

## Orfiril



### Desitin

Enterotablett 300 mg  
(Vita, bikonvexa, 10,5 x 10,5 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: 2019-01-14.*

▼ 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).
- 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 Fertilitet).

Valproat är kontraindicerat för patienter med känd mitokondriell sjukdom orsakad av mutationer i den nukleära gen som kodar för det mitokondriella enzymet polymeras  $\gamma$  (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 Fertilitet).

## 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.

## **Administreringsätt**

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  $\mu\text{mol/l}$  (ca 43-100  $\mu\text{g/ml}$ ).

# Varningar och försiktighet

## Lever- och pankreasskador

Undersökningar av leverfunktion ska utföras före behandlingen och periodvis under de första 6 månaderna särskilt hos riskpatienter. 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 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. Om man misstänker enzymbrist i ureacykeln ska patientens metabolism undersökas före behandling med natriumvalproat p.g.a. risken för hyperammonemi och leverskada. Risken för leverskada ökar även vid kombinationsbehandling med enzyminducerande antiepileptika. Karnitinbrist vid behandling med natriumvalproat kan öka risken för leverskada och har särskilt observerats hos yngre barn, unga barn med utvecklingsstörning eller degenerativ sjukdom, och vid kombinationsbehandling med flera antiepileptika.

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

nämnda symptomen kvarstår eller är allvarliga, ska lämpliga laboratorieundersökningar utföras utöver en grundlig klinisk undersökning.

### **Koagulationsstatus**

Försiktighet skall 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.

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 Fertilitet).

### **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 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.

### **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 Fertilitet). 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  $\gamma$  (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).

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

### **Natriuminnehåll**

Orfiril 150 mg enterotabletter innehåller 0,9 mmol (20,7 mg) natrium per tablett.

Orfiril 300 mg enterotabletter innehåller 1,8 mmol (41,4 mg) natrium per tablett.

Detta bör beaktas av patienter som ordinerats saltfattig kost.

## 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, topiramater, 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 doseringen av fenytoin ändras när valproat insättes.

### *Etosuximid*

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

### *Karbamazepin*

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

### *Lamotrigin*

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

### *Diazepam*

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

### *Lorazepam*

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

### *Olanzapin*

Valproat kan sänka plasmakoncentrationen av olanzapin.



### *Rufinamid*

Valproat kan öka plasmanivån av rufinamid. Försiktighet bör 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 kolestyramin och valproin minskar biotillgängligheten av valproinsyra med ca 20 %. Medlen bör ges med 3 timmars mellanrum.

### *Erytromycin*

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

### *Proteashämmare*

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

### *Aciklovir och valaciklovir*

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

### *Topiramater*

Vid samtidig behandling med valproat och topiramater 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 topiramater 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.

### *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 potentiella effekten av läkemedel med inverkan på blodkoagulationen som warfarin och salicylater.

### *Pivmecillinam, pivampicillin*

Samtidig behandling av pivalinsyrainnehållande antibiotika bör undvikas på grund av risk för accentuerad sänkning av karnitinhalten i serum och muskeldepåer. Valproat har visat sig sänka karnitinhalten till ungefär 50 % av utgångsvärdena.

### *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.

### *Litium*

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

## **Graviditet**

Kategori D.

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

### *Exponeringsrisk vid graviditet kopplad till valproat*

Både monoterapi och polyterapi med valproat förknippas med onormala graviditetsutfall. Tillgängliga data tyder på att antiepileptisk polyterapi inklusive valproat associeras med en större risk för medfödda missbildningar än valproat som monoterapi.

### *Medfödda missbildningar*

Data från en metaanalys (inklusive register- och kohortstudier) har visat att 10,73% av barn till mödrar med epilepsi, som exponerats för valproat som monoterapi under graviditeten, lider av medfödda missbildningar (95% konfidensintervall, KI: 8,16 -13,29). Detta är en större risk för allvarliga missbildningar än i den allmänna befolkningen, där risken är ca 2-3%. Risken är dosberoende men tröskelvärdet, under vilket det inte föreligger någon risk, kan inte fastställas.

Tillgängliga data visar en ökad incidens av mindre och allvarligare missbildningar. De vanligaste formerna av missbildningar inkluderar neuralrörsdefekter, ansiktsdysmorfier, 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.

