

## VALMISTEYHTEENVETO

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

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Orfiril 100 mg/ml injektioneste, liuos

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Natriumvalproaatti 100 mg/ml.

Yksi 3 ml:n injektionesteampulli sisältää 300 mg natriumvalproaattia.

Yksi 10 ml:n injektionesteampulli sisältää 1000 mg natriumvalproaattia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 3 ml:n ampulli Orfiril 100 mg/ml injektionestettä, liuosta, sisältää 1,81 mmol (41,6 mg) natriumia.

Yksi 10 ml:n ampulli Orfiril 100 mg/ml injektionestettä, liuosta, sisältää 6,0 mmol (138,8 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Orfiril-injektionestettä käytetään epilepsiapotilailla, joilla oraalinen natriumvalproaattihoito ei ole mahdollinen.

Ensisijaisesti yleistyneet epilepsia-kohtaukset kuten poissaolo-kohtaukset (petit mal, poissaolo), myokloniset ja toonis-klooniset kohtaukset.

Natriumvalproaattia voidaan käyttää ainoana lääkkeenä tai yhdessä muun epilepsialääkityksen kanssa muuntyyppisten kohtausten, esim. yksinkertaisten tai monimuotoisten osittaisten kohtausten tai toissijaisesti yleistyneiden osittaisten kohtausten, yhteydessä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Orfiril 100 mg/ml injektioneste on tarkoitettu vain laskimonsisäiseen annostukseen.

#### Annostus

Annos määritetään iän ja painon mukaan, ja lääkäri valvoo sitä yksilöllisesti käyttäen apunaan pitoisuusmäärittämiä. Pitoisuutta plasmassa pitää seurata tarkasti ja annosta tarvittaessa muuttaa parenteraaliseen hoitoon siirryttäessä, parenteraalisen hoidon aikana ja siirryttäessä takaisin suun kautta tapahtuvaan antoon, erityisesti potilailla, jotka saavat valproaattia suurina annoksina, tai potilailla, jotka saavat valproaatin metaboliaan mahdollisesti vaikuttavia lääkevalmisteita. Hoitoteho

saavutetaan yleensä plasmapitoisuuksilla 50 - 100 mg/l (340 - 700 mikromol/l). Keskimääräiset päiväannokset ylläpito-hoidon aikana ovat seuraavat:

Lapset	30 mg natriumvalproaattia/painokilo
Nuoret	25 mg natriumvalproaattia/painokilo
Aikuiset	20 mg natriumvalproaattia/painokilo

Lasten ja nuorten suuremmat ylläpitoannokset johtuvat näiden potilaiden suuremmista valproaattipuhdistuma-arvoista.

Hoidon aloitus, tai ylläpito-hoidon jatkaminen potilaalla, joka jo käyttää valproaattia:

#### *Lapset ja aikuiset*

Uudelle potilaalle aluksi 5–10 mg/kg bolusannos natriumvalproaattia hitaana laskimonsisäisenä (i.v.) injektiona 3-5 minuutin ajan. Annosta suurennetaan 5 mg/kg joka 4–7 vuorokausi kullekin ikäryhmälle suositettuun ylläpitoannokseen saakka tai kunnes tyydyttävä kliininen vaste saavutetaan. Päiväannos jaetaan 3–4 yksittäiseen annokseen. Lääkevalmistetta jo saavalle potilaalle suositellaan hänen tavallisen oraalisesti käyttämänsä kerta-annoksen (mg) verran hitaana i.v.-injektiona 3-5 minuutin ajan tai lyhyenä infuusiona. Antoa jatketaan tarvittaessa toistuvina injektioina joka 6. tunti, tai hitaana i.v.-infuusiona nopeudella 0,6–1 mg/kg/h, kunnes potilas voi ottaa lääkkeensä suun kautta.

Lapsille suositellaan käytettäväksi natriumvalproaattia 30 mg/kg/vrk:n ylläpitoannoksena, mutta ellei riittävää kohtausten hallintaa saavuteta, annos voidaan nostaa tasolle 40 mg/kg/vrk. Tällöin plasman valproiinihappopitoisuuksia pitää seurata usein. On huomattava, että alle 2 kk:n ikäisillä imeväisillä valproiinihapon eliminaation puoliintumisaika voi olla jopa 60 tuntia. Tämä on otettava huomioon, kun annosta suurennetaan ylläpitotasolle. Suosituksen mukainen aikuisten maksimiannos on 2400 mg/vrk.

#### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

#### *Tytöt ja naiset, jotka voivat tulla raskaaksi*

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

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

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

#### Antotapa

Orfiril-injektioneste voidaan antaa hitaana i.v.-injektiona tai infuusiona 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridissa tai 50 mg/ml (5 %) glukoosissa.

#### Hoidon kesto

Laskimonsisäisesti annettava Orfiril-injektioneste korvataan oraalisella hoidolla heti kun se on mahdollista. Kliinisissä tutkimuksissa Orfiril 100 mg/ml injektioneste -hoidosta ei ole kokemusta kuin muutaman päivän ajalta.

### 4.3 Vasta-aiheet

Orfiril-injektioneste on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

- potilailla, jotka ovat yliherkkiä vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- potilailla, joilla on tai on ollut maksasairaus ja/tai on parhaillaan vaikea maksan tai haiman toimintahäiriö
- potilailla, joilla on suvussa maksasairautta
- potilailla, joiden sisar tai veli on kuollut maksan toimintahäiriöön natriumvalproaattihoidon aikana
- potilailla, joilla on porfyria
- potilailla, joilla on veren hyytymishäiriö tai trombosytopenia
- potilailla, joilla on ureakierron häiriö (ks. kohta 4.4)
- potilailla on korjaamaton systeeminen primaarinen karnitiinin puutos (ks. kohta 4.4, Potilaat, joilla on hypokarnitinemian riski)
- potilailla, joilla tiedetään olevan mitokondriaalista polymeraasi  $\gamma$  (POLG) -entsyymiä koodaavan tuman geenin mutaatioiden aiheuttama mitokondriotauti (esimerkiksi Alpers-Huttenlocherin oireyhtymä), ja alle kaksivuotiailla lapsilla, joilla epäillään olevan POLG-mutaatioon liittyvä sairaus (ks. kohta 4.4).
- raskauden aikana, paitsi jos sopivaa vaihtoehtoista hoitoa ei ole (ks. kohdat 4.4 ja 4.6)
- naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, paitsi jos raskaudenehkäisyohjelman ehdot täyttyvät (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### **Raskaudenehkäisyohjelma**

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

Orfiril-injektioneste on vasta-aiheinen seuraavissa tilanteissa:

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

#### **Raskaudenehkäisyohjelman ehdot:**

Lääkkeen määrääjän on varmistettava, että

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

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

#### Tytöt

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

#### Raskaustesti

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

#### Raskauden ehkäisy

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

#### *Estrogeenia sisältävät valmisteet*

Samanaikainen käyttö estrogeenia sisältävien valmisteiden kanssa, mukaan lukien estrogeenia sisältävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet, voi mahdollisesti johtaa valproaatin tehon heikkenemiseen (ks. kohta 4.5). Lääkkeen määrääjien on seurattava kliinistä vastetta (kouristuskohtauksia), kun estrogeenia sisältävien valmisteiden käyttö aloitetaan tai lopetetaan. Valproaatti sen sijaan ei heikennä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoa.

#### Erikoislääkärin tekemä vuosittainen hoidon arvio

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

#### Raskauden suunnittelu

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

#### Raskauden alkaessa

Jos valproaattia käyttävä nainen tulee raskaaksi, hänet on välittömästi ohjattava erikoislääkärin vastaanotolle, jotta valproaattihoito arvioidaan uudelleen ja harkitaan vaihtoehtoista hoitoa. Potilaat, jotka ovat altistuneet valproaatille raskaana ollessaan ja heidän kumppaninsa on ohjattava

teratologiaan perehtyneen erikoislääkärin vastaanotolle raskausaltistuksen arviointia ja neuvontaa varten (ks. kohta 4.6).

#### Apteekkihenkilökunnan on varmistettava, että

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

#### Koulutusmateriaali

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

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

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

- pikkulapsilla ja lapsilla, joita on hoidettava useilla samanaikaisesti annettavilla epilepsialääkkeillä
- potilailla, joilla on luuydinvaurio (edellyttää tarkkaa seurantaa)
- lapsilla ja nuorilla, jotka ovat monivammaisia ja joilla on vaikeita epilepsian muotoja
- potilailla, joilla on perinnöllinen entsyymipuutos sairaus
- potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja hypoproteinemia (ks. kohta 4.2 ja alla olevat tiedot) (vapaan valproiinihapon pitoisuuden suureneminen plasmassa on huomioitava ja annosta on pienennettävä sen mukaisesti).

#### Vakava maksavaurio

Natriumvalproaatin on raportoitu aiheuttavan vaikeita, jopa kuolemaan johtavia maksavaurioita. Vakavan maksavaurion riski koskee erityisesti potilaita, joilla on ollut aiemmin maksasairaus, ja alle 3-vuotiaita lapsia, joita hoidetaan useilla epilepsialääkkeillä ja joilla on geneettinen metabolinen häiriö ja vaikea epilepsia, joka liittyy aivovaurioon ja vajavaiseen henkiseen kehitykseen. Tällaisia metabolinia häiriöitä ovat mitokondriohäiriöt, kuten karnitiinin puutos, ureakierron häiriöt ja POLG-mutaatiot (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Yllä mainittujen potilasryhmien osalta natriumvalproaattia pitää käyttää erityisen varovasti. 3 ikävuođen jälkeen riski pienenee huomattavasti ja laskee sitten asteittain iän myötä. Maksavaurioita on havaittu useimmissa tapauksissa ensimmäisten kuuden hoitokuukauden aikana.

#### *Maksavaurion merkit*

Kliiniset oireet ovat tärkeitä varhaisen diagnoosin kannalta. Vaikeaa maksavaurioita voivat edeltää hyvin hajanaiset oireet, kuten pahoinvointi, heikkous, unettomuus, ruokahaluttomuus, letargia, oksentelu, vatsakipu ja natriumvalproaatin vaikutuksen heikentyminen. Oireet ovat usein äkillisiä. Näissä tapauksissa hoito on lopetettava. Epilepsiapotilailla toistuvat kouristuskohtaukset voivat olla merkki maksavauriosta. Potilaita (tai lapsipotilaiden vanhempia) pitää neuvoa ottamaan heti yhteyttä lääkeriin, jos tällaisia merkkejä ilmenee. Tutkimukset, kuten kliininen tutkimus ja maksan toimintakokeet, pitää suorittaa heti.

#### *Maksavaurion tunnistaminen*

Maksan toimintakokeet pitää tehdä ennen hoitoa (ks. kohta 4.3) ja säännöllisesti ensimmäisten 6 kuukauden aikana, erityisesti riskiryhmään kuuluvilla potilailla. Maksan toiminnan seuranta pitää jatkaa tarvittaessa tapauksissa, joissa muutokset liittyvät samanaikaisesti käytettyihin lääkkeisiin, jotka vaikuttavat maksaan (annoksen nostaminen tai uusien lääkkeiden käyttöönotto) (ks. myös kohta 4.5, ”Maksavaurion riski”, joka koskee salisylaatteja, muita epilepsialääkkeitä ja kannabidiolia). Kuten muidenkin epilepsialääkkeiden tapauksessa, yksittäisten maksaentsyymien tilapäistä nousua voidaan havaita erityisesti hoidon alussa. Riskiryhmään kuuluvien potilaiden tapauksessa on suositeltavaa tehdä laajempia biologisia tutkimuksia. Tärkeitä yleisiä kokeita ovat proteiinisynteesikokeet, erityisesti protrombiinipitoisuuden mittaaminen. Jos potilaan protrombiinipitoisuuden havaitaan olevan

poikkeuksellisen alhainen, erityisesti siinä tapauksessa, että tähän liittyy muita biologisia poikkeavuuksia (merkittävä fibrinogeenin ja hyytymistekijöiden väheneminen, bilirubiini- ja transaminaasipitoisuuksien nousu), hoito pitää lopettaa. Salisyylähoito on myös lopetettava varotoimenä, jos niitä käytetään samanaikaisesti, sillä niillä on sama aineenvaihduntareitti. Tarvittaessa annosta pitää muuttaa ja tutkimukset toistaa.

