Orfiril

Desitin

Enterotablett 150 mg
(vit till svagt gul, rund, kupad, 8,5 x 8,5 mm)

Antiepileptikum

Aktiv substans:
Valproinsyra

ATC-kod:
N03AG01

Läkemedel från Desitin omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:
Orfiril enterotablett 150 mg och 300 mg

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

Texten är baserad på produktresumé: 2024-02-01.

▼ 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.

Kontraindikationer

Orfiril är kontraindicerat i följande situationer:

- Överkänslighets mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Akut intermittent porfyri.
- Leverinsufficiens.
- Rubbningar i ureacykeln (se avsnitt Varningar och försiktighet).

- Patienter med okorrigerad systemisk primär karnitinbrist (se avsnitt Varningar och försiktighet Patienter med ökad risk för karnitinbrist).
- Under graviditet såvida 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).

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).

Dosering

Flickor och fertila kvinnor

Behandling med valproat måste inledas och övervakas av en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi. 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 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

Till vuxna utan annan antiepileptisk medicinering:
Initialt 300 mg 3 gånger dagligen i samband med måltid. Därefter ökas dygnsdosen med 300 mg var tredje dag till anfallsfrihet.

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

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

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

Administreringssätt

Tabletterna skall sväljas hela.

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

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

Varningar och försiktighet

Lever- och pankreasskador
Undersökningar av leverfunktion ska utföras före behandlingen och periodvis under de första 6 månaderna särskilt hos riskpatienter. Uppföljning av leverfunktionen ska vid behov återupptas vid ändringar relaterade till samtidigt använda läkemedel som påverkar levern (dosökning eller insättning av nya läkemedel) (se även avsnitt Interaktioner; risken för leverskada relaterad till salicylater, övriga antiepileptika och cannabidiol).
Leverskada, även letal, har rapporterats. Fatal leverskada har främst observerats hos spädbarn och barn under 3 år med allvarliga anfallstillstånd, särskilt de med hjärnskada, utvecklingsstörning, kongenital metabolisk sjukdom inklusive mitokondriell sjukdom såsom karnitinbrist, rubbningar i ureacykeln, POLG-mutationer (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet) eller degenerativ sjukdom. Risken för leverskada synes vara särskilt stor hos patienter med ärftliga rubbningar i fettsyrametabolismen eller ureacykeln och vid mitokondriesjukdom. Behandling med natriumvalproat bör sannolikt undvikas vid dessa tillstånd. Risken för leverskada ökar även vid kombinationsbehandling med enzyminducerande antiepileptika. Karnitinbrist vid behandling med natriumvalproat kan öka risken för leverskada och har särskilt observerats hos yngre barn, unga barn med utvecklingsstörning eller degenerativ sjukdom, och vid kombinationsbehandling med flera antiepileptika.
Särskild uppmärksamhet måste ägnas följande tecken på leverskada: en reduktion av den antiepileptiska effekten som kännetecknas av att de epileptiska anfallen återkommer eller ökar i frekvens, en känsla av fysisk svaghet, aptitförlust, illamående eller upprepade kräkningar, epigastrisk smärta av okänd genes, allmän eller lokal ödembildning, apati, medvetanderubbningar med förvirring, upprymdhet och motoriska störningar. I mycket sällsynta fall har också skador på bukspottkörteln med liknande kliniska kännetecken iakttagits. Barn och spädbarn ska observeras noggrant med avseende på dessa kliniska egenskaper. Om de ovan nämnda symptomen kvarstår eller är allvarliga, ska lämpliga laboratorieundersökningar utföras utöver en grundlig klinisk undersökning.

Koagulationsstatus
Försiktighet skall iakttas vid koagulationsrubbningar, trombocytopeni och njurinsufficiens. Orfiril kan potentiera effekten av läkemedel med inverkan på blodkoagulationen som warfarin och salicylater.

