

Ergenyl

▼ M R F_f

Sanofi AB

Enterotablett 100 mg
(vit, rund, kupad 7 mm)

Antiepileptikum

Aktiv substans:

Valproinsyra

ATC-kod:

N03AG01

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Ergenyl enterotablett 100 mg, 300 mg och 500 mg; oral lösning 60 mg/ml; orala droppar, lösning 200 mg/ml

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

Texten är baserad på produktresumé: 2020-05-25.

▼ 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

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

Ergenyl är kontraindicerat i följande situationer:

Behandling av epilepsi

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

Dosering

Dosen anpassas efter ålder, kroppsvikt och individuell känslighet. Enterotabletterna skall sväljas hela, eftersom enterodrageringen gör att frekvensen magbiverkningar blir lägre.

Följande riktlinjer kan anges:

Till vuxna utan annan antiepileptisk behandling ges initialt 300 mg 3 gånger dagligen i samband med måltid. Därefter ökas dygnsdosen tills effektiv underhållsdos nås.

Till vuxna med annan antiepileptisk behandling gäller samma initialdos som ovan, men patienterna bör övervakas så att symtom på intoxication ej uppträder. Risk för biverkningar föreligger framför allt vid kombinationsbehandling med fenobarbital (fenemal) och fenytoin. Om trötthet, illamående, huvudvärk, nystagmus eller ataxi uppträder bör i första hand fenobarbital- (fenemal-) respektive fenytoindosen efter bestämning av plasmanivåer reduceras. Därefter kan dosinställning av natriumvalproat fortsättas.

Pediatrik population

Till barn utan annan antiepileptisk behandling ges 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 behandling (speciellt fenobarbital (fenemal) och fenytoin) gäller som för vuxna att tecken till biverkningar noga observeras. Vid tecken till intoxication bör dosreduktion ske i enlighet med rekommendationerna för vuxna.

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, förutom i de fall andra behandlingsalternativ är otillräckliga eller inte tolereras.

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

Valproat bör i första hand förskrivas som monoterapi och vid den lägsta effektiva dosen, om möjligt som en beredningsform med förlängd frisättning. Den dagliga dosen ska delas upp i minst två enskilda doser (se avsnitt Graviditet).

Behandlingskontroll

Behandlingen bör styras med ledning av det kliniska svaret. Plasmakoncentrations-bestämningar kan tjäna som vägledning för detta. Blodprov för sådan bestämning skall tas på morgonen och först sedan jämviktskoncentration i plasma uppmätts. I allmänhet har terapeutisk effekt uppnåtts vid plasmanivåer mellan 300 och 700 mikromol/l.

Den optimala plasmakoncentrationen varierar mellan olika individer och troligen även hos samma individ vid olika tidpunkter. Klinisk bedömning avgör alltså vilken plasma-koncentration som är optimal för den enskilde patienten (anfallstyp, anfallsfrekvens, medicinska, psykologiska, sociala följder av anfallen, biverkningar).

P.g.a 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.

Gastrointestinala biverkningar är ofta övergående och kan lindras om Ergenyl intas i samband med måltid eller om enterotabletter används, vilka sönderfaller först i tunntarmen. Neurologiska biverkningar såsom tremor är ofta dosberoende och kan undvikas med dosreduktion. Detsamma gäller håravfall och ändrad hårfärg.

Innan behandlingen påbörjas samt före kirurgiska ingrepp och då patienten uppvisar hematom eller blödningar, bör en hematologisk utredning göras. Denna bör omfatta: blödningstid, koagulationstid samt trombocyter. 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 systematisk lupus erythematosus (SLE).

Behandling med Ergenyl kräver noggrann övervakning av blodbild, särskilt trombocyter samt lever- och pankreasfunktion. Detta gäller speciellt i tidigt skede av behandlingen.

Kolhydrattillförsel bör undvikas vid uppkomst av bieffekter.