### Haimatulehdus

Natriumvalproaattia pitää käyttää varoen potilailla, joilla on haimasairaus. Siksi potilaille, joilla on äkillistä vatsakipua, pitää tehdä huolellinen tautitilan arviointi. Haimatulehduksen tapauksessa natriumvalproaattihoito pitää lopettaa. Erittäin harvinaisissa tapauksissa on raportoitu vaikeaa haimatulehdusta, joka voi olla hengenvaarallinen. Nuorilla lapsilla riski on koholla. Riski pienenee iän myötä. Vaikeat kouristuskohtaukset, neurologiset poikkeavuudet tai samanaikainen hoito muilla epilepsialääkkeillä voivat lisätä haimatulehduksen riskiä. Heikentynyt maksan toiminta haimatulehduksen yhteydessä lisää kuolemanriskiä.

### Itsemurha-ajatukset ja käyttäytyminen

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, plasebokontrolloitujen epilepsialäketutkimusten meta-analyysi osoitti myös itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois natriumvalproaatin käyttäjillä. Tästä syystä potilaita pitää seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta pitää harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) pitää neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

### Potilaat, joilla tiedetään tai epäillään olevan jokin mitokondriotauti

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

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

### Hyperammonemia

Natriumvalproaattihoito voi lisätä plasman ammoniakkipitoisuutta (hyperammonemia). Siksi plasman ammoniakki- ja valproiinihappopitoisuutta tulee seurata, jos potilaalla esiintyy apatiaa, uneliaisuutta, oksentelua, hypotoniaa tai kohtausten tihentymistä. Tarvittaessa annostusta tulee pienentää.

### Ureakierron häiriöt ja hyperammonemian riski

Epäiltäessä ureakierron entsyymihäiriötä potilaan metabolia tulee tutkia ennen valproiinihappohoidon aloittamista valproaatin aiheuttaman hyperammonemiariskin takia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4 Potilaat, joilla on hypokarnitinemian riski, ja Vakava maksavaurio).

### Potilaat, joilla on hypokarnitinemian riski

Valproaatin antaminen voi laukaista hypokarnitinemian oireiden esiintymisen tai pahenemisen, mistä voi olla seurauksena hyperammonemia (joka voi johtaa hyperammonemiseen enkefalopatiaan). Muitakin oireita, kuten maksan toksisuutta, hypoketoottista hypoglykemiaa, myopatiaa, mukaan lukien kardiomyopatia, rbdomyolyysi ja Fanconin oireyhtymä, on havaittu, pääasiassa potilailla, joilla on

hypokarnitinemian riskitekijöitä tai olemassa oleva hypokarnitinemia. Potilaisiin, joilla on valproaatilla hoidettuina lisääntynyt symptomaattisen hypokarnitinemian riski, kuuluvat potilaat, joilla on metabolisia häiriöitä, mukaan lukien karnitiiniin liittyvät mitokondriaaliset sairaudet (ks. myös kohdasta 4.4 potilaat, joilla tiedetään tai epäillään olevan jokin mitokondriotauti ja ureakierron häiriöt ja hyperammonemian riski), vähentynyt ravinnosta saadun karnitiinin määrä, alle 10-vuotiaat lapset, samanaikainen pivalaattikonjugoitujen lääkkeiden tai muiden antiepileptien käyttö.

Potilaita tulee kehottaa ilmoittamaan välittömästi hyperammonemian merkeistä, joita ovat esimerkiksi ataksia, tajunnan tason lasku tai oksentelu. Karnitiiniravintolisien käyttöä tulee harkita, jos havaitaan hypokarnitinemian oireita. Potilaita, joilla on systeeminen primaarinen karnitiinin puutos ja korjattu hypokarnitinemia, saa hoitaa valproaatilla vain, jos valproaattihoidon hyödyt näillä potilailla ovat suurempia kuin sen riskit eikä ole olemassa muuta hoitovaihtoehtoa. Näiden potilaiden karnitiinimääriä on seurattava.

Potilaille, joilla on karnitiinipalmitoyylitransferaasin tyypin II puutos, on kerrottava rbdomyolyysin lisääntyneestä riskistä valproiinihappohoidon aikana. Karnitiiniravintolisien käyttöä tulee harkita näille potilaille. Ks. myös kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9.

### Kohtauksien paheneminen

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

### Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla natriumvalproaatin sitoutuminen seerumiin albumiiniin vähenee ja jakautumistilavuus kasvaa. Annosta voidaan joutua pienentämään Hemodialyysipotilailla annosta saatetaan joutua suurentamaan. Valproaatti on dialysoitavissa (ks. kohta 4.9). Koska plasmapitoisuuksien seuranta voi olla harhaanjohtavaa, annosta on säädettävä kliinisen vasteen mukaan (ks. myös kohta 4.2).

### Lupus erythematosus

Natriumvalproaatin käyttö aiheuttaa vain harvoin immuunijärjestelmän reaktioita. Potilaille, joilla on lupus erythematosuksen oireita, sitä tulee antaa vasta, kun riskit ja hyödyt on punnittu huolellisesti.

### Veren hyytymiseen vaikuttavat tekijät

Satunnaisesti, erityisesti suurten annosten käytön yhteydessä, saattaa esiintyä verenvuodon pitkittymistä ja/tai trombosytopeniaa. Siksi lisätutkimukset ovat tarpeen, jos potilaalla esiintyy odottamatonta limakalvoverenvuotoa tai lisääntynyttä mustelmanmuodostustaipumusta.

Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos tromboplastiiniaika on merkittävästi pidentynyt ja jos potilaan muissa laboratorioarvoissa ilmenee samanaikaisesti muutoksia, kuten fibrinogeeniarvon ja hyytymistekijöiden (ensisijaisesti hyytymistekijä VIII) vähenemistä tai bilirubiiniarvon tai maksaentsyymien lisääntymistä. Trombosyyttien, tromboplastiiniajan, vuotoajan ja fibrinogeeniarvon määrittämistä suositellaan ennen kirurgisia toimenpiteitä ja hammaskirurgiaa.

Jos samanaikaisesti annetaan K-vitamiinin antagonisteja, protrombiiniaikaa on seurattava tarkoin.

### Painon nousu ja munasarjojen monirakkulatauti

Kun natriumvalproaattia annetaan naisille ja etenkin nuorille tytöille, heillä on seurattava mahdollista painon nousua ja kuukautiskierron häiriöitä, koska natriumvalproaatti saattaa suurentaa munasarjojen monirakkulataudin riskiä. Tämä sisältää myös hyperandrogenismin ja anovulaation, joihin ei liity havaittavissa olevia lisämunuaisten tai aivolisäkkeen toimintahäiriöitä (ks. kohta 4.8).

## Natriumvalproaatti ja HI-virus

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

## Karbareneemit

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

## Diabetesta sairastavat

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

## Anto laskimoon

Huolellinen injektiotekniikan noudattaminen on välttämätöntä, jotta injektio ei osu valtimeen, laskimon viereen, ihon alle tai lihakseen, mistä on seurauksena kudosten vaurio.

## Pediatriset potilaat

Pikkulapsilla natriumvalproaatti on ensisijainen vaikuttava aine vain erikoistapauksissa; sitä tulee käyttää vain suurta varovaisuutta noudattaen ja riski-hyötysuhteen huolellisen arvioinnin jälkeen ja, mikäli mahdollista, ainoana lääkkeenä (ks. edellä Vakava maksavaurio, Haimatulehdus, ja katso myös kohta 4.5).

## Seuraava kliinisten ja laboratoriotutkimusten aikataulu (ks. alla) koskee lapsia:

Ennen hoidon aloittamista, sen jälkeen kerran kuussa 6 kuukauden ajan ja sitten kahdesti 3 kuukauden välein. Lisäksi suositellaan, että vanhemmat/huoltajat olisivat säännöllisesti yhteydessä hoitavaan lääkäriin puhelimitse laboratoriotutkimusten välisinä aikoina, jotta mahdolliset toksisuus- tai muut kliiniset oireet havaittaisiin varhaisvaiheessa.

### *Ennen hoidon alkua tehtävät laboratoriotutkimukset:*

Täydellinen verenkuvaa (TVK), myös trombosyytit, hyytymisarvot (tromboplastiiniaika = P-TT-SPA, fibrinogeeni), seerumin amylaasi, ASAT, ALAT, alkaalinen fosfataasi, kokonaisbilirubiini, proteiini, veren glukoosi.

### *Hoidon aikana tehtävät laboratoriotutkimukset:*

Jos kliinisiä poikkeavuuksia ei ilmene, verenkuvan (myös trombosyytit) ja maksan aminotransferaasien määrittäminen riittää. Joka toiseen tutkimukseen tulisi kuitenkin kuulua hyytymismuuttujien mittaus (ks. yllä).

12 hoitokuukauden kuluttua riittää yleensä, että potilas tutkitaan 2-3 kertaa vuodessa (kliiniset ja laboratoriotutkimukset), jos poikkeavuuksia ei ilmene.

## Nuorille ja aikuisille tehtävien kliinisten tutkimusten ja laboratoriotutkimusten aikataulu:

Nuorilla ja aikuisilla vaikeiden tai jopa kuolemaan johtavien komplikaatioiden riski on vähäinen. Suositus onkin, että ennen hoidon aloittamista tehtyjen (kuten lapsilla, ks. yllä) perusteellisen kliinisen tutkimuksen ja laboratoriotutkimusten jälkeen tarkistettaisiin verenkuvaa (myös trombosyytit) ja tehtäisiin maksan ja haiman toimintakokeet säännöllisin väliajoin, erityisesti ensimmäisten kuuden kuukauden aikana.

Hoitavan lääkärin ei kuitenkaan pitäisi luottaa yksinomaan veren kemiallisten muuttujien määrityksiin, koska niissä ei välttämättä esiinny poikkeavuuksia kaikissa tapauksissa. Potilaan aiemmat sairaudet ja kliiniset lääkärintutkimukset ovat ratkaisevan tärkeitä potilaan arvioinnille. On myös muistettava, että maksaentsyymiarvot voivat joillakin potilailla suurentua väliaikaisesti ilman että ilmenee merkkejä maksan toimintahäiriöstä, erityisesti hoidon alussa.



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

#### Natriumsisältö

Tämä lääkevalmiste sisältää 41,6 mg natriumia per **3 ml:n** ampulli, joka vastaa 2,1 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Tämä lääkevalmiste sisältää 138,8 mg natriumia per **10 ml:n** ampulli, joka vastaa 6,9 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

#### Muiden lääkkeiden vaikutukset natriumvalproaattiin

Jos natriumvalproaatti yhdistetään muihin epilepsialääkkeisiin, on huomattava, että vastavuoroiset vaikutukset plasman pitoisuuksiin ovat mahdollisia: entsyymi-induktiota aiheuttavat epilepsialääkkeet kuten **fenobarbitaali, primidoni, fenytoiini** ja **karbamatsapiini** lisäävät valproiinihapon poistumista ja heikentävät siten sen vaikutusta. Valproiinihapon metaboliittien pitoisuus voi nousta, jos samaan aikaan käytetään fenytoiinia tai fenobarbitaalia. Sen vuoksi näillä kahdella lääkkeellä hoidettuja potilaita on seurattava tarkkaan hyperammonemian merkkien ja oireiden varalta.

**Felbamaatti** lisää vapaan valproiinihapon pitoisuutta plasmassa annoksesta riippuvasti lineaarisesti noin 18 %.

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

**Rifampisiini** saattaa pienentää valproaattipitoisuutta veressä, jolloin hoitoteho häviää. Valproaattiannoista saattaa siksi olla syytä säätää, kun sitä käytetään samanaikaisesti rifampisiin kanssa.

**Meflokiini** lisää valproiinihapon hajoamista, ja sillä voi olla myös spasmogeenista vaikutusta. Samanaikainen anto voi niin ollen aiheuttaa epilepsia-kohtauksia.

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

Valproiinihapon pitoisuus seerumissa voi suurentua **simeidiiniin, fluoksetiin**in ja **erytromysiiniin** samanaikaisen annon yhteydessä. Fluoksetiin samanaikaisen annon on kuitenkin raportoitu joissakin tapauksissa myös pienentäneen valproiinihappopitoisuutta seerumissa.

#### *Estrogeenia sisältävät valmisteet, mukaan lukien estrogeenia sisältävät hormonaaliset ehkäisyvalmisteet*

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

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

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

## Metotreksaatti

Joissakin tapausselostuksissa kuvataan merkittävää seerumin valproaattimäärien vähenemistä metotreksaatin antamisen jälkeen, mikä on johtanut kohtauksiin. Lääkkeenmäärajien tulee seurata kliinistä vastetta (kohtauksen hallintaa) ja harkita seerumin valproaattimäärien seuraamista tarpeen mukaan.