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

Lupus erythematosus

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

Kontroll av blodbilden, särskilt trombocyter, lever och pankreasfunktion skall göras på vuxna vid behov och på barn i början av behandlingen. Detta gäller speciellt i tidigt skede av behandlingen.

Kolhydrattillförsel bör undvikas vid uppkomst av bieffekter.

Trötthet uppkommer oftare vid samtidig medicinering med andra antiepileptika.

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

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

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

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 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 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 Varningar och försiktighet Patienter med ökad risk för karnitinbrist och Leverskador).

Patienter med ökad risk för karnitinbrist
Administrering av valproat kan orsaka eller förvärra karnitinbrist, som kan resultera i hyperammonemi (som kan leda till hyperammonemisk encefalopati). Andra symtom såsom levertoxicitet, hypoketotisk hypoglykemi, myopati, inklusive kardiomyopati och rabdomyolys, samt Fanconis syndrom har rapporterats, särskilt hos patienter med riskfaktorer för karnitinbrist eller tidigare karnitinbrist. Risken för symtomatisk karnitinbrist under behandling med valproat är ökad hos patienter med metaboliska störningar, såsom mitokondriella sjukdomar relaterade till karnitin (se även avsnitt Varningar och försiktighet 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.

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

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

Graviditetspreventionsprogram

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

Orfiril är kontraindicerat i följande situationer:

- under graviditet såvida 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).

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.
- 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 li vmodern.
- 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) 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.

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 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.

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).

Natriuminnehåll
Orfiril 150 mg enterotabletter; Detta läkemedel innehåller 20,7 mg natrium per tablett, motsvarande 1 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.
Orfiril 300 mg enterotabletter; Detta läkemedel innehåller 41,4 mg natrium per tablett, motsvarande 2 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag på 2 g natrium för vuxna.

Interaktioner

Följande kombinationer med Orfiril kan kräva dosanpassning: acetylsalicylsyra, aciklovir, amitriptylin, antimikrobiella läkemedel tillhörande karbapenemgruppen, cimetidin, erytromycin, etosuximid, felbamat, fenytoin, fenobarbital, fluoxetin, karbamazepin, klomipramin, kolestyramin, lamotrigin, lorazepam, meflokin, nimodipin, nortriptylin, pivampicillin, pivmecillinam, salicylater, topiramat, valaciklovir, rifampicin, warfarin och zidovudin.
Nivåerna av valproinsyrametaboliter kan öka vid samtidig användning av fenytoin eller fenobarbital. Patienter som behandlas med dessa två läkemedel bör därför övervakas noga för tecken och symptom på hyperammonemi.

Orfiril kan förstärka den sedativa effekten av alkohol.

Orfiril kan förstärka den sedativa effekten av antidepressiva medel.

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

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

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

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

Haloperidol
Den sedativa effekten av haloperidol kan förstärkas av valproater.

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

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

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

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

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

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

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

Olanzapin
Valproat kan sänka plasmakoncentrationen av olanzapin.

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

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

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

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

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

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

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

Topiramat
Vid samtidig behandling med valproat och topiramat ökar clearance av båda medlen signifikant men måttligt (10-15%) med lätt sänkta plasmakoncentrationer som följd. I vissa fall har samtidig administrering av valproinsyra och topiramat satts i samband med hyperammonemi med eller utan encefalopati.

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

Pivalatkonjugerade läkemedel
Samtidig användning av valproat och pivalatkonjugerade läkemedel (såsom 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.

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

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

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

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

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

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

Antimikrobiella läkemedel tillhörande karbapenemgruppen
En minskning av halten valproinsyra i blodet har rapporterats vid samtidig behandling med karbapenemer, vilket resulterade i en 60-100 % minskning av valproinsyranivåerna inom cirka två dagar. På grund av det snabba insättandet och omfattningen av denna minskning, anses inte samtidig administrering av karbapenemer till patienter som stabiliserats på valproinsyra vara hanterbar och ska därför undvikas (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Warfarin och salicylater
Orfiril kan potentiera effekten av läkemedel med inverkan på blodkoagulationen som warfarin och salicylater.

