10 (Assessment factor justification: three long-term toxicity endpoints available for three trophic levels: algae, daphnia and fish)

EC_{10} for *Daphnia magna* has been used for this calculation since it is the most sensitive of the tested species.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)
PEC/PNEC = 0.245 µg/L / 887 µg/L = 0.00028, i.e. PEC/PNEC ≤ 0.1, which justifies the phrase *"Use of valproic acid has been considered to result in insignificant environmental risk".*

Biodegradation
Ready biodegradability:
Test showed 48 % degradation in 28 days.
(OECD 301)
(Ref VII)

Justification of chosen degradation phrase:
Valproic acid fails to pass the criteria for ready biodegradability. The phrase *"Valproic acid is potentially persistent"* is thus chosen.

Bioaccumulation

Partition coefficient

Log K_{ow} = 2.60 at pH 7

(OECD 107)

(Ref VIII)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log K_{ow} < 4 at pH 7, valproic acid has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

Most drug is metabolized to glucuronide conjugates (30-50 %) of the parent drug or of metabolites. Another large portion is metabolized through mitochondrial β-oxidation (40 %). The remainder of metabolism (15-20 %) occurs through oxidation, hydroxylation, and dehydrogenation.

Most drug is eliminated through hepatic metabolism, about 30-50 %. The other major contributing pathway is mitochondrial β-oxidation, about 40 %. Other oxidative pathways make up an additional 15-20 %. Less than 3 % is excreted unchanged in the urine.
(Ref IX).

References

I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment . https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-informat

II. Sanofi, Internal Report: Growth inhibition test with Sodium Valproate on Algae (Pseudokirchneriella subcapitata). OECD 201. Report # 11/157-022AL, March 2012.
III. Sanofi, Internal Report:Acute immobilization test with Sodium Valproate on Daphnia (Daphnia magna). OECD 202. Report #11/157-023DA, March 2012
IV. ECHA, registration dossier on 2-propylvaleric acid, Long-term toxicity to aquatic invertebrates, Read across on Sodium Valproate. Available on (2021-08-24): https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/
V. Sanofi, Internal report: Sodium Valproate: Fish Embryo Acute toxicity (FET) test. OECD 236. Report # 3200886, April 2015
VI. ECHA, registration dossier on 2-propylvaleric acid, Long-term toxicity to fish, Read across on Sodium Valproate. Available on (2021-08-24): https://echa.europa.eu/fr/registration-dossier/-/registered-dossier/
VII. Sanofi, Internal Report: Determination of the ready biodegradability CO2 evolution test. OECD 301B. Report # 32153 ECS, February 2007
VIII. Henczi, M., Nagy, J., Weaver, D.F., 1995. Determination of Octanol-water Partition Coefficients by an HPLC method for Anticonvulsant Structure-activity studies. Journal of Pharmacy and Pharmacology. 47, 345-347.
IX. Drug Bank - Valproic acid - retrieved from drugbank.com 2021-08-24, find here.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.
18 månader (endast för 300 mg 2x49x1 blister, endos).
Depottabletterna kan dosdispenseras på apotek. Hållbarheten är då 3 månader.

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen (fuktkänsliga).

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Depottablett.

Vit, avlång med skåra. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

Förpackningsinformation

Depottablett 300 mg vita, avlånga med skåra, längd 16 mm, bredd 6,6 mm
2 x 50 styck burk, 162:14, F
2 x 49 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Depottablett 500 mg vita, avlånga med skåra, längd 17,4 mm, bredd 9,4 mm
2 x 50 styck burk, 224:28, F
2 x 49 x 1 styck blister (fri prissättning), *tillhandahålls ej*