## Natriumvalproaatin vaikutukset muihin lääkkeisiin

Valproaatin aiheuttamalla **fenobarbitaalipitoisuuden** suurentumisella, joka voi ilmetä vaikeana sedaationa, on erityisen suuri kliininen merkitys. Jos sitä ilmenee, fenobarbitaalin tai primidonin annosta on pienennettävä (primidoni metaboloituu osittain fenobarbitaaliksi).

Valproiinihappo voi suurentaa vapaan (sitoutumattoman) **fenytoiinin** pitoisuutta huomattavasti ohimenevästi, mutta samanaikaisessa käytössä fenytoiinin kokonaispitoisuus pienenee. Yleensä tällä ei ole kliinistä merkitystä, koska vapaan fenytoiinin määrä pysyy riittävänä. Haittavaikutusriski, etenkin aivovaurioriski (ks. kohta 4.8), saattaa kuitenkin suurentua.

Valproiinihappo voi suurentaa **karbamatsepiini-10-11-epoksidin** pitoisuudet toksiselle alueelle, vaikka karbamatsepiinin pitoisuus olisi terapeutisella alueella. Kliininen seuranta on aiheellista, etenkin yhdistelmähoitoa aloitettaessa, jolloin annosta on tarvittaessa muutettava.

Valproiinihappo estää lamotrigiinin metaboliaa. Siksi samanaikaisesti käytettävän lamotrigiinin annostusta on pienennettävä. Ihoreaktioiden riski vaikuttaisi olevan suurempi, jos valproiinihappoa sisältäviä lääkevalmisteita käytetään samanaikaisesti **lamotrigiinin** kanssa.

Natriumvalproaatti suurentaa **etosuksimidin** pitoisuutta plasmassa, mikä saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia. Plasman etosuksimidipitoisuuden tarkkailua suositellaan, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti.

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

Valproiinihappo voi suurentaa **felbamaatin** pitoisuutta plasmassa noin 50 %. Myös muiden vaikuttavien aineiden kuten kodeiinin metabolia ja proteiiniinsitoutuminen muuttuvat.

Valproaatti syrjäytti terveillä koehenkilöillä **diatsepaamin** sidoksestaan plasman albumiinista ja esti sen metabolian. Sitoutumattoman diatsepaamin pitoisuus saattaa suurentua yhdistelmähoitossa, ja vapaan diatsepaamin plasmapuhdistuma ja jakautumistilavuus saattavat pienentyä (25 % ja 20 %). Puoliintumisaika pysyy kuitenkin ennallaan.

Valproaatin ja **loratsepaamin** samanaikainen antaminen terveille koehenkilöille vähensi loratsepaamin puhdistumaa plasmasta 40 %:iin saakka.

Valproiinihappo saattaa suurentaa **tsidovudiinipitoisuutta** plasmassa, jolloin toksisten reaktioiden riski suurenee.

Samanaikaisessa käytössä **nimodipiinipitoisuudet** voivat suurentua merkitsevästi metabolian estymisen vuoksi.

Natriumvalproaatti saattaa voimistaa muiden psykotrooppisten lääkevalmisteiden, kuten **psykoosilääkkeiden, monoamiinioksidaasin (MAO:n) estäjien, masennuslääkkeiden ja bentsodiatsepiinien**, vaikutusta, joten kliinistä seuranta suositellaan ja annosta on muutettava, jos se on tarkoituksenmukaista.

Valproiinihappo voi pienentää **olantsapiinin** pitoisuutta plasmassa.

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

#### Muut yhteisvaikutukset

##### Maksavaurion riski

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

Entsyymi-induktiota aiheuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö voi lisätä maksatoksisuutta ja hyperammonemiaa.

Maksatoksisuutta mahdollisesti aiheuttavat lääkevalmisteet, myös alkoholi, voivat pahentaa maksatoksisuutta.

**Ehkäisytabletteja** käytävillä naisilla ei ole todettu valmisteiden pitoisuuden plasmassa pienenevän, koska natriumvalproaattilla ei ole entsyymejä indusoivaa vaikutusta.

Valproiinihappoa ja **klonatsepaamia** sisältävien lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä esiintyi poissaolo-kohtauksia potilailla, joilla on aiemmin esiintynyt poissaolotyypisiä epilepsia-kohtauksia.

Valproaatin ja **topiramaatin** tai **asetatsolamidin** samanaikaiseen käyttöön on liittynyt enkefalopatiaa ja/tai hyperammonemiaa. Näillä kahdella lääkeaineella hoidettuja potilaita on seurattava tarkoin hyperammonemisen enkefalopatian oireiden ja löydösten havaitsemiseksi.

##### **Pivalaattikonjugoidut lääkkeet**

Samanaikaista valproaatin ja pivalaattikonjugoitujen lääkkeiden (kuten kefditoreenipivoksiilin, adefoviiridipivoksiilin, pivmesillinaamin ja pivampisilliinin) käyttöä tulee välttää, koska siihen liittyy lisääntynyt karnitiinin puutosriski (ks. kohta 4.4, Potilaat, joilla on hypokarnitinemian riski). Jos näiden lääkkeiden samanaikaista antamista ei voida välttää, potilaita on seurattava huolellisesti mahdollisten hypokarnitinemian merkkien ja oireiden havaitsemiseksi.

Natriumvalproaatin ja **antikoagulanttien** (esim. varfariinin) tai asetyylisalisyylihapon samanaikainen anto voi lisätä vuototaipumusta. Asetyylisalisyylihappo vähentää myös valproiinihapon sitoutumista plasman proteiineihin. Siksi veren hyytymisarvojen säännöllistä seuranta suositellaan. Natriumvalproaattia ja asetyylisalisyylihappoa ei pidä antaa samanaikaisesti potilaalle, jolla on kuumetta ja kipua, etenkin imeväisille ja pikkulapsille.

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

**Litiumin** kanssa yhdistelmänä käytettäessä kummankin vaikuttavan aineen pitoisuutta plasmassa on seurattava säännöllisesti.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

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

## Raskaus

### Teratogeenisuus ja vaikutukset kehitykseen

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

Sekä eri eläinlajeilla että ihmisillä on osoitettu, että valproaatti läpäisee istukan (ks. kohta 5.2).

Eläimillä teratogeenisiä vaikutuksia on osoitettu hiirillä, rotilla ja kaneilla (ks. kohta 5.3).

### *Synnynnäiset epämuodostumat*

Meta-analyysi (johon sisältyi rekistereitä ja kohorttitutkimuksia) osoitti, että noin 11 %:lla epilepsiaa sairastavien naisten raskauden aikana valproaatinmonoterapialle altistuneista lapsista oli suuria synnynnäisiä epämuodostumia. Suurten epämuodostumien riski on siis suurempi kuin taustaväestössä (riski taustaväestössä noin 2–3 %).

Valproaattia sisältäville epilepsialääkkeiden yhdistelmille kohdussa altistuneilla lapsilla suurten synnynnäisten epämuodostumien riski on suurempi kuin valproaattia sisältämättömille epilepsialääkkeiden yhdistelmille altistuneilla. Valproaatinmonoterapian yhteydessä riski riippuu annoksesta, ja saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että riski riippuu annoksesta myös silloin, kun valproaattia käytetään osana yhdistelmähoitoa. Raja-arvoa, jota pienemmällä annoksilla riskiä ei olisi, ei ole kuitenkaan pystytty määrittämään.

Saatavilla olevat tiedot osoittavat pienten ja suurten epämuodostumien esiintyvyyden kasvun. Tavallisimpia epämuodostumia ovat hermostoputken kehityshäiriö, kasvojen epämuodostumat, huuli- ja suulakihalkio, ahdaskalloisuus, sydämen, munuaisten ja virtsa- ja sukupuolielinten puutteet, raajojen puutteet (sisältäen varttinäluun puutteet molemmin puolin) sekä useat epämuodostumat eri puolilla kehoa.

Valproaatille altistuminen kohdussa saattaa myös johtaa kuulon heikentymiseen tai kuurouteen korvien ja/tai nenän epämuodostumien vuoksi (sekundäärinen vaikutus) ja/tai kuuloon kohdistuvan suoran toksisuuden vuoksi. Sekä toispuolisesta että molemminpuolisesta kuuroudesta tai kuulon heikentymisestä on raportoitu näissä tapauksissa. Kaikkien tapausten lopputuloksista ei ole raportoitu. Tapauksista, joissa lopputulos raportoitiin, suurin osa oli palautumattomia.

Valproaatille altistuminen kohdussa voi aiheuttaa silmien epämuodostumia (muun muassa kolobooma, mikroftalmia), joiden yhteydessä on ilmoitettu myös muita synnynnäisiä epämuodostumia. Nämä silmien epämuodostumat saattavat heikentää näkökykyä.

### *Hermostolliset kehityshäiriöt*

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

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

Kouluikäisiltä (6-vuotiailta) kohdussa valproaatille altistuneilta lapsilta mitattu älykkyydosamäärä oli keskimäärin 7–10 pistettä alhaisempi kuin niiden lasten, jotka olivat altistuneet muille

epilepsialääkkeille. Vaikka sekoittavien tekijöiden osuutta ei voida poissulkea, on olemassa todisteita siitä, että valproaatille altistuneiden lasten älykkyyden heikkenemisen riski ei riipu äidin älykkyysosamäärästä.

Pitkäaikaistuloksia on vain vähän.

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

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

#### *Jos nainen suunnittelee raskautta*

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

#### *Raskaana olevat naiset*

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

Jos valproaattihoitoa käyttävä nainen tulee raskaaksi, hänet on välittömästi ohjattava erikoislääkärin vastaanotolle vaihtoehtoisen hoidon harkitsemiseksi. Raskauden aikana äidin toonis-klooniset epileptiset kohtaukset ja epileptiset sarjakohtaukset (status epilepticus), joihin liittyy hapenpuute, voivat sisältää erityisen kuolemanriskin äidille ja syntymättömälle lapselle.

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

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

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

#### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

##### *Estrogeenia sisältävät valmisteet*

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

#### Riskit vastasyntyneelle

- Vastasyntyneiltä, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden aikana, on raportoitu verenvuoto-oireyhtymätapauksia erittäin harvoin. Tämä verenvuoto-oireyhtymä liittyy

trombosytopeniaan, hypofibrinogenemiaan ja/tai muiden hyytymistekijöiden vähenemiseen. On raportoitu myös afibrinogenemiaa, joka voi olla kuolemaan johtava. Tämä oireyhtymä on kuitenkin erotettava K-vitamiinitekijöiden vähenemisestä, jota voivat aiheuttaa fenobarbitaali ja muut entsyymi-induktorit. Siksi on tutkittava vastasyntyneen verihütalemäärä, plasman fibrinogeenipitoisuus, hyytymiskokeet ja hyytymistekijät.

- Vastasyntyneiltä, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, on raportoitu hypoglykemia tapauksia.
- Vastasyntyneiltä, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden aikana, on raportoitu kilpirauhasen vajaatoimintatapauksia.
- Vastasyntyneille, joiden äidit ovat käyttäneet valproaattia raskauden viimeisen kolmanneksen aikana, voi ilmaantua vieroitusoireyhtymä (kuten erityisesti ahdistuneisuutta, ärtyvyyttä, yliärtyvyyttä, hermostuneisuutta, hyperkinesiaa, toonisuuden häiriöitä, vapinaa, kouristuksia ja ruokintaongelmia).

### Imetys

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

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

### Hedelmällisyys

Valproaattia käyttäneillä naisilla on raportoitu amenorreaa, monirakkulaisia munasarjoja ja suurentunutta testosteronitasoa (ks. kohta 4.8). Valproaatin anto voi heikentää myös miesten hedelmällisyyttä (ks. kohta 4.8). Joissakin tapauksissa vaikutukset hedelmällisyyteen korjautuvat, kun hoidon lopettamisesta on kulunut vähintään 3 kuukautta. Pieni määrä tapausraportteja viittaa siihen, että annoksen merkittävä pienentäminen saattaa parantaa hedelmällisyyttä. Eräissä muissa tapauksissa miesten hedelmättömyyden korjautuvuudesta ei kuitenkaan ollut tietoa.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Reaktioaika saattaa pidentyä natriumvalproaattihoidon aikana. Tämä tulee ottaa huomioon erityistä tarkkaavaisuutta vaativissa tehtävissä, esim. ajettaessa autolla tai käytettäessä koneita.

## **4.8 Haittavaikutukset**

Kaikkia suun kautta otettavan valproaatin käytön yhteydessä esiintyviä haittavaikutuksia tavataan myös käytettäessä Orfiril-injektionestettä. Parenteraalisen annon yhteydessä injektio kohdassa voi esiintyä polttelua.