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

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

Litium
Vid kombination med litium skall plasmakoncentrationerna av båda aktiva substanserna följas regelbundet.

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 östrogenprogesteron-medel hos kvinnor som får hormonellt preventivmedel.

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

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

Graviditet

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)

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 (inkusive 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 adminstreras i monoterapi, studier av barn i förskoleåldern, som exponerats för valproat i livmodern, visar att upp till 30-40% är försenade i sin tidiga utveckling såsom att tala och gå senare, ha lägre intellektuell förmåga, språksvårigheter (tala och förstå) och minnesproblem.
Intelligenskvoten (IQ) som uppmättes hos skolbarn (6 år) som exponerats för valproat i livmodern, var i genomsnitt 7-10 enheter lägre än hos barn som exponerats för andra antiepileptika. Även om inverkan av förväxlingsfaktorer (confounding factors) inte kan uteslutas, finns det bevis för att risken för intellektuell nedsättning hos barn som exponerats för valproat kan vara oberoende av maternell IQ.
Det finns begränsade data avseende långtidseffekter.
Tillgängliga data från en populationsbaserad studie visar att barn som exponerats för valproat i livmodern har en ökad risk för autismspektrumstörning (cirka 3 gånger högre) och autism (cirka 5 gånger högre) jämfört med den oexponerade studiepopulationen.

Tillgängliga data från en annan populationsbaserad studie visar att barn som exponerats för valproat i livmodern har en ökad risk att utveckla ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) (cirka 1,5 gånger högre) jämfört med den oexponerade studiepopulationen. Exponering för valproat i livmodern kan också resultera i hörselnedsättning eller dövhet på grund av missbildningar i öra och/eller näsa (sekundär effekt) och/eller direkt toxicitet på hörselfunktionen. Fall beskriver både ensidig och bilateral dövhet eller hörselnedsättning. Utfallet har inte rapporterats i samtliga fall, men i majoriteten av de fall där utfall rapporterats var skadan irreversibel.
Exponering för valproat i livmodern kan leda till ögonmissbildningar (inklusive kolobom, mikroftalmi) som har rapporterats i samband med andra medfödda missbildningar. Dessa ögonmissbildningar kan påverka synen.

Flickor och fertila kvinnor (se ovan och avsnitt 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.

Gravida kvinnor
Valproat som behandling för epilepsi är kontraindicerat under graviditet såvida 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 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 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 Orfiril, 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 Orfiril kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning.

Biverkningar

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

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

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Neoplasier; benigna,				Myelodysplastiskt syndrom		

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)						
Blodet och lymfsystemet		Anemi, lindrig trombocytopeni, nedsatt trombocytadhesivitet	Pancytopeni, svår leukopeni	Benmärgsskada, svår trombocytopeni, aplasi av röda blodkroppar, eosinofili, agranulocytos, sänkt fibrinogenhalt, makrocytär anemi, makrocytos	Neutropeni	
Immunsystemet		Allergiska reaktioner (se även *Hud och subkutan vävnad*).				
Endokrina systemet			Syndrom med avvikande utsöndring av antidiuretiskt hormon, SIADH (Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH), hyperandrogenism (hirsutism, virilism, acne, håravfall med det typiska manliga utseendet och/eller ökade androgennivåer)	Hypotyreos		
Metabolism och nutrition		Onormalt ökad vikt (riskfaktor för polycystiskt		Hyperammonemi[*3], fetma		Karnitinbrist (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		ovariesyndrom, bör övervakas noggrant, se avsnitt Varningar och försiktighet), ökad aptit, anorexi, hyponatremi				och försiktighet). Onormalt sköldkörtelfunktionstest. Den kliniska relevansen är oklar.
Psykiska störningar	Humör- och emotionella rubbningar	Konfusion, aggression, agitation, uppmärksamhetsstörning	Insomningssvårigheter	Psykos, onormalt beteende, psykomotorisk hyperaktivitet, inlärningssvårigheter		
Centrala och perifera nervsystemet	Tremor	Extrapyramidala symtom (t.ex. parkinsonism), stupor, yrsel, sömnighet, dysartri, försämrat minne, huvudvärk, nystagmus	Ataxi, övergående koma (i en del fall kombinerat med ökad krampfrekvens), encefalopati*[1], parestesi	Demens associerad med hjärnatrofi, kognitiv störning, diplopi		Förvärrade krampanfall
Öron och balansorgan		Hörselbortfall (reversibelt eller irreversibelt)				Tinnitus
Blodkärl		Blödningar	Vaskulit			
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum			Eosinofil pleurautgjutning			
Magtarmkanalen	Illamående	Smärta, sugningar, kräkningar, diarré, tandköttsproblem (huvudsaklig en gingival hyperplasi), stomatit	Hypersaliverin g, pankreatit	Obstipation		