### *Teratogenicitet och utvecklingseffekter*

Data har visat att exponering för valproat i livmodern kan ha negativa effekter på mental och fysisk utveckling hos de exponerade barnen. Riskerna tycks vara dosberoende men ett tröskelvärde, under vilket det inte föreligger någon risk, kan inte fastställas med tillgängliga data. Det är osäkert exakt när under graviditeten denna risk föreligger och det kan inte uteslutas att risken föreligger under hela graviditeten.

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 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 allmänna studiepopulationen.

Begränsade data tyder på att barn som exponerats för valproat i livmodern kan vara mer benägna att utveckla ADHD (Attention Deficit Hyperactivity Disorder).

*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 neuralrördefekter eller andra missbildningar. Tillskott av folsyra före graviditeten kan minska risken för neuralrördefekter som kan uppstå vid alla graviditeter. Tillgängliga bevis tyder dock inte på att det förhindrar fosterskador eller missbildningar orsakade av exponering för valproat.

## **Risker för nyfödda**

- Fall av hemorragiskt syndrom har i mycket sällsynta fall rapporterats hos nyfödda, vars mödrar har tagit valproat under

graviditeten. Detta hemorragiska syndrom är förenat med trombocytopeni, hypofibrinogenemi och/eller med en minskning av andra koagulationsfaktorer. Afibrinogenemi har även rapporterats och kan vara dödlig. Detta syndrom måste dock särskiljas från minskningen av vitamin K-faktorer orsakad av fenobarbital och enzyminducerare. Därför bör antal trombocyter, plasmanivåer av fibrinogen, koagulationstester och koagulationsfaktorer undersökas hos nyfödda.

- Fall av hypoglykemi har rapporterats hos nyfödda, vars mödrar har tagit valproat under tredje trimestern.
- Fall av hypotyreos har rapporterats hos nyfödda, vars mödrar har tagit valproat under graviditeten.
- Utsättningssyndrom (såsom agitation, irritabilitet, hyperexcitabilitet, skakningar, hyperkinesi, onormala spänningar i kroppen, tremor, kramper och svårigheter att äta) kan inträffa hos nyfödda vars mödrar har tagit valproat under den sista trimestern.

## **Amning**

Grupp III.

Valproat utsöndras i bröstmjolk 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). Fallrapporter tyder på att den nedsatta fertiliteten är reversibel efter avslutad behandling.

## 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 ( $<150\ 000/\text{mm}^3$ ) 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 ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Neoplasier;				Myelodysplastisk		

<i>SOC</i>	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</i>				t syndrom		
<i>Blodet och lymfsystemet</i>		Anemi, lindrig trombocytopeni, nedsatt trombocytadhesivit	Pancytopeni, svår leukopeni	Benmärgsskada, svår trombocytopeni, aplasi av röda blodkroppar, eosinofili, agranulocytos, sänkt fibrinogenhalt, makrocytär anemi,	Neutropeni	

<i>SOC</i>	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
				makrocytos		
<i>Immunsystemet</i>		Allergiska reaktioner (se även <i>Hud och subkutan vävnad</i> ).				
<i>Endokrina systemet</i>			Syndrom med avvikande utsöndring av antidiuretiskt hormon, SIADH (Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH), hyperan	Hypotyreos		

<i>SOC</i>	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			drogenism (hirsutism, virilism, acne, håravfall med det typiska manliga utseendet och/eller ökade androge nnivåer)			
<i>Metabolism och nutrition</i>	Övergående höjning av ammoniak i blodet	Onormalt ökad vikt (riskfaktor för polycystiskt ovariesyndrom, bör övervakas noggrant		Uttalad hyperammonemi associerad med encefalopati, förvirring, illamående, kräkning,		Onormalt sköldkörtelfunktionsstest. Den kliniska relevansen är oklar.

<i>SOC</i>	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		, se avsnitt Varningar och försiktighet), ökad aptit, anorexi, hyponatremi		ataxi, fetma		
<i>Psykiska störningar</i>	Humör- och emotionella rubbningar	Konfusion, aggression, agitation, uppmärksamhetsstörning	Insomnighetssvårigheter	Psykos, onormalt beteende, psykomotorisk hyperaktivitet, inlärningssvårigheter		
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Tremor	Extrapyramidala symtom (t.ex. parkinsonism), stupor,	Ataxi, övergående koma (i en del fall kombine	Demens associerad med hjärnatrofi,		Förvärrade krampanfall