Natriumvalproaatin yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat mahasuolikanavan häiriöt, joita esiintyy noin 20 %:lla potilaista. Yleensä ne ovat luonteeltaan lieviä tai keskivaikkeitä, ohimeneviä ja harvoin vaativat hoidon keskeyttämistä.

Vaikeita (jopa kuolemaan johtavia) maksavaurioita on havaittu varsinkin lapsilla, jotka saavat suuria annoksia tai muita epilepsialääkkeitä sisältävää yhdistelmähoitoa.

Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-yleisluokituksen mukaisesti:

Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )

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

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

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

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

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunte maton
<b>Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)</b>				Myelodysplastinen oireyhtymä		
<b>Veri ja imukudos</b>		Trombosytopenia (ks. kohta 4.4), leukopenia, anemia, verenvuoto	Pansytopenia	Luuytimen häiriöt, punasolulinjan aplasia, agranulosytoosi, makrosyyttinen anemia, makrosytoosi	Fibrinogeeni- ja/tai hyytymistekijä VIII:n pitoisuuden väheneminen, trombosyyttiagregaation heikkeneminen, vuotoajan piteneminen, lymfosytopenia, neutropenia, eosinofilia	
<b>Immuunijärjestelmä</b>			Angioedeema	Lupus erythematosus, lääkeaineihottuma, johon liittyy eosinofiliaa ja systeemisiä oireita (DRESS-oireyhtymä)		Allergiset reaktiot (ks. myös <i>Iho ja ihonalainen kudos</i> )
<b>Umpieritys</b>			Hyperandrogenismi (hirsutismi, virilismi, akne, miestyypinen kaljuus, androgeenien liikatuotanto)	Kilpirauhaseen vajaatoiminta		

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunte maton
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	Hyperammone mia* <sup>1</sup>	Painon lisääntyminen (munasarjojen monirakkulataudin riskitekijä, tarkka seuranta on tarpeen, ks. kohta 4.4) tai painon väheneminen, ruokahalun väheneminen tai lisääntyminen, hyperinsulinemia, hyponatremia, HDL-kolesteroli-pitoisuuden väheneminen	Antidiureettisen hormonin epäasianmukaisen erityksen oireyhtymä (SIADH)	Insuliininkaltaista kasvutekijää sitovan proteiinin I pitoisuuksien väheneminen, lihavuus		Hypokarnitiinemia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4)
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		Aggressiivisuus* <sup>2</sup> , agitaatio* <sup>2</sup> , keskittymisvaikeudet* <sup>2</sup> , sekavuus, hallusinaatiot, ruokahaluttomuus	Ärtyneisyys	Epänormaali käyttäytyminen* <sup>2</sup> , psykomotorinen ylivilkkaus* <sup>2</sup> , oppimisvaikeudet* <sup>2</sup> , nukahtamisvaikeudet	Psykoosi, ahdistuneisuus, masennus	
<b>Hermosto</b>	Vapina	Päänsärky, tokkuraisuus, uneliaisuus, parestesiat, muistin heikkeneminen, nystagmus, huimaus, horros* <sup>3</sup> , kouristukset* <sup>3</sup> , ekstrapyramidaaliset häiriöt	Kohtauksien paheneminen, päänsärky, yliaktiivisuus, spastisuus, ataksia, letargia* <sup>3</sup> , enkefalopatia* <sup>4</sup> , parkinsonistinen oireyhtymä (korjaantuva). Ohimenevä tajuttomuus, johon liittyy joissakin	Kognitiivinen häiriö, aivoatrofiaan liittyvä dementia (korjautuu hoidon lopettamisen jälkeen), diplopia, dysartria, koordinaatiohäiriöt		Sedaatio



	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
			tapauksissa kohtaustiheyden nousu. Makuaistin muutos* <sup>5</sup> .			
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>					Kuulonmenetykset (korjaantuvat tai korjaantumaton), tinnitus	
<b>Verisuonisto</b>			Vaskuliitti			
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>			(Eosinofiilinen) pleuraeffuusi			
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	Kipu* <sup>6</sup> , pahoinvointi* <sup>6</sup> , oksentelu	Ripuli* <sup>6</sup> , ientien häiriöt (lähinnä ienhyperplasia), stomatiitti	Pankreatiitti (johtaa toisinaan kuolemaan, ks. kohta 4.4)	Syljenliikaeritys		
<b>Maksa ja sappi</b>		Maksan toimintakokkeiden muutokset	Vaikea maksavaurio* <sup>7</sup> , mukaan lukien maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)			
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>		Yliherkkyys, väliaikainen hiustenlähtö, hiusten haalistuminen ja kihartuminen, kynnen ja kynsipedin häiriöt	Eksanteema	Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, erythema multiforme		Hirsutismi (esim. munasarjojen monirakkulataudin seurauksena)
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>			Luunmineraalitiheyden lasku* <sup>8</sup> , osteopenia* <sup>8</sup> , osteoporoosi* <sup>8</sup> ja luunmurtumat* <sup>8</sup>	Rabdomyolyysi (ks. kohta 4.4)		

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunteaton
<b>Munuaiset ja virtsatiet</b>		Virtsanpidätyskyvyttömyys	Munuaisten vajaatoiminta	Fanconin oireyhtymä, enureesi, tubulointerstitiaalinen nefriitti		, Munuaisten toiminnan heikkeneminen.
<b>Sukupuolielimet ja rinnat</b>		Kuukautisten puuttuminen	Dysmenorrea	Munasarjojen monirakkulautauti, miehen hedelmättömyys (ks. kohta 4.6)		Siittiöiden muodostumisen häiriöt (vähentynyt siittiömäärä ja/tai siittiöiden liikkuvuus)
<b>Synnynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt</b>	Synnynnäiset epämuodostumat ja kehityshäiriöt (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).					
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>			Hypotermia	Pistoskohdan tulehdus ja kipu* <sup>5</sup> , edema		Kudoshäiriötä voi esiintyä, jos pistos annetaan vahingossa valtimoon tai laskimon ulkopuolelle* <sup>5</sup> . Huimausta voi esiintyä laskimoon annon yhteydessä* <sup>5</sup> .
<b>Tutkimukset</b>				Hyytymistekijöiden väheneminen, poikkeavat tulokset hyytymiskokeissa (esim. protrombiinajan piteneminen, aktivoituneen partiaalisen tromboplas-		Poikkeavuudet kilpirauhasen toimintakokeissa

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tunte maton
				tiiniajan piteneminen, trombiiniajan piteneminen, INR-arvon suureneminen, ks. kohdat 4.4 ja 4.6), biotiinin tai biotinidaasin puutos		

\*<sup>1</sup> Hyperammonemiatapauksia, joihin liittyy neurologisia oireita, on myös raportoitu. Näissä tapauksissa on harkittava lisätutkimuksia (ks. kohdat 4.3, Ureakierron häiriöt ja hyperammonemian riski ja 4.4, Potilaat, joilla on hypokarnitinemian riski).

\*<sup>2</sup> Näitä haittavaikutuksia on todettu pääasiassa lapsilla.

\*<sup>3</sup> Kouristuskohtausten lisääntymiseen on liittynyt horrostiloja ja letargiaa, jotka häviävät annoksen pienentämisen tai lääkähoidon lopettamisen jälkeen. Suurin osa näistä tapauksista esiintyi yhdistelmähoidon aikana (etenkin fenobarbitaalin tai topiramaatin kanssa) tai annoksen nopean suurentamisen jälkeen.

\*<sup>4</sup> Melko harvinaisissa tapauksissa on havaittu tuntemattomasta syystä johtuvaa enkefalopatiaa, joka ilmenee pian valproiinihappoa sisältävän lääkevalmisteen käytön jälkeen ja joka korjaantui lääkevalmisteen käytön lopettamisen jälkeen. Muutamassa tällaisessa tapauksessa on kuvattu ammoniakkipitoisuuden suurenemista ja samanaikaisen fenobarbitaalin käytön yhteydessä fenobarbitaalipitoisuuden suurenemista. Yksittäistapauksissa, erityisesti suurten annosten tai muiden epilepsialääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä on todettu kroonista enkefalopatiaa. Enkefalopatiatapauksiin liittyy hermosto-oireita ja aivokuoren korkeamman asteen toiminnan häiriöitä, joiden alkuperää ei myöskään voitu selittää kattavasti.

\*<sup>5</sup> Näitä haittavaikutuksia on raportoitu vain parenteraalisen annon yhteydessä.

\*<sup>6</sup> Pahoinvointia, ylävatsakipua ja ripulia ilmaantuu joillekin potilaille usein hoidon alussa. Nämä oireet häviävät yleensä muutaman päivän kuluttua eivätkä vaadi hoidon keskeyttämistä. Pahoinvointia on havaittu myös muutaman minuutin kuluttua laskimoon annetun injektion jälkeen; se häviää itsestään muutamassa minuutissa.

\*<sup>7</sup> Erityistä huomiota on kiinnitettävä seuraaviin maksavaurion merkkeihin: epilepsiakohtauksia ehkäisevän vaikutuksen heikkeneminen, joka ilmenee epilepsiakohtausten uusiutumisena tai lisääntymisenä, fyysinen heikkouden tunne, ruokahaluttomuus, pahoinvointi tai toistuva oksentelu, selittämätön keskiylävatsan kipu, yleistynyt tai paikallinen turvotus, haluttomuus, tajunnantilan häiriöt ja sekavuus, levottomuus ja liikehäiriöt. Hyvin harvinaisissa tapauksissa on havaittu myös samanlaisia kliinisiä oireita aiheuttanutta haimavauriota. Lapsia ja imeväisiä tulee seurata huolellisesti näiden kliinisten oireiden varalta. Jos edellä mainitut oireet kestävät pitkään tai ovat vaikeita, perusteellisen kliinisen tutkimuksen lisäksi on tehtävä asiaankuuluvat laboratoriotutkimukset (ks. kohta 4.4).

\*<sup>8</sup> Pitkään natriumvalproaattia käyttäneillä potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden laskua, osteopeniaa, osteoporoosia ja luunmurtumia. Mekanismia, jolla natriumvalproaatti vaikuttaa luun aineenvaihduntaan, ei tunneta.

#### Pediatriset potilaat

Valproaatin turvallisuusprofiili pediatrisilla potilailla on vastaavanlainen kuin aikuisilla, mutta jotkin haittavaikutukset ovat vaikea-asteisempia tai niitä havaitaan pääasiassa pediatrisilla potilailla.

Valproaatin käyttöön liittyy vakava maksavaurion riski erityisesti imeväisikäisillä ja pikkulapsilla, etenkin alle 3-vuotiailla. Erityisesti pikkulapsilla on myös pankreatiitin riski. Nämä riskit pienenevät iän myötä (ks. kohta 4.4). Psykkisiä häiriöitä, kuten aggressiivisuutta, agitaatiota, keskittymisvaikeuksia, epänormaalia käyttäytymistä, psykomotorista ylivilkkautta ja oppimisvaikeuksia, esiintyy pääasiassa pediatriisilla potilailla.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

### **4.9 Yliannostus**

Myrkytystä arvioitaessa tulee ottaa huomioon usean lääkevalmisteen aiheuttaman myrkytyksen mahdollisuus esimerkiksi itsemurhayrityksissä.

Viite alueella (340 - 700 mikromol/l) valproiinihapon toksisuus on suhteellisen pieni. Kirjallisuudessa on harvoja yksittäismainintoja kuolemantapauksista akuutin ja kroonisen yliannostuksen yhteydessä.

#### Yliannoksen oireet

Tyypillisiä myrkytysoireita ovat sekavuus, sedaatio ja jopa syvä tajuttomuus, myastenia ja hypo- tai arefleksia. Myös hypotoniaa, mioosia, sydän-verisuonijärjestelmän ja hengitysjärjestelmän häiriöitä, aivoturvotusta, metabolista asidoosia, hypokalsemiaa ja hypernatremiaa on todettu yksittäistapauksissa. Aikuisilla ja lapsilla suuret pitoisuudet plasmassa aiheuttavat poikkeavia neurologisia reaktioita ja käyttäytymismuutoksia.

Natriumvalproaatin sisältämä natrium saattaa johtaa hypernatremiaan yliannostustapauksissa.