Varningar och försiktighet

Undersökningar av leverfunktion skall utföras före behandlingen och periodvis under de första 6 månaderna särskilt hos riskpatienter. Leverskada, även letal, har rapporterats. I de flesta fall inträffade sådan leverskada under de första 6 månaderna av

behandlingen. De patienter som löper störst risk är spädbarn och barn under 3 år med allvarliga anfallstillstånd, särskilt de med hjärnskada, utvecklingsstörning och (eller) kongenital metabolisk eller degenerativ sjukdom. Efter tre års ålder minskar risken signifikant och avtar därefter gradvis med åldern.

Monoterapi rekommenderas till barn under 3 år, men fördelarna med behandling med Ergenyl ska vägas mot riskerna för att drabbas av en leverskada eller pankreatit. Samtidig användning av acetylsalicylsyra bör undvikas hos barn under 3 år p.g.a. risken för levertoxicitet (se Interaktioner).

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

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

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

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

Hos patienter med njurinsufficiens kan det vara nödvändigt att minska dosen som resultat av ökning av nivåerna av fri valproinsyra i serum.

Immunologiska sjukdomar har undantagsvis noterats under behandling med Ergenyl vilket bör beaktas vid behandling av patienter med systemisk lupus erytematosus.

Om man misstänker enzymbrist i ureacykeln skall ammonemi bedömas före behandling p.g.a. risken för hyperammonemi med valproat (se avsnitt Kontraindikationer).

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

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

Graviditetspreventionsprogram

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

Ergenyl är kontraindicerat i följande situationer:

Behandling av epilepsi

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

Villkor för graviditetspreventionsprogrammet:

Förskrivaren måste försäkra sig om att:

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

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

Dessa villkor gäller även kvinnor som för närvarande inte är sexuellt aktiva om förskrivaren inte anser att det finns överväldigande skäl att ange att det inte finns någon risk för graviditet.

Flickor

- Förskrivaren måste se till att föräldrar/vårdnadshavare till flickor förstår behovet av att kontakta specialistläkaren när flickan som använder valproat har sin menstruationsdebut.
- Förskrivaren måste se till att föräldrar/vårdnadshavare till flickor som har sin menstruationsdebut får fullständig information om riskerna för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar, inklusive omfattningen av dessa risker för barn som exponeras för valproat i livmodern.
- För patienter som har haft sin menstruationsdebut måste specialistläkaren ompröva behovet av behandling med valproat årligen och överväga alternativa behandlingar. Om

valproat är den enda lämpliga behandlingen, bör behovet av att använda ett effektivt preventivmedel och alla andra villkor i graviditetspreventionsprogrammet diskuteras. Alla ansträngningar bör göras av specialistläkaren för att byta till en alternativ behandling hos flickorna innan de når vuxen ålder.

Graviditetstest

Graviditet måste uteslutas innan behandling med valproat påbörjas. Behandling med valproat får inte inledas hos fertila kvinnor utan resultat från ett negativt graviditetstest (plasma-graviditetstest), bekräftat av vårdgivare, för att utesluta oavsiktlig användning under graviditet.

Preventivmedel

Fertila kvinnor som är ordinerade valproat måste använda ett effektivt preventivmedel utan avbrott under hela behandlingen med valproat. Dessa patienter måste få en fullständig information om prevention av graviditet och bör hänvisas till preventivmedelsrådgivning om de inte använder ett effektivt preventivmedel. Minst en effektiv metod för antikonception (företrädesvis en användaroberoende form, såsom en spiral eller ett implantat) bör användas eller två kompletterande preventivmetoder innefattande en barriärmetod. Individuella omständigheter bör utvärderas i varje enskilt fall och vid val av antikonceptionsmetod ska patienten involveras i diskussionen för att garantera hennes delaktighet och följsamhet till de valda åtgärderna. Även om hon har amenorré måste hon följa alla råd om ett effektivt preventivmedel.

Östrogeninnehållande produkter

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

Däremot reducerar valproat inte effekten av hormonella preventivmedel.

Årlig behandlingsutvärdering av en specialistläkare

Specialistläkaren bör minst årligen utvärdera om valproat är den lämpligaste behandlingen för patienten. Specialistläkaren bör diskutera den årliga riskbekräftelseblanketten, 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.

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

självmondsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för valproat.

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

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

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

Användning av alkohol rekommenderas inte under behandling med valproat.