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar[2]		Leverskada, förändringar i levervärden såsom förhöjda transaminas- och/eller fosfatasvärden.	Svår leverpåverkan (ibland med letal levernekros) hos barn under 3 år vilka stått på kombinationsbehandling	Svår leverpåverkan hos barn över 3 år		
Hud och subkutan vävnad		Övergående håravfall, förändringar i hårkvalitet, problem med naglar och nagelbädd	Angioödem, hudutslag, förändrad hårfärg	Stevens-Johnson syndrom, Lyells syndrom, erytema multiforme, Hudutslag med eosinofili och systemiska symtom, DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)		Hirsutism (t ex som en följd av polycystiskt ovariesyndrom)
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Det har kommit rapporter om sänkning av benmineraldensitet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter som står på långtidsbehandling med Orfiril. Mekanismen, genom vilken Orfiril påverkar benmetabolismen, har inte identifierats.	Systemisk Lupus Erytomatosus (SLE), rabdomyolys (se avsnitt Varningar och försiktighet)		
Njurar och urinvägar		Urininkontinens	Ökad miktionsfrekvens, njursvikt	Enures, tubululär interstitiell		Försämring av njurfunktionen

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
				nefrit, Fanconis syndrom		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Dysmenorré	Sekundär amenorré, oregelbundna menstruationer	Manlig infertilitet, (se avsnitt Graviditet), polycystiska ovarier		Onormal spermatogenes (med reducerat antal spermier och/eller rörlighet)
Medfödda och/eller genetiska störningar						Medfödda missbildningar och utvecklingsstörning (se avsnitt Varningar och försiktighet och avsnitt Graviditet).
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället			Trötthet, ödem	Hypotermi		
Undersökningar		Minskad vikt, förlängd blödningstid		Minskning av koagulationsfaktorer (minst en), onormala koagulationstester (såsom förlängd protrombintid, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, förlängd trombintid, och förhöjt INR-värde, se avsnitt Varningar och försiktighet och Graviditet), biotinbrist/ biotinidasbrist		

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

*[2] Se avsnitt Varningar och försiktighet .

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

Stegring i leverfunktionsvärden förekommer hos upp till 44% av asymtomatiska patienter. Färre än 0,01% av alla patienter utvecklar letal hepatotoxicitet. Patienter under 2 år som får kombinationsbehandling löper störst risk (1:600) att utveckla denna komplikation.
Frekvensen för leverinsufficiens vid kombinationsbehandling hos barn under 3 år är 1/800 och 1/7000 i åldern 3-11 år. Hos barn mellan 3 och 11 år som behandlas med enbart natriumvalproat är frekvensen 1/17000. Leverinsufficiens hos äldre barn i monoterapi är mycket sällsynt. Antalet fall med letal leverpåverkan har under senare år minskat markant. Test som mäter proteinsyntesen (t ex protrombintiden) är de bästa tidiga indikatorerna för möjlig allvarlig leverpåverkan.