#### Yliannoksen hoito

Potilaan kliinistä ja psyykkistä tilaa, hengitystä, sydämen toimintaa (EKG, telemetria) pitää seurata samoin kuin laboratorioparametreja, mukaan lukien elektrolyyttipitoisuutta, happo-emästasapainoa, hematologisia ja munuaisparametreja sekä maksan entsyymipitoisuuksia. Potilaan tilaa pitää seurata tarkoin, ja potilaalle pitää tarvittaessa antaa nopeasti hoitoa. Jos lääke on nielty, imeytyminen voidaan estää antamalla lääkehiiltä, jonka antamista pitää siksi aina harkita niellyn yliannoksen yhteydessä. Imeytymistä estävien toimenpiteiden yhteydessä pitää estää tarkoin aspiraatio, mahdollisesti anestesiologin avustuksella. Myrkytystapauksissa potilaalle pitää antaa normaalia supportiivista ja oireenmukaista hoitoa. Lisäksi on huolehdittava riittävästä virtsanerityksestä. Hemodialyysi ja hemoperfuusio voivat vaikeissa tapauksissa lisätä eliminaatiota. Naloksonia on onnistuneesti käytetty joissakin yliannostustapauksissa.

Jos valproaatin yliannostus aiheuttaa hyperammonemiaa, ammoniakkipitoisuuksia voidaan yrittää normalisoida antamalla karnitiinia laskimoon.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: epilepsialäkkeet, rasvahappojohdokset  
ATC-koodi: N03A G01

Valproiinihappo on epilepsialääke, joka ei muistuta rakenteeltaan muita epilepsialäkkeitä. Valproiinihapon antikonvulsivinen vaikutus on osoitettu koe-eläimillä ja ihmisillä. Vaikutustavan hyväksyty selitys on, että presynaptinen vaikutus GABA-aineenvaihduntaan ja/tai suora postsynaptinen vaikutus hermosolun solukalvon ionikanaviin lisää GABA-välitteistä inhibitiota. Valproiinihappo liukenee huonosti veteen (1:800), ja natriumvalproaatti liukenee kohtalaisesti veteen (1:0,4).

Monilääke-kuljettajaproteiinit (MDT; Multidrug transporter protein) poistavat lääkeaineita aivoista ja tällä tavoin ne voivat vähentää epilepsialäkkeiden pitoisuuksia vaikutuskohdassa. Monilääke-kuljettajaproteiinien yliekspressio voi johtaa lääkeaineresistenssin kehittymiseen ja sitä myötä hoitoresistentin status epilepticus-tilan- tai hoitoresistentin epilepsian kehittymiseen. Prekliiniset tutkimukset osoittavat, että monilääke-kuljettajaproteiinit eivät poista valproaattia aivoista (eli se ei ole monilääke-kuljettajaproteiinin substraatti). Sen vuoksi monilääke-kuljettajaproteiinin indusoiman lääkeaineresistenssin kehittymisen valproaattia vastaan katsotaan olevan epätodennäköistä.

## 5.2 Farmakokineetiikka

### Imeytyminen

Laskimonsisäisessä annossa huippupitoisuus plasmassa saavutetaan miltei välittömästi.

### Jakautuminen

Jakautumistilavuus on iästä riippuvainen ja yleensä 0,13 - 0,23 l/kg, ja nuorilla 0,13 - 0,19 l/kg.

Enimmillään 90 - 95 % valproiinihaposta sitoutuu plasman proteiiniin, lähinnä albumiiniin. Proteiiniinsitoutuminen vähenee suurilla annoksilla. Sitoutuminen plasman proteiiniineihin on vähäisempää iäkkäillä potilailla ja potilailla, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta. Yhdessä tutkimuksessa todettiin kohonneita vapaan vaikuttavan aineen pitoisuuksia (8,5 - yli 20 %) potilailla, joilla oli merkitsevästi heikentynyt munuaisten toiminta.

Vakaan tilan pitoisuus plasmassa saavutetaan 3 - 5 päivässä, jos hoito aloitetaan ylläpitoannoksella.

Raskausaikana puhdistuma maksassa ja munuaisissa lisääntyy jakautumistilavuuden suuretessa kolmannella raskauskolmanneksella, ja pitoisuus plasmassa saattaa pienetä, vaikka annos ei muutu. Lisäksi plasman proteiiniinsitoutumisessa on havaittu muutos raskauden aikana niin, että vapaan (terapeuttisesti vaikuttavan) valproiinihapon määrä suurenee.

### *Kulkeutuminen istukan läpi (ks. kohta 4.6)*

Valproaatti läpäisee istukan eri eläinlajeilla ja ihmisillä:

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

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

Valproiinihappo erittyy äidinmaitoon. Vakaassa tilassa pitoisuus äidinmaidossa on noin 10 % pitoisuudesta plasmassa.

Valproiinihapon pitoisuus aivoselkäydinnesteessä on 10 % kulloisestakin pitoisuudesta plasmassa.

## Biotransformaatio

Biotransformaatio tapahtuu glukuronidaation ja beeta-, omega- ja omega-1-oksidaation kautta. Noin 20 % annetusta annoksesta erittyy virtsaan glukuronidierinä. Metaboliitteja on yli 20, ja omegaoksidation tuloksena syntyviä pidetään maksatoksina. Alle 5 % annetusta valproiinihappoannoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan. Päämetaboliitti on 3-keto-valproiinihappo, josta 3 - 60 % erittyy virtsaan.

## Eliminaatio

Terveillä henkilöillä plasmapuhdistuma on 5 - 10 ml/min; puhdistuma nopeutuu jos käytetään entsyymi-induktiota aiheuttavia epilepsialääkkeitä (epilepsiapotilailla mitattiin 12,7 ml/min). Yksinään käytettynä tämän vaikuttavan aineen puoliintumisaika plasmassa on keskimäärin 12 - 16 tuntia, mikä ei muutu pitkäaikaishoidon aikana.

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

Puoliintumisaika pitenee potilailla, joilla on maksasairaus. Yliannostuksen yhteydessä on todettu yli 30 tunnin puoliintumisaikoja.

## Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Annoksen ja plasman pitoisuuksien suhde on lineaarinen. Suoraa yhteyttä plasman valproiinihappopitoisuuksien ja tehokkuuden välillä ei ole, mutta viitealueeksi katsotaan yleensä 340 - 700 mikromol/l. Pitoisuuden ollessa yli 700 mikromol/l voidaan odottaa haittavaikutusten lisääntymistä.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Natriumvalproaatin on todettu olevan teratogeeninen aiheuttaen synnynnäisiä poikkeavuuksia, kuten munuaisten ja luuston defektejä, sekä hiirillä, rotilla että kaneilla. Natriumvalproaatin vaikutusta kiven kehitty miseen, siittiöiden muodostumiseen ja ferti liteettiin ihmisillä ei voida poissulkea.

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

## Karsinogeenisuus, mutageenisuus

Valproaatti ei ollut mutageeninen bakteereilla eikä hiiren lymfomakokeessa in vitro, eikä se käynnistänyt DNA:n korjausta rotan maksasolujen primaariviljelyissä. In vivo teratogeenisilla annoksilla saatiin kuitenkin ristiriitaisia tuloksia antoreitistä riippuen. Ihmisillä yleisin antoreitti on suun kautta. Suun kautta annettu valproaatti ei aiheuttanut kromosomipoikkeavuuksia rotan luuytimessä eikä dominoivia letaaleja vaikutuksia hiirillä. Intraperitoneaalinen valproaatti-injektio lisäsi jyrsijöillä DNA-juosteen katkosten ilmaantuvuutta ja kromosomipoikkeavuuksia. Lisäksi julkaistuissa tutkimuksissa valproaatille altistuneilla epilepsiaa sairastavilla potilailla on ilmoitettu suurempaa sisarkromatidinvaihdosten ilmaantuvuutta verrattuna hoitamattomiin terveisiin tutkittaviin. Kun valproaatilla hoidettujen epilepsiaa sairastavien potilaiden tietoja verrattiin hoitamattomien epilepsiaa sairastavien potilaiden tietoihin, saatiin kuitenkin ristiriitaisia tuloksia. Näiden DNA- ja kromosomilöydösten kliinistä merkitystä ei tunneta. Tavanomaisiin karsinogeenisuustutkimuksiin perustuvissa ei-kliinisissä tiedoissa ei havaittu erityistä vaaraa ihmisille.

Karsinogeenisuustutkimuksissa rotalla ja hiirellä havaittiin urosrotilla suuria annoksia käytettäessä ihonalaisen fibrosarkooman lisääntyntä esiintyvyyttä.

#### Lisääntymistoksisuus

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

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

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

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

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

#### Krooninen toksisuus

V Keuhkojen ja eturauhasen muutoksia on havaittu kroonisissa toksisuustutkimuksissa rotalla ja koiralla. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tiedetä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Dinatriumedetaatti  
natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)  
väkevä kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen)  
injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Orfiril-injektionestettä ei tule antaa samalla siirtoletkulla muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

Laimennetun liuoksen on osoitettu pysyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina käytön aikana 3 päivää 20 - 22 °C:ssa. Mikrobiologisesti kannalta laimennettu liuos tulee käyttää heti. Jos sitä ei

käytetä heti, säilytysaika ja olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla eivätkä ne yleensä saa ylittää 24 tuntia 2 - 8 °C:ssa, ellei laimentaminen tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa antiseptisissä olosuhteissa.

#### **6.4 Säilytys**

Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

#### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoost**

5 värittömästä lasista valmistettua pistekatkaisuaupullia, joissa on sisäpuolella silikonipinnoite ja jotka sisältävät 3 ml/10 ml injektioestettä

#### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Orfiril-injektioestete on käyttövalmis. Se voidaan antaa hitaana injektiona laskimoon tai laskimoinfuusiona laimennettuna 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi- tai 50 mg/ml (5 %) glukosiliuokseen. Laimennuksessa on noudatettava aseptista tekniikkaa.

Orfiril 100 mg/ml injektioestete on kertakäyttöinen. Käyttämätön injektioestete on hävitettävä.

Ennen käyttöä laimennettu injektioestete tulee tarkastaa silmämääräisesti. Vain kirkasta nestettä, jossa ei ole hiukkasia, tulee käyttää.

### **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Desitin Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jäger 214  
22335 Hamburg  
Saksa

### **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

12593

### **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 23.02.1998  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23.02.2008

### **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

06.02.2024



## PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Orfiril 100 mg/ml injektionsvätska, lösning

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Natriumvalproat 100 mg/ml.

En ampull med 3 ml injektionsvätska innehåller 300 mg natriumvalproat.  
En ampull med 10 ml injektionsvätska innehåller 1000 mg natriumvalproat.

#### Hjälpämne med känd effekt:

En 3 ml ampull Orfiril 100 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller 1,81 mmol (41,6 mg) natrium.  
En 10 ml ampull Orfiril 100 mg/ml injektionsvätska, lösning innehåller 6,0 mmol (138,8 mg) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning  
Klar, färglös lösning

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Orfiril injektionsvätska används för patienter med epilepsi när oral behandling med natriumvalproat inte är möjlig.

Primärt generaliserade epilepsianfall såsom absenser (petit mal), myoklona och tonisk-kloniska anfall.

Natriumvalproat kan användas som monoterapi eller i kombination med annat antiepileptiskt läkemedel vid andra typer av anfall, t.ex. enkla eller komplexa partiella anfall eller sekundärt generaliserade partiella anfall.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Orfiril 100 mg/ml injektionsvätska är endast avsedd för intravenös administrering.

#### Dosering

Dosen bestäms med hänsyn till ålder och vikt och övervakas individuellt av läkaren med hjälp av koncentrationsbestämningar. Plasmakoncentrationen ska följas noga och dosen justeras vid behov vid övergång till parenteral behandling, under parenteral behandling och vid återgång till oral administrering, särskilt hos patienter som får höga doser valproat eller hos patienter som får läkemedel som kan påverka valproatmetabolismen. I allmänhet uppnås terapeutisk effekt vid en plasmakoncentration på 50-100 mg/l (340-700 mikromol/l). Vid underhållsbehandling är de genomsnittliga dygnsdoserna följande:

Barn	30 mg natriumvalproat/kg kroppsvikt
Ungdomar	25 mg natriumvalproat/kg kroppsvikt
Vuxna	20 mg natriumvalproat/kg kroppsvikt

Högre underhållsdoser hos barn och ungdomar beror på högre valproatclearance hos dessa patienter.

Behandlingsstart eller fortsatt underhållsbehandling hos patienter som redan använder valproat:

#### *Barn och vuxna*

Till en ny patient ges först en bolusdos av natriumvalproat på 5 till 10 mg/kg som en långsam intravenös (i.v.) injektion under 3 till 5 minuter. Dosen ökas med 5 mg/kg var 4-7:e dag upp till den rekommenderade underhållsdosen för den berörda åldersgruppen eller tills ett tillfredsställande kliniskt svar uppnås. Den dagliga dosen delas upp i 3 till 4 enskilda doser. För patienter som redan tar läkemedlet rekommenderas motsvarande patientens vanliga orala engångsdos (mg) som en långsam intravenös injektion under 3 till 5 minuter eller som en kort infusion. Vid behov ges upprepade injektioner var 6:e timme eller långsam intravenös infusion med en hastighet på 0,6-1 mg/kg kroppsvikt/timme tills patienten kan ta läkemedlet via munnen.