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

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

Patienter med känd eller misstänkt mitokondriell sjukdom

Valproat kan utlösa eller förvärra kliniska tecken på bakomliggande mitokondriella sjukdomar orsakade av mutationer av mitokondriellt DNA och den nukleärt kodade POLG-genen. I synnerhet har

valproat-inducerad akut leversvikt och leverrelaterade dödsfall rapporterats i en högre frekvens hos patienter med ärftliga neurometabola syndrom som orsakats av mutationer i genen för det mitokondriella enzymet polymeras γ (POLG), t.ex.

Alpers-Huttenlochers syndrom.

POLG-relaterade sjukdomar bör misstänkas hos patienter med en familjeanamnes eller symtom på POLG-relaterad sjukdom, inräknat men inte begränsat till oförklarad encefalopati, refraktär epilepsi (fokal, myoklonisk), status epilepticus när behandling söks, försenad utveckling, psykomotorisk regression, axonal sensorimotorisk neuropati, myopati, cerebellär ataxi, oftalmoplegi, eller komplicerad migrän med occipital aura. Test för POLG-mutation ska utföras i överensstämmelse med aktuell klinisk praxis för diagnostisk utvärdering av dessa störningar (se avsnitt Kontraindikationer).

Förräddade kramper

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

Interaktioner

Följande kombinationer med ERGENYL kan kräva dosanpassning:

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

Effekten av följande läkemedel kan påverkas av valproat:

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

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

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

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

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

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

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

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

Olanzapin: Valproat kan sänka plasmakoncentrationen av olanzapin.

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

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

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

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

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

ERGENYL kan potentiella effekten av läkemedel som påverkar blodkoagulationen, t ex warfarin och salicylater.

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

ERGENYL påverkar inte serumkoncentrationen av litium.

Effekten av valproat kan påverkas av följande läkemedel:

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

Antiepileptika med enzyminducerande effekt (bl a *fenytoin*, *fenobarbital*, *karbamazepin*) sänker serumkoncentrationen av valproinsyra. Vid kombinationsterapi bör doseringen justeras i enlighet med kliniskt svar och blodnivå.

När antiepileptika med enzyminducerande effekt utsättes efter kombinationsbehandling med valproat, kan plasmakoncentrationen av valproinsyra stiga eftersom induktionen av dess metabolism upphör.

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

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

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

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

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

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

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

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

Övriga interaktioner:

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

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

ERGENYL kan förstärka den sedativa effekten av alkohol.

Östrogeninnehållande produkter, inklusive hormonella preventivmedel som innehåller östrogen

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

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

Graviditet

Kategori D.

Valproat är kontraindicerat som behandling för epilepsi under graviditet, förutom i de fall 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).

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 tyder på att valproat i antiepileptisk polyterapi associeras med en större risk för medfödda missbildningar än valproat som monoterapi.

I djur har teratogena effekter påvisats hos möss, råttor och kaniner (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

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, 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.

Utvecklingsstörningar

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 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.

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, förutom i de fall det inte finns någon lämplig alternativ behandling (se avsnitt Kontraindikationer och Varningar och försiktighet).

Om en kvinna som använder valproat blir gravid, måste hon omedelbart hänvisas till en specialistläkare för att överväga andra behandlingsalternativ. Under graviditeten kan maternella tonisk-kloniska anfall och status epilepticus med hypoxi innebära en särskild risk för dödsfall hos modern och det ofödda barnet. Om en gravid kvinna, trots de kända riskerna med valproat under graviditet och efter noggrant övervägande av alternativ behandling, i undantagsfall måste få valproat för epilepsi rekommenderas att:

- Använda den lägsta effektiva dosen och dela den dagliga 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 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 ammas av behandlade kvinnor (se avsnitt Biverkningar).

Ett beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller avsluta/avstå från behandlingen med Ergenyl 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 ERGENYL kan reaktionsförmågan nedsättas. Detta bör beaktas då skärpt uppmärksamhet krävs, t ex vid bilkörning.