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

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

Pediatrisk population
Säkerhetsprofilen för valproat i den pediatriska populationen är jämförbar med den för vuxna, men vissa läkemedelsbiverkningar är allvarligare eller återfinns främst inom den pediatriska 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 Varningar och försiktighet). Psykiska störningar såsom aggressivt beteende, agitation, uppmärksamhetsstörning, avvikande beteende, psykomotorisk hyperaktivitet samt inlärningsstörning iakttas huvudsakligen 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

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

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

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

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

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

Farmakodynamik

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

Prekliniska studier indikerar att valproat inte avlägsnas från hjärnan via multidrug-transportörer.

Farmakokinetik

Tabletterna är magsaftresistenta och löses först i tunntarmen, varigenom risken för lokal ventrikelirritation minskas. Vid peroral administration absorberas 90-100% av given dos. Maximal plasmakoncentration nås inom 2-7 timmar. Halveringstiden är hos de flesta patienter 8-15 timmar, men kan i enstaka fall vara betydligt längre. Nedsatt njurfunktion förlänger halveringstiden.
Barn och ungdomar över 10 års ålder har en valproatclearance i likhet med vad som rapporterats för vuxna. Hos pediatriska patienter yngre än 10 år varierar systemisk clearance av valproat med åldern. Hos nyfödda och spädbarn upp till två månaders ålder är clearance av valproat lägre än hos vuxna och som lägst omedelbart efter förlossningen. Vid en genomgång av den vetenskapliga litteraturen uppvisade halveringstiden för valproat hos spädbarn yngre än två månader en avsevärd variabilitet inom intervallet 1 till 67 timmar. Hos barn i åldrarna 2 till 10 år är clearance av valproat 50 % högre än hos vuxna. Jämviktskoncentrationen uppnås i regel efter 3-5 dagars behandling.
Tillfredsställande effekt uppnås oftast inom koncentrationsområdet 300-700 µmol/l, men hänsyn måste tas till patientens totala kliniska situation.
Sambanden mellan given dos och effekter respektive plasmakoncentration och effekter är ofullständigt utredda. Koncentrationen i liquor uppgår till cirka 10% av plasmakoncentrationen. Natriumvalproat är till

cirka 90% proteinbundet. Den höga proteinbindningsgraden kan medföra risk för kliniskt betydelsefulla interaktioner med andra antiepileptika, främst fenytoin.
Natriumvalproat metaboliseras i hög grad och utsöndras med urinen som konjugerade metaboliter.

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.

Prekliniska uppgifter

Mutagenicitet och karcinogenicitet
Valproat var varken mutagen i bakterier eller i muslymfomanalys in vitro och inducerade inte DNAreparation 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 relevansen 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.
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 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 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).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En tablett innehåller 150 mg eller 300 mg natriumvalproat

Hjälpämne med känd effekt:
Orfiril 150 mg innehåller 20,7 mg natrium per enterotablett.
Orfiril 300 mg innehåller 41,4 mg natrium per enterotablett.

Förteckning över hjälpämnen

Kalciumbehenat, mikrokristallin cellulosa, gelatin, makrogol, polymetakrylat, natriumlaurilsulfat, polysorbat 80, kolloidal vattenfri kiseldioxid (metylerad), talk, titandioxid (E171), glyceroltriacetat.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för valproinsyra är framtagen av företaget Sanofi AB för Ergenyl, Ergenyl Retard

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-information-requirements-and-chemical-safety-
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/14340/6/2/5
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/14340/6/2/5
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
5 år.

Särskilda förvaringsanvisningar
Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Enterotablett

Vita till svagt gula, runda, kupade tabletter.

Förpackningsinformation

Enterotablett 150 mg (vit till svagt gul, rund, kupad, 8,5 x 8,5 mm)
100 tablett(er) burk, 105:20, F
Enterotablett 300 mg (vit till svagt gul, rund, kupad, 10,5 x 10,5 mm)
100 styck burk, 125:30, F