För barn rekommenderas en underhållsdos på 30 mg natriumvalproat/kg kroppsvikt/dag. Om inte tillräcklig anfallskontroll uppnås kan dosen ökas till 40 mg/kg kroppsvikt/dag. I sådana fall ska koncentrationerna av valproinsyra i plasma övervakas ofta. Det bör noteras att halveringstiden för eliminering av valproinsyra hos spädbarn under 2 månader kan vara upp till 60 timmar. Detta ska beaktas när dosen ökas till underhållsnivå. Den maximala rekommenderade dosen för vuxna är 2400 mg/dag.

#### Patienter med nedsatt njurfunktion

Det kan vara nödvändigt att minska dosen för patienter med nedsatt njurfunktion eller att öka dosen hos patienter som genomgår hemodialys. Valproat är dialyserbar (se avsnitt 4.9). Dosen bör justeras i enlighet med klinisk övervakning av patienten (se avsnitt 4.4).

#### *Flickor och kvinnor som kan bli gravida*

Behandling med valproat måste inledas och övervakas av specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi. Valproatbehandling får inledas hos flickor och kvinnor som kan bli gravida endast om andra behandlingsalternativ varit ineffektiva eller inte tolererats.

Valproatbehandling förskrivs och expedieras från apotek enligt graviditetspreventionsprogrammet för valproat (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Valproat bör i första hand förskrivas som monoterapi och vid den lägsta effektiva dosen, om möjligt som en beredningsform med långverkande frisättning. Den dagliga dosen ska delas upp i minst två enskilda doser (se avsnitt 4.6).

#### Administreringssätt

Orfiril injektionsvätska kan ges som en långsam intravenös injektion eller infusion i 9 mg/ml (0,9 %) natriumklorid eller 50 mg/ml (5 %) glukos.

#### Behandlingens längd

Orfiril injektionsvätska för intravenös administrering ska ersättas med oral behandling så snart det är möjligt. I kliniska studier har Orfiril 100 mg/ml injektionsvätska endast använts i några dagar.

### **4.3 Kontraindikationer**

Orfiril injektionsvätska är kontraindicerat i följande situationer:

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- tidigare eller nuvarande leversjukdom och/eller nuvarande svår lever- eller bukspottkörteldysfunktion
- leversjukdom i familjen
- ett syskon har dött av leverdysfunktion under behandling med natriumvalproat

- porfyri
- blodkoagulationsstörning eller trombocytopeni
- rubbning i ureacykeln (se avsnitt 4.4)
- patienter med ej korrigerad systemisk primär karnitinbrist (se avsnitt 4.4 Patienter med risk för hypokarnitinemi)
- 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 4.4).
- under graviditet, förutom om lämpligt behandlingsalternativ saknas (se avsnitt 4.4 och 4.6)
- hos kvinnor som kan bli gravida, förutom om villkoren i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls (se avsnitt 4.4 och 4.6).

#### 4.4 Varningar och försiktighet

##### **Graviditetspreventionsprogram**

Valproat är mycket teratogen och barn som exponerats för valproat i livmodern har en hög risk för medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar (se avsnitt 4.6).

Orfiril injektionsvätska är kontraindicerat i följande situationer:

- under graviditet såvida det inte finns någon lämplig alternativ behandling (se avsnitt 4.3 och 4.6).
- hos fertila kvinnor, om inte villkoren i graviditetspreventionsprogrammet uppfylls (se avsnitt 4.3 och 4.4).

##### **Villkor för graviditetspreventionsprogrammet:**

Förskrivaren måste försäkra sig om att

- den individuella situationen utvärderas i varje enskilt fall genom diskussion med patienten, för att säkerställa patientens 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 för 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 vid behov under behandlingen
- patienten ges råd om preventivmedel och att patienten är kapabel att använda ett effektivt preventivmedel utan avbrott under hela valproatbehandlingen (för mer information se avsnittet preventivmedel i denna varningsruta)
- patienten förstår behovet av att en specialistläkare med erfarenhet av att behandla epilepsi gör en regelbunden behandlingsutvärdering (minst årligen)
- patienten förstår behovet av att vända sig till en läkare genast då hon planerar en graviditet för att säkerställa tidig diskussion och övergång till en alternativ behandling före konception och innan användningen av preventivmedel avbryts
- patienten förstår behovet av att omedelbart vända sig till en läkare vid graviditet.
- patienten har fått patientinformationsbroschyren
- patienten har bekräftat att hon förstår 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 övertygande 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. Valproatbehandling får inte inledas hos fertila kvinnor utan ett negativt resultat från graviditetstest (plasma-graviditetstest), bekräftat av vårdgivare, för att utesluta oavsiktlig användning under graviditet.

#### Preventivmedel

Fertila kvinnor som förskrivits valproat måste använda ett effektivt preventivmedel utan avbrott under hela behandlingen med valproat. Dessa patienter måste få fullständig information om prevention av graviditet och ska hänvisas till preventivmedelsrådgivning om de inte använder ett effektivt preventivmedel. Minst en effektiv metod för antikonception (företrädesvis en användaroberoende form, såsom ett intrauterint preventivmedel eller ett implantat) eller två kompletterande preventivmetoder, inklusive en barriärmetod, ska användas. Den individuella situationen ska 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 metoderna. Även om hon har amenorré måste hon följa alla råd om effektiva preventivmedel.

#### *Östrogeninnehållande produkter*

Samtidig användning med östrogeninnehållande produkter, inklusive hormonella preventivmedel som innehåller östrogen, kan eventuellt leda till minskad effekt av valproat (se avsnitt 4.5).

Förskrivare ska övervaka kliniskt svar (krampanfall) vid initiering eller avbrytande av östrogeninnehållande produkter.

Däremot reducerar valproat inte effekten av hormonella preventivmedel.

#### Årlig behandlingsutvärdering av en specialistläkare

Specialistläkaren ska minst en gång per år utvärdera om valproat är den lämpligaste behandlingen för patienten. Specialistläkaren ska diskutera den årliga riskbekräftelseblanketten och säkerställa att patienten har förstått innehållet vid behandlingsstart och under varje årlig utvärdering.

#### Graviditetsplanering

För indikationen epilepsi, om en kvinna planerar att bli gravid, måste en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi, ompröva behandlingen med valproat och överväga andra behandlingsalternativ. Alla ansträngningar bör göras för att byta till lämplig alternativ behandling före konception och innan användande av preventivmedel avbryts (se avsnitt 4.6). Om ett byte inte är möjligt ska kvinnan få ytterligare rådgivning om riskerna med valproatbehandling 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 exponerats för valproat under en graviditet och deras partner bör hänvisas till en specialistläkare med kunskaper om missbildningar för utvärdering och rådgivning avseende den exponerade graviditeten (se avsnitt 4.6).

#### Apotekspersonalen måste se till att

- patientkortet lämnas ut i samband med varje expediering av valproat och att patienten förstår innehållet.
- patienterna rekommenderas att inte avbryta behandlingen med valproat och att 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 för godkännande för försäljning tillhandahållit utbildningsmaterial för att understryka varningarna och ge vägledning om användning av valproat till fertila kvinnor samt informera om villkoren i graviditetspreventionsprogrammet. En patientinformationsbroschyr och ett patientkort ska ges till alla fertila kvinnor som använder valproat.

En årlig riskbekräftelsesblankett måste användas när behandlingen inleds och vid varje årlig utvärdering av behandlingen med valproat utförd av en specialistläkare.

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

- spädbarn och barn som behöver samtidig behandling med flera antiepileptika
- patienter med benmärgsskada (noggrann övervakning krävs)
- barn och ungdomar med flerfunktionshinder och svåra former av epilepsi
- patienter med ärftlig enzymbristsjukdom
- patienter med nedsatt njurfunktion och hypoproteinemi (se avsnitt 4.2 och information nedan) (ökning av koncentrationen av fri valproinsyra i plasma ska beaktas och dosen minskas i enlighet därmed).

#### Allvarliga leverskador

Natriumvalproat har rapporterats orsaka allvarlig, till och med dödlig, leverskada. Patienter som tidigare haft leversjukdom och barn under 3 år som behandlas med flera antiepileptiska läkemedel och som har en genetisk metabolisk sjukdom och allvarlig epilepsi associerad med hjärnskada och utvecklingsstörning löper särskild risk för allvarlig leverskada. Sådana metaboliska sjukdomar är mitokondriella sjukdomar såsom karnitinbrist, rubbningar i ureacykeln och POLG-mutationer (se avsnitt 4.3 och 4.4). I dessa patientgrupper får natriumvalproat endast användas med särskild försiktighet. Efter 3 års ålder minskar risken avsevärt och avtar sedan gradvis med ålder. I de flesta fall har leverskador observerats under de första sex månaderna av behandlingen.

#### *Tecken på leverskada*

Kliniska symtom är viktiga för tidig diagnos. Svåra eller dödliga leverskador kan föregås av väldigt ospecifika symtom, t.ex. illamående, svaghet, sömnhet, aptitlöshet, orkeslöshet, kräkningar, magsmärtor och minskad effekt av natriumvalproat. Symtomen är ofta akuta. I dessa fall måste behandlingen avbrytas. Hos patienter med epilepsi kan upprepade anfall vara ett tecken på leverskada. Patienter (eller föräldrar till ett barn som är patient) ska instrueras att uppsöka läkare omgående om sådana tecken uppvisas. Undersökningar, såsom kliniska undersökningar och leverfunktionstester, ska omedelbart utföras.

#### *Upptäckt av leverskada*

Leverfunktionstester måste utföras före behandling (se avsnitt 4.3) och periodiskt under de första 6 månaderna, i synnerhet hos riskpatienter. Uppföljning av leverfunktion skall återupptas vid behov vid eventuella förändringar relaterade till samtida användning av läkemedel som påverkar levern (dosökning eller insättning av nya läkemedel) (se även avsnitt 4.5 "Risk för leverskada" relaterat till salicylater, andra antiepileptiska läkemedel och cannabidiol). Liksom med andra antiepileptiska läkemedel kan övergående ökning av individuella leverenzym observeras, i synnerhet i början av behandling. För riskpatienter rekommenderas mer omfattande biologiska undersökningar. Viktiga vanliga tester är tester av proteinsyntes, särskilt protrombinnivån. Om det visar sig att patientens protrombinnivå är exceptionellt låg, i synnerhet om detta associeras med andra biologiska abnormiteter (signifikant minskning av fibrinogen och koagulationsfaktorer, ökade bilirubin- och transaminasnivåer), ska behandlingen avbrytas. Som en försiktighetsåtgärd skall även salicylatbehandling avbrytas om dessa används samtidigt då de delar samma metaboliska väg. Dosen måste justeras och undersökningarna måste upprepas om det är nödvändigt.

#### Pankreatit

Natriumvalproat skall användas med försiktighet hos patienter med pankreassjukdom. Därför måste en noggrann bedömning av sjukdomsstadiet genomföras för patienter med akuta magsmärtor. I fall av pankreatit skall behandling med natriumvalproat avbrytas. I mycket sällsynta fall har allvarlig och livshotande pankreatit med dödlig utgång rapporterats. Unga barn har en ökad risk. Risken minskar

med ökad ålder. Allvarliga krampanfall, neurologiska abnormiteter eller samtida behandling med andra antiepileptiska läkemedel kan öka risken för pankreatit. Försämrad leverfunktion vid pankreatit ökar risken för dödsfall.

### Suicidtankar och -beteende

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika oavsett indikation. En metaanalys av randomiserade, placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk på grund av natriumvalproat. Därför ska patienten övervakas med avseende på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling ska övervägas. Patienterna (och deras vårdgivare) ska rådaskontaktas om suicidtankar eller självmordsbeteende förekommer.

### 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 nukleära kodade POLG-genen. I synnerhet har valproatinducerade akuta leverskador och leverrelaterade dödsfall rapporterats med högre frekvens hos patienter med ärftliga neurometabola syndrom, t.ex. Alpers-Huttenlochers syndrom, som orsakats av mutationer i genen som kodar för det mitokondriella POLG-enzymet.

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

### Hyperammonemi

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

### Rubbningar i ureacykeln och risk för hyperammonemi

Vid misstanke om enzymstörningar i ureacykeln ska patientens metabolism undersökas innan behandling med valproinsyra påbörjas på grund av risken för hyperammonemi orsakad av valproat (se avsnitt 4.3 och 4.4 Patienter med risk för hypokarnitinemi och Allvarliga leverskador).