Biverkningar

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

Lista med biverkningar i tabellform

Nedanstående biverkningar presenteras efter organsystem och fallande frekvens (mycket vanlig: $\geq 1/10$; vanlig: $\geq 1/100$, $< 1/10$; mindre vanlig: $\geq 1/1000$, $< 1/100$; sällsynt $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)				myelodysplastiskt syndrom
Blodet och lymfsystemet		anemi, trombocytopeni, nedsatt trombocytad hesivitet,	pancytopeni, leukopeni	eosinofili, benmärgsdepression inkluderande

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt
		förlängd blödningstid		erythrocytopeni (pure red cell aplasia), agranulocytosis, makrocytär anemi, makrocytosis
Endokrina systemet			SIADH (Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH) hyperandrogenism (hirsutism, virilism, acne, håravfall enligt manligt mönster och/eller ökning av androgener)	hypotyreoos
Metabolism och nutrition		hyponatremi, viktökning ^{***}		hyperammonemi**, fetma

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt
Psykiska störningar		förvirringstillstånd, hallucinationer, aggressivitet, agitation, uppmärksamhetsstörning	insomningsssvårigheter	psykos, beteendeväxlingar, psykomotorisk hyperaktivitet, inlärningssvårigheter
Centrala och perifera nervsystemet	tremor	extrapyramidalasymtom, stupor*, somnolens, kramper*, försämrat minne, huvudvärk, nystagmus, yrsel	ataxi, koma*, encefalopati*, letargi*, reversibel parkinsonism, parestesier, förvärrade kramper (se avsnitt Varningar och försiktighet)	reversibel demens associerad med reversibel hjärnatrofi, kognitiv störning, diplopi
Öron och balansorgan		dövhet		
			pleurautgjutning	

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
Blodkärl		blödningar	vaskulit	
Magtarmkanalen	illamående	smärtor i övre magtrakten, kräkningar, diarré, , tandköttsp oblem (huvudsakligen gingival hyperplasi), stomatit	pankreatit (ibland letal)	obstipation
Lever och gallvägar		leverskada, förändringar i levervärden såsom förhöjda transaminas- och fosfatasvärden.	svår leverpåverkan (ibland med letal levernekros) hos barn under 3 års ålder, vilka stått på kombinationsbehandling	svår leverpåverkan hos barn över 3 år
		överkänslighets-reaktioner	hårproblem (som	

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt
Hud och subkutan vävnad		r, övergående och/eller dosberoende håravfall, problem med naglar och nagelbädd	onormal hårstruktur, ändrad hårfärg, onormal hårväxt), angioödem, hudutslag	toxisk epidermal nekrolys, Stevens-John sons syndrom, erythema multiforme, DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms)
Muskuloskeletal systemet och bindväv			sänkt bentät het, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter som står på långtidsbeha ndling med Ergenyl. (Mekanisme n, genom vilken Ergenyl	systemisk lupus erythematos us (SLE), rabdomyolys

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt
			påverkar skelettmetabolismen, har inte identifierats.)	
Njurar och urinvägar		urininkontinens	ökad miktionsfrekvens, njursvikt	enures, tubululär interstitiell nefrit, reversibelt Fanconis syndrom
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		dysmenorré	amenorré	manlig infertilitet, polycystiska ovarier
Allmänna symtom		ökad aptit, anorexi och viktförlust	hypotermi, trötthet, perifert ödem	
Undersökningar				minskning av koagulationsfaktorer (minst en), onormala koagulations tester (såsom

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

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

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

Organsystem	Mycket vanlig	Vanlig	Mindre vanlig	Sällsynt
*** Viktökning är en riskfaktor för polycystiskt ovariesyndrom och bör övervakas noggrant (se avsnitt Varningar och försiktighet).				

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

Vid plötsligt uppträdande illamående, kräkningar, anorexi, letargi eller sviktande anfallskontroll bör lever- och pankreasfunktionerna undersökas. Frekvensen för leverinsufficiens vid kombinationsbehandling hos barn under 3 år är 1/800 och 1/7000 i åldern 3-11 år. Hos barn mellan 3 och 11 år är den totala frekvensen 1/17000.