<i>SOC</i>	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		yrsel, sömnhet, dysartri, försämrat minne, huvudvärk, nystagmus	rat med ökad krampfrekvens), encefalopati* <sup>1</sup> , parestesi	kognitiv störning, diplopi		
<i>Öron och balansorgan</i>		Hörselbortfall (reversibelt eller irreversibelt)				Tinnitus
<i>Blodkärl</i>		Blödningar	Vaskulit			
<i>Andningsvägar, bröstkor och mediastinum</i>			Eosinofil pleurautgjutning			
<i>Magtarmkanalen</i>	Illamåen	Smärta, sugningar, kräkning	Hypersalivering, pankreatit	Obstipation		

<i>SOC</i>	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		ar, diarré, tandkött sproblem (huvudsakligen gingival hyperplasi), stomatit				
<i>Lever och gallvägar</i> *2		Leverskada, förändringar i levervärdet såsom förhöjda transaminas- och/eller fosfataser i serumet.	Svår leverpåverkan (ibland med letal levernekros) hos barn under 3 år vilka stått på kombinationsbehandling	Svår leverpåverkan hos barn över 3 år		
<i>Hud och subkutan vävnad</i>		Övergående håravfall,	Angioödem, hudutslag	Stevens-Johnson syndrom,		Hirsutism (t ex som en

<i>SOC</i>	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
		förändringar i hårkvalitet, problem med naglar och nagelbädd	g, förändrad hårfärg	Lyells syndrom, erytema multiforme, Hudutslag med eosinofili och systemiska symtom, DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)		följd av polycystiskt ovariesyndrom)
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>			Det har kommit rapporter om sänkning av benminne	Systemisk Lupus Erytematosus (SLE), rabdomyolys (se		



SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
			<p>raldensitet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter som står på långtidsbehandling med Orfiril. Mekanismen, genom vilken Orfiril påverkar benmetabolismen, har inte identifierats.</p>	<p>avsnittet Varningar och försiktighet)</p>		
Njurar och						Njursvikt,

<i>SOC</i>	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>urinvägar</i>			Ökad miktionsfrekvens	Enures, Fanconis syndrom		interstitiell nefrit, försämring av njurfunktionen
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>		Dysmenorré	Sekundär amenorré, oregelbundna menstruationer	Manlig infertilitet, polycystiska ovarier		Onormal spermatogenes (med reducerat antal spermier och/eller rörlighet)
<i>Medfödda och/eller genetiska störningar</i>						Medfödda missbildningar och utvecklingsstörning (se avsnitt Varningar och försiktighet och

<i>SOC</i>	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
						avsnitt Graviditet).
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</i>			Trötthet, ödem	Hypotermi		
<i>Undersökningar</i>		Minskad vikt, förlängd blödningstid		Minskning av koagulationsfaktorer (minst en), onormala koagulationstester (såsom förlängd protrombintid, förlängd aktivera		

SOC	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
				d partiell tromboplastintid, förlängd trombintid, förhöjt INR-värde, se avsnitt Varningar och försiktighet och Graviditet), biotinbrist/ biotinid sbrist		

\*<sup>1</sup> 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.

\*<sup>2</sup> Se avsnitt Varningar och försiktighet.

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.

### *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

uppmannas att rapportera varje misstänkt biverkning till  
Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## Överdoser

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

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

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

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

opiater). Vid kramper diazepam. Symtomatisk behandling. Vid svår förgiftning eventuellt hemodialys.

## **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. För barn under 2 månader kan halveringstiden i plasma vara förlängd ända upp till 60 timmar, men för äldre barn är den densamma som för vuxna.

Jämviktskoncentrationen uppnås i regel efter 3-5 dagars behandling.

Tillfredsställande effekt uppnås oftast inom koncentrationsområdet 300-700  $\mu\text{mol/l}$ , 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.

## **Innehåll**

### **Kvalitativ och kvantitativ sammansättning**

En tablett innehåller 150 mg eller 300 mg natriumvalproat, natrium 20,7 mg resp 41,4 mg per tablett, kalciumbehenat, mikrokristallin cellulosa, gelatin, makrogol, polymetakrylat, natriumlaurilsulfat, polysorbat 80, kolloidal vattenfri kiseldioxid (metylerad), talk, titandioxid (E171), glyceroltriacetat.

## **Förpackningsinformation**

*Enterotablett 150 mg* (vit till svagt gul, rund, kupad)

100 tablett(er) burk, 101:30, F

100 styck burk, *tillhandahålls för närvarande ej*

200 styck burk, *tillhandahålls för närvarande ej*

*Enterotablett 300 mg* Vita, bikonvexa, 10,5 x 10,5 mm

100 styck burk, 122:91, F

100 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls för närvarande ej*

200 styck burk, *tillhandahålls för närvarande ej*