### Patienter med risk för hypokarnitinemi

Administrering av valproat kan utlösa förekomst av eller förvärra hypokarnitinemi som kan leda till hyperammonemi (vilket kan leda till hyperammonemisk encefalopati). Andra symptom såsom levertoxicitet, hypoketotisk hypoglykemi, myopati, inklusive kardiomyopati, rabdomyolys och Fanconis syndrom har observerats, främst hos patienter med riskfaktorer för hypokarnitinemi eller redan existerande hypokarnitinemi. Patienter med ökad risk för symptomatisk hypokarnitinemi vid behandling med valproat omfattar patienter med ämnesomsättningssjukdomar, inklusive mitokondriella sjukdomar relaterade till karnitin (se även avsnitt 4.4 Patienter med känd eller misstänkt mitokondriell sjukdom och Rubbningar i ureacykeln och risk för hyperammonemi), nedsatt näringsintag av karnitin, patienter yngre än 10 år, samtidig användning av pivalatkonjugerade läkemedel eller andra antiepileptika.

Patienter bör informeras om att de omedelbart ska rapportera alla tecken på hyperammonemi, såsom ataxi, nedsatt medvetandegrad, kräkningar. Karnitintillskott bör övervägas när symptom på hypokarnitinemi observeras. Patienter med systemisk primär karnitinbrist som korrigerats för hypokarnitinemi får endast behandlas med valproat om fördelarna med valproatbehandlingen

överstiger riskerna hos dessa patienter och när det inte finns något behandlingsalternativ. Hos dessa patienter bör karnitinövervakning tillämpas.

Patienter med karnitinpalmitoyltransferas typ II-brist bör informeras om den ökade risken för rabdomyolys under behandling med valproinsyra. Karnitintillskott bör övervägas för dessa patienter. Se även avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9.

### Förräddade anfall

Liksom med andra antiepileptika kan valproat hos vissa patienter, istället för en förbättring, orsaka en reversibel ökning av krampernas frekvens och svårighetsgrad (inklusive status epilepticus) eller uppkomst av nya slags kramper. Om kramperna förräddas ska patienten rådats att omedelbart kontakta läkare (se avsnitt 4.8).

### Patienter med nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion minskar bindningen av natriumvalproat till albumin i serum och distributionsvolymen ökar. Dosreduktion kan bli nödvändig. Hos patienter i hemodialys kan dosen behöva ökas. Valproat är dialyserbar (se avsnitt 4.9). Eftersom övervakning av plasmakoncentrationerna kan vara missvisande, bör dosen justeras med hänsyn till det kliniska svaret (se även avsnitt 4.2).

### Lupus erythematosus

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

### Faktorer som påverkar blodkoagulationen

I enstaka fall, särskilt vid höga doser, kan det förekomma förlängning av blödningstid och/eller trombocytopeni. Av denna anledning måste ytterligare undersökningar utföras på patienter med oväntad slemhinneblödning eller ökad tendens till hematom.

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

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

### Viktökning och polycystiskt ovariesyndrom

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

### Natriumvalproat och hiv

Natriumvalproat har visats stimulera replikationen av hiv i vissa *in vitro*-studier. Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänd.

### Karbapenemer

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

## Diabetespatienter

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

## Intravenös administrering

Noggrant iakttagande av injektionsteknik är nödvändig för att förhindra att injektionen hamnar i en artär, utanför venen, under huden eller i en muskel, vilket leder till vävnadsdöd.

## Pediatrisk population

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

### Följande schema för kliniska tester och laborietester (se nedan) gäller för barn:

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

#### *Laborietester som måste utföras innan behandlingen påbörjas:*

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

#### *Laborietester som måste utföras under behandlingen:*

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

*Efter 12 månaders behandling*, om inga avvikelser observeras, räcker det vanligtvis att patienten undersöks 2-3 gånger per år (kliniska tester och laborietester).

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

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

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

Uppföljning av leverfunktionen ska vid behov återupptas vid ändringar relaterade till samtidigt använda läkemedel som påverkar levern (dosökning eller insättning av nya läkemedel) (se även avsnitt 4.5; risken för leverskada relaterad till salicylater, övriga antiepileptika och cannabidiol).

## Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller 41,6 mg natrium per ampull med **3 ml**, motsvarande 2,1 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).

Detta läkemedel innehåller 138,8 mg natrium per ampull med **10 ml**, motsvarande 6,9 % av WHO:s högsta rekommenderade dagliga intag (2 gram natrium för vuxna).



## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Effekter av andra läkemedel på natriumvalproat

Om natriumvalproat kombineras med andra antiepileptika bör det noteras att ömsesidiga effekter på plasmakoncentrationerna är möjliga. Enzyminducerande antiepileptika som **fenobarbital**, **primidon**, **fenytoin** och **karbamazepin** ökar utsöndringen av valproinsyra och minskar därför dess effekt. Koncentrationen av valproinsyrametaboliter kan öka vid samtidig användning av fenytoin eller fenobarbital. Patienter som behandlas med dessa två läkemedel bör därför övervakas noga för tecken och symptom på hyperammonemi.

**Felbammat** har visat sig på ett dosberoende sätt öka plasmakoncentrationen av fri valproinsyra linjärt med cirka 18 %.

Koncentrationen av valproat i serum har rapporterats minska vid samtidig användning med karbapenemer. Koncentrationen av valproat minskar inom ca två dagar med 60-100 %. På grund av den snabba och omfattande minskningen av koncentrationen är användningen av karbapenemer svår att genomföra hos patienter som behandlas med valproat och ska därför undvikas (se avsnitt 4.4).

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

**Meflokin** ökar metabolismen av valproinsyra och kan även ha en konvulsiv effekt. Samtidig administrering kan därför orsaka epilepsianfall.

**Proteasvämmare** såsom lopinavir och ritonavir minskar plasmakoncentrationen av valproat vid samtidig administrering.

Koncentrationerna av valproinsyra i serum kan öka vid samtidig administrering av **cimetidin**, **fluoxetin** och **erytromycin**. Å andra sidan har det också rapporterats fall där koncentrationen av valproat i serum har minskat genom samtidig administrering av fluoxetin.

**Östrogeninnehållande produkter, inklusive hormonella preventivmedel som innehåller östrogen**  
Östrogener är inducerare av UDP-glukuronosyltransferas (UGT)-isoenzymer som är involverade i valproatglukuronidering och kan öka clearance av valproat, vilket kan resultera i minskad serumnivå av valproat och potentiellt minskad effekt av valproat (se avsnitt 4.4). Övervakning av serumnivån av valproat ska övervägas.

Däremot har valproat ingen enzyminducerande effekt och minskar därför inte effekten av östrogen- eller progesteronmedel hos kvinnor som får hormonella preventivmedel.

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

### **Metotrexat**

Vissa fallrapporter beskriver en betydande sänkning av serumnivåerna av valproat efter administrering av metotrexat, med förekomst av anfall. Förskrivare bör övervaka det kliniska svaret (anfallskontroll) och överväga att övervaka serumnivåerna av valproat vid behov.

### Effekter av natriumvalproat på andra läkemedel

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

Valproinsyra kan ge en betydlig men övergående ökning av mängden fritt (obundet) **fenytoin**, men vid samtidig användning minskar den totala koncentrationen av fenytoin. Detta har ändå i allmänhet ingen

klinisk betydelse, eftersom mängden fritt fenytoin förblir tillräcklig. Detta kan dock öka risken för biverkningar, särskilt hjärnskador (se avsnitt 4.8).

Valproinsyra kan öka koncentrationerna av **karbamazepin**-10-11-epoxid till en toxisk nivå, även om karbamazepinkoncentrationen skulle vara inom det terapeutiska intervallet. Klinisk övervakning är indicerad, särskilt när kombinationsbehandling påbörjas och dosjustering eventuellt behövs.

Valproinsyra hämmar metabolismen av lamotrigin. Dosen av lamotrigin som ges samtidigt ska därför minskas. Risken för hudreaktioner förefaller större om läkemedel som innehåller valproinsyra ges samtidigt med **lamotrigin**.

Natriumvalproat ökar plasmakoncentrationen av **etosuximid**, med risk för biverkningar. Kontroll av plasmakoncentrationer av etosuximid rekommenderas när dessa läkemedel används samtidigt.

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

Valproinsyra kan öka plasmakoncentrationen av **felbamat** med cirka 50 %. Valproinsyra kan också påverka metabolismen och proteinbindningen av andra aktiva substanser (t.ex. kodein).

Hos friska försökspersoner undanträngde valproat **diazepam** från plasmaalbuminbindningen och hämmade dess metabolism. Vid kombinationsbehandling kan koncentrationen av obundet diazepam öka och plasmaclearance och distributionsvolym för den fria diazepamfraktionen minska (25 % respektive 20 %). Halveringstiden förblir dock oförändrad.

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

Valproinsyra kan öka plasmakoncentrationerna av **zidovudin**, vilket ökar risken för toxiska reaktioner.

Vid samtidig användning kan koncentrationerna av **nimodipin** öka avsevärt på grund av hämning av metabolismen.

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

Valproinsyra kan minska **olanzapin**koncentrationen i plasma.

Valproinsyra kan öka **propofol**koncentrationen i blodet. En dosminskning av propofol ska övervägas om det används tillsammans med valproat.

### Övriga interaktioner

#### Risk för leverskada

Samtidig användning av salicylater bör undvikas hos barn under 3 år på grund av risken för levertoxicitet. Samtidig användning av valproat och andra antiepileptika ökar risken för leverskada, särskilt hos småbarn (se avsnitt 4.4). Samtidig administrering med cannabidiol ökar incidensen av förhöjda nivåer av transaminasenzymerna. I kliniska prövningar med patienter i alla åldrar som samtidigt administrerades cannabidiol i doser på 10–25 mg/kg och valproat rapporterades ökning av ALAT-nivåerna som var större än 3 gånger den övre gränsen för referensintervallet hos 19 % av patienterna. Leverstatus bör övervakas adekvat när valproat används samtidigt med andra potentiellt hepatotoxiska antiepileptiska läkemedel, inklusive cannabidiol. Dosreduktion eller utsättande av läkemedlet bör övervägas om signifikanta avvikelser i levervärdena observeras (se avsnitt 4.4).

Samtidig användning med enzyminducerande läkemedel kan öka risken för levertoxicitet och hyperammonemi.

Samtidig användning med andra potentiellt hepatotoxiska läkemedel och alkohol kan förvärra levertoxiciteten.

Hos kvinnor som använder **p-piller** har ingen minskning av läkemedlets koncentration i plasma konstaterats, eftersom natriumvalproat inte har några enzyminducerande effekter.

Vid samtidig användning av läkemedel som innehåller valproinsyra och **klonazepam** förekom det frånvaroanfall hos patienter med tidigare epilepsianfall av frånvarotyp.

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

#### **Pivalatkonjugerade läkemedel**

Samtidig användning av valproat och pivalatkonjugerade läkemedel (till exempel cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam och pivampicillin) bör undvikas på grund av den ökade risken för karnitinbrist (se avsnitt 4.4 Patienter med risk för hypokarnitinemi). Patienter där samtidig användning inte kan undvikas bör övervakas noggrant för tecken och symtom på hypokarnitinemi.

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

Samtidig administrering av natriumvalproat och **kvetiapin** kan öka risken för neutropeni/leukopeni.

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

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

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

##### Graviditet

##### Teratogenicitet och effekter på utvecklingen

Behandling med valproat, både i monoterapi och i kombinationsbehandling, även tillsammans med andra antiepileptika, förknippas ofta med avvikande graviditetsutfall. Tillgängliga data visar på en ökad risk för allvarliga medfödda missbildningar och neurologiska utvecklingsstörningar vid både monoterapi och kombinationsbehandling med valproat jämfört med population som inte exponerats för valproat.

Valproat har visat sig passera placentabarriären både hos olika djurarter och hos människor (se avsnitt 5.2).

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

##### *Medfödda missbildningar*

En metaanalys (inklusive registerdata och kohortstudier) visade att ca 11 % av barn till mödrar med epilepsi, som exponerats för valproat under graviditeten, hade allvarliga medfödda missbildningar. Detta är större än risken för allvarliga missbildningar än i den allmänna befolkningen (ca 2-3 %). Risken för allvarliga medfödda missbildningar hos barn efter exponering i livmodern för kombinationsbehandling med valproat är högre än risken efter exponering för kombinationsbehandling med antiepileptika utan valproat. Denna risk är dosberoende vid monoterapi med valproat och

tillgängliga data tyder på att den är dosberoende vid kombinationsbehandling med valproat. Tröskelvärdet, under vilket det inte föreligger någon risk, kan dock inte kunnat fastställas.