Leverinsufficiens hos äldre barn i monoterapi är mycket sällsynt. Antalet fall med letal leverpåverkan har under senare år minskat markant. Test som mäter proteinsyntesen (t.ex. protrombintiden) är de bästa tidiga indikatorerna för möjlig allvarlig leverpåverkan.

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

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

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. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

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

Utgången är oftast gynnsam, men dödsfall har inträffat.

Symtomen kan emellertid vara varierande och anfall har rapporterats vid mycket höga plasmanivåer. Fall av intrakraniell hypertension i samband med hjärnödem har rapporterats.

Natriuminnehållet i läkemedlet kan orsaka hypernatremi vid överdosering.

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Valproat utövar huvudsakligen sina effekter på centrala nervsystemet.

Dess huvudsakliga verkningsmekanism synes vara relaterad till en förstärkning av den GABA-minergera aktiviteten.

Farmakodynamisk effekt

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

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

Farmakokinetik

Absorption

Natriumvalproat absorberas snabbt och maximal plasmakoncentration nås inom 3-5 timmar. Vid peroral administrering absorberas 85-100 % av given dos.

Metabolism

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

Tillfredställande effekt uppnås oftast inom koncentrationsområdet 300-700 mikromol/l, men hänsyn måste tas till patientens totala kliniska situation. (Se vidare under Dosering).

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

Distribution

Placentapassage (se avsnitt Graviditet)

Valproat passerar placentabarriären hos djurarter och hos människor.

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

Eliminering

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

Prekliniska uppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering

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

Mutagenicitet och karcinogenicitet

Valproat var varken mutagen i bakterier eller i muslymfomanalys in vitro och inducerade inte DNA-reparation i primära hepatocytkulturer från råttor. In vivo erhöles emellertid motstridiga resultat vid teratogena doser beroende på administreringsväg.

Efter oral administrering (den huvudsakliga administreringsvägen hos människor), inducerade valproat inte kromosomavvikelse i benmärg i råttor eller dominanta letalmutationer hos möss. Intraperitoneal injektion av valproat ökade DNA-strängbrott och kromosomskador hos gnagare. Dessutom har ökade syster-kromatidutbyten hos epileptiska patienter som exponerats för valproat jämfört med obehandlade friska försökspersoner rapporterats i publicerade studier. Dock erhöles motstridiga resultat vid jämförelse av data hos epileptiska patienter behandlade med valproat med dem hos obehandlade epileptiska patienter. Den kliniska relevansen av dessa DNA/kromosomfynd är okänd. Data från konventionella cancerstudier visar ingen särskild risk för människa.

Reproduktionstoxicitet

Valproat inducerade teratogena effekter (missbildningar av flera organsystem) hos möss, råttor och kaniner.

Beteendeförändringar har observerats i första generationen avkomma av möss och råttor efter exponering i livmodern. Vissa beteendeförändringar har också observerats i andra generationen och de var mindre uttalade i tredje generationen av möss efter en akut exponering i livmodern i teratogena valproat doser av den första generationen. De bakomliggande verkningsmekanismerna och kliniska relevansen av dessa fynd är okända.

Djurstudier visar att exponering för valproat i livmodern resulterar i morfologiska och funktionella förändringar av hörselsystemet hos råttor och mus.

HIV-replikation

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

Innehåll

1 enterotablett innehåller: Natriumvalproat 100 mg, 300 mg resp. 500 mg, povidon, kalciumsilikat, talk, magnesiumstearat, partiellt hydrolyserad polyvinylalkohol, titandioxid, makrogol, polyvinylacetatftalat, natriumvätekarbonat, trietylcitrat, stearinsyra, natriumalginat, vattenfri kolloidal kiseldioxid och simetikon.

1 ml orala droppar innehåller: Natriumvalproat 200 mg och renat vatten.

1 ml oral lösning innehåller: Natriumvalproat 60 mg, sorbitol 385 mg/ml, sackarinnatrium, konserveringsmedel (metylparahydroxibensoat E 218 1 mg/ml och propylparahydroxibensoat E 216 0,2 mg/ml), körsbärsessens (innehåller bl a etanol) och hallonsmakämne (innehåller bl a etanol).

Miljöpåverkan

Valproinsyra

Miljörisk: Användning av valproinsyra har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Valproinsyra är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Valproinsyra har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

$$\text{PEC} = 0.24 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 1612.377 kg (total sold amount API in Sweden year 2016, QuintilesIMS)

R = 0% removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $9 \cdot 10^6$

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):

EC₅₀ 72 h (biomass) = >100 000 μg/L

EC₅₀ 72 h (growth rate) = >100 000 μg/L

NOEC = 100 000 μg/L

(OECD 201) (Ref II)

Crustacean (Daphnia magna):

EC₅₀ 48 h (immobilization) = >100 000 μg/L

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

Fish (Danio rerio):

LC₅₀ 96 h (lethality) = 66 000 µg/L

(OECD 236) (Ref IV)

Other ecotoxicity data:

PNEC = 66 µg/L

The PNEC (µg/L) = lowest EC₅₀/1000, was calculated using results from the most sensitive acute toxicity endpoint and an assessment factor of 1000 (at least one short-term result from each of the three trophic levels), to add a safety margin to the toxicity endpoint. The most sensitive species was fish *Danio rerio* for which the LC₅₀ was 66 000 µg/L.

Environmental Risk Classification (PEC/PNEC ratio)

PEC/PNEC = 0.24 / 66 = 0.004, 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 V)

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

$\text{Log } K_{ow} = 2.60$ at pH 7 (OECD 107) (Ref VI)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

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

Excretion (metabolism)

The substance is excreted as less than 5 % as parent compound and around 20% as conjugated metabolites (Ref VII). Eleven metabolites were identified, including the transisomer of 2-en-valproic acid and 4-en-valproic acid which are active (Ref VIII) (Ref IX). The pharmacological activity of active metabolites (transisomer of 2-en valproic acid and a 4-en valproic acid) is 80-90 % of the activity of the parent compound in mice (Ref IX).

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment . <https://echa.europa.eu/guidance-documents/guidance-on-informat>
- II. Sanofi, Internal Report: Growth inhibition test with Sodium Valproate on Algae (*Pseudokirchneriella subcapitata*). OECD 201. Report # 11/157-022AL, March 2012.
- III. Sanofi, Internal Report: Acute immobilization test with Sodium Valproate on *Daphnia* (*Daphnia magna*). OECD 202. Report #11/157-023DA, March 2012
- IV. Sanofi, Internal report: Sodium Valproate: Fish Embryo Acute toxicity (FET) test. OECD 236. Report # 3200886, April 2015

- V. Sanofi, Internal Report: Determination of the ready biodegradability CO2 evolution test. OECD 301B. Report # 32153 ECS, February 2007
- VI. 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.
- VII. Gugler, R., Schell, A., Eichelbaum, M, Fröscher, W., Schultz, H. U., 1977. Disposition of valproic acid in man. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 12, 125-132.
- VIII. Katamaya , H., Watanabe, M., Yoshitomi, H., Yoshida, H., Kimoto, H., Kamiya, A., Hayashi, T., Akimura, T., 1998. Urinary metabolites of valproic acid in epileptic patients. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 21, 304-307.
- IX. Löscher, W. and Nau, H., 1985. Pharmacological evaluation of various metabolites and analogues of valproic acid. *Neuropharmacology*. 24, 427-435.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Enterotabletter: Förvaras i originalförpackningen (fuktkänsliga).

Orala droppar: Förvaras vid högst 25°C. Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Orala lösning: Förvaras vid högst 25°C. Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Förpackningsinformation

Enterotablett 100 mg (vit, rund, kupad 7 mm)

100 styck burk, 81:56, F

250 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

300 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Enterotablett 300 mg (vita, runda, kupade 10 mm)

100 styck burk, 149:01, F
250 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
300 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Enterotablett 500 mg (vita, runda, kupade 12 mm)
100 styck burk, 205:22, F
200 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
250 styck burk (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Oral lösning 60 mg/ml (klar vätska, hallon-körsbärssmak)
200 milliliter flaska, 102:66, F
Orala droppar, lösning 200 mg/ml (färglösa)
100 milliliter flaska, 125:19, F