Tillgängliga data visar en ökad incidens av mindre och större missbildningar. De vanligaste missbildningarna är neuralrörsdefekter, ansiktsdysmorfier, läpp- och gomspalt, kranioskenos, defekter i hjärta och njurar, urogenitala defekter, missbildningar i extremiteter (inklusive bilateral aplasi av strålbenet) och flera missbildningar på olika ställen i kroppen.

Exponering för valproat i livmodern kan också resultera i hörselnedsättning eller dövhet på grund av missbildningar i öra och/eller näsa (sekundär effekt) och/eller p.g.a. direkt toxicitet på hörseln. Fall beskriver både ensidig och bilateral dövhet eller hörselnedsättning. Utfallet har inte rapporterats i samtliga fall, men i majoriteten av de fall där utfall rapporterats var skadan irreversibel.

Exponering för valproat i livmodern kan leda till ögonmissbildningar (inklusive kolobom, mikroftalmi) som har rapporterats i samband med andra medfödda missbildningar. Dessa ögonmissbildningar kan påverka synen.

#### *Neurologiska utvecklingsstörningar*

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

När valproat administreras i monoterapi, studier av barn i förskoleåldern, som exponerats för valproat i livmodern, visar att upp till 30–40 % är försenade i sin tidiga utveckling såsom försenad förmåga att gå och tala, de har lägre intellektuella färdigheter, språksvårigheter (tal och förståelse) och minnesproblem.

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

Det finns begränsade data avseende långtidseffekter.

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

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

#### *Om en kvinna planerar graviditet*

För indikationen epilepsi, om en kvinna planerar att bli gravid, måste en specialistläkare som har erfarenhet av att behandla epilepsi, ompröva behandlingen med valproat och överväga andra behandlingsalternativ. Alla ansträngningar bör göras för att byta till lämplig alternativ behandling före konception och innan användande av preventivmedel avbryts (se avsnitt 4.4). Om ett byte inte är möjligt ska kvinnan få ytterligare rådgivning om riskerna med valproat för det ofödda barnet för att stödja sitt välgrundade beslut om familjeplanering.

#### *Gravida kvinnor*

Valproat som behandling för epilepsi är kontraindicerat under graviditet, förutom i de fall det inte finns någon lämplig alternativ behandling (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Om en kvinna som använder valproatbehandling blir gravid ska hon omedelbart hänvisas till en specialistläkare för att överväga andra behandlingsalternativ. Under graviditeten kan maternella tonisk-kloniska epileptiska anfall och status epilepticus med hypoxi innebära en särskild risk för dödsfall hos modern och det ofödda barnet.

Om en gravid kvinna i undantagsfall måste få valproat för behandling av epilepsi, trots de kända riskerna med valproat under graviditet och efter noggrant övervägande av alternativ behandling, rekommenderas det att

- använda den lägsta effektiva dosen och dela dygnsdosen av valproat i flera små doser som ska tas under dagens lopp. Användning av en långverkande beredningsform kan vara att föredra framför andra beredningsformer för att undvika hög maximal plasmakoncentration (se avsnitt 4.2).

Alla patienter som exponerats för valproat under en graviditet och deras partner ska hänvisas till en specialistläkare med kunskaper om missbildningar för utvärdering och rådgivning avseende den exponerade graviditeten. Specialiserad prenatal övervakning ska 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 folsyra förhindrar medfödda defekter eller missbildningar orsakade av exponering för valproat.

### Kvinnor som kan bli gravida

#### *Östrogeninnehållande produkter*

Östrogener, inklusive hormonella preventivmedel som innehåller östrogen, kan öka clearance av valproat, vilket kan resultera i minskad serumkoncentration av valproat och potentiellt minskad valproateffekt (se avsnitt 4.4 och 4.5).

### Risker för nyfödda

- Fall av hemorragiskt syndrom har i mycket sällsynta fall rapporterats hos nyfödda vars mödrar har använt valproat under graviditeten. Detta hemorragiska syndrom är förknippat med trombocytopeni, hypofibrinogenemi och/eller 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 använt valproat under tredje trimestern.
- Fall av hypotyreos har rapporterats hos nyfödda vars mödrar har använt valproat under graviditeten.
- Utsättningsyndrom (såsom särskilt ångest, irritabilitet, hyperexcitabilitet, nervositet, hyperkinesi, toniska störningar, tremor, kramper och matningssvårigheter) kan inträffa hos nyfödda vars mödrar har använt valproat under den sista trimestern.

### Amning

Valproat utsöndras i bröstmjolk. Koncentrationen i bröstmjolk är 1-10 % av moderns valproatkoncentration i serum. Hematologiska störningar har noterats hos nyfödda/barn som ammas av behandlade mödrar (se avsnitt 4.8).

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Orfiril efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Amenorré, polycystiska ovarier och förhöjda testosteronnivåer har rapporterats hos kvinnor som använt valproat (se avsnitt 4.8). Administrering av valproat kan även försämra fertiliteten hos män (se

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

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

#### 4.8 Biverkningar

Alla biverkningar som uppträder vid användning av oralt valproat ses också vid användning av Orfiril injektionsvätska. Vid parenteral administrering kan sveda uppträda på injektionsstället.

Gastrointestinala störningar är de vanligaste rapporterade biverkningarna av natriumvalproat och förekommer hos ungefär 20 % av patienterna. De är vanligtvis milda eller medelsvåra, övergående och kräver sällan att behandlingen avbryts.

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

Biverkningarna är klassificerade enligt MedDRA-frekvensklassificeringen:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

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

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )

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

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Neoplasier ; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>				Myelodysplastiskt syndrom		
<b>Blodet och lymfsystemet</b>		Trombocytopeni (se avsnitt 4.4), leukopeni, anemi, blödning	Pancytopeni	Benmärgsstörningar, aplasi av röda blodkroppar, agranulocytos, makrocytär anemi, makrocytos	Minskade nivåer av fibrinogen och koagulationsfaktor VIII, nedsatt trombocyttaggregation, förlängd blödningstid, lymfocytopeni, neutropeni, eosinofili	
<b>Immunsystemet</b>			Angioödem	Lupus erythematosus, läkemedelsutslag med eosinofili		Allergiska reaktioner (se även <i>Hud och subkutan vävnad</i> )

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
				och systemiska symtom (DRESS)		
<b>Endokrina systemet</b>			Hyperandrogenism (hirsutism, virilism, akne, håravfall enligt manligt mönster, överproduktion av androgener)	Hypotyreos		
<b>Metabolism och nutrition</b>	Hyperamonemi* <sup>1</sup>	Viktökning (riskfaktor för polycystiskt ovariesyndrom som kräver noggrann övervakning, se avsnitt 4.4) eller viktminskning, minskad eller ökad aptit, hyperinsulinemi, hyponatremi, sänkta HDL-kolesterolnivåer	Syndrom med avvikande utsöndring av antidiuretiskt hormon, (SIADH)	Låga nivåer av insulinliknande tillväxtfaktorb-bindande protein I, fetma		Hypokarnitinemi (se avsnitt 4.3 och 4.4)
<b>Psykiska störningar</b>		Aggressivitet* <sup>2</sup> , agitation* <sup>2</sup> , koncentrationssvårigheter* <sup>2</sup> , förvirring, hallucinationer, anorexi	Irritabilitet	Onormalt beteende* <sup>2</sup> , psykomotorisk hyperaktivitet* <sup>2</sup> , inlärningssvårigheter* <sup>2</sup> , insomningssvårigheter	Psykos, ångest, depression	
<b>Centrala och perifera</b>	Tremor	Huvudvärk, dåsighet, sömnhet,	Försämring av anfall, huvudvärk,	Kognitiv störning, demens i		Sedering

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>nervsystemet</b>		parestesier, försämrat minne, nystagmus, yrsel, stupor* <sup>3</sup> , kramper* <sup>3</sup> , extrapyramidala symtom	hyperaktivitet, spasticitet, ataxi, letargi* <sup>3</sup> , encefalopati* <sup>4</sup> , parkinsoniskt syndrom (reversibelt). Övergående medvetslöshet som i vissa fall kan vara associerad med ökad anfallsfrekvens. Smakförändring* <sup>5</sup> .	samband med cerebral atrofi (reversibel efter avslutad behandling), diplopi, dysartri, koordinationssrubbningar		
<b>Öron och balansorgan</b>					Hörselbortfall (reversibelt eller irreversibelt), tinnitus	
<b>Blodkärl</b>			Vaskulit			
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			(Eosinofil) pleurautgjutning			
<b>Magtarmkanalen</b>	Smärta* <sup>6</sup> , illamående* <sup>6</sup> , kräkningar	Diarré* <sup>6</sup> , tandköttssvår (huvudsakligen gingival hyperplasi), stomatit	Pankreatit (ibland med dödlig utgång, se avsnitt 4.4)	Hypersalivering		
<b>Lever och gallvägar</b>		Förändringar i leverfunktionstester	Svår leverskada* <sup>7</sup> , inklusive leversvikt (se avsnitt 4.4)			
<b>Hud och subkutan vävnad</b>		Överkänslighet, tillfälligt håravfall, ljusare och lockigare hår, nagel- och nagelbäddstörningar	Exantem	Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys, erythema multiforme		Hirsutism (t.ex. till följd av polycystiskt ovariesyndrom)



	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Muskuloskeletalsystemet och bindväv</b>			Sänkt benmineralitet* <sup>8</sup> , osteopeni* <sup>8</sup> , osteoporos* <sup>8</sup> och benfrakturer* <sup>8</sup>	Rabdomyolys (se avsnitt 4.4)		
<b>Njurar och urinvägar</b>		Urininkontinens	Nedsatt njurfunktion	Fanconis syndrom, enures, tubulointerstiell nefrit		Försämring av njurfunktionen.
<b>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</b>		Amenorré	Dysmenorré	Polycystiskt ovariesyndrom, manlig infertilitet (se avsnitt 4.6)		Onormal spermatogenes (med reducerat antal spermier och/eller reducerad rörlighet)
<b>Medfödda och/eller genetiska störningar</b>	Medfödda missbildningar och utvecklingsstörningar (se avsnitt 4.4 och 4.6).					
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</b>			Hypotermi	Inflammation och smärta på injektionsstället* <sup>5</sup> , ödem		Vävnadsstörningar kan förekomma om injektionen av misstages i en artär eller utanför en ven* <sup>5</sup> . Yrsel kan uppträda vid intravenös administrering* <sup>5</sup> .
<b>Undersökningar</b>				Minskning av koagulationsfaktorer, avvikande resultat i koagulationst		Avvikelse i sköldkörtel funktionster

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
				ester (t.ex. förlängd protrombintid, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, förlängd trombintid, förhöjt INR-värde, se avsnitt 4.4 och 4.6), brist på biotin eller biotinidas		

\*1 Fall av hyperammonemi kopplade till neurologiska symptom har också rapporterats. I dessa fall bör ytterligare undersökningar övervägas (se avsnitt 4.3 och 4.4 Rubbningar i ureacykeln och risk för hyperammonemi och Patienter med risk för hypokarnitinemi).

\*2 Dessa biverkningar har i huvudsak konstaterats hos barn.

\*3 Ökade krampanfall har förknippats med stupor och letargi som försvinner efter dosreduktion eller avbrytande av behandling. Majoriteten av dessa fall inträffade under kombinationsbehandling (särskilt med fenobarbital eller topiramet) eller efter snabb dosökning.

\*4 I mindre vanliga fall har encefalopati utan känd orsak inträffat strax efter användning av ett läkemedel innehållande valproinsyra, vilket har löst sig efter att ha avbrutit användningen av läkemedlet. I några av dessa fall har ökade ammoniakkoncentrationer observerats, och när läkemedlet administreras samtidigt med fenobarbital har fenobarbitalkoncentrationerna visat sig ha ökat. Enstaka fall av kronisk encefalopati har observerats, särskilt vid höga doser eller samtidig användning av andra antiepileptika. Dessa encefalopatifall var förknippade med neurologiska symptom och störningar av högre kortikal funktion, vilkas ursprung inte heller kunde förklaras fullständigt.

\*5 Dessa biverkningar har endast rapporterats efter parenteral administrering.

\*6 Illamående, smärta i övre delen av buken och diarré uppkommer hos vissa patienter, ofta i början av behandlingen. Dessa symptom försvinner oftast inom några dagar och kräver inte att behandlingen avbryts. Illamående har även observerats inom några minuter efter intravenös injektion, vilket försvinner av sig själv inom några minuter.

\*7 Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt följande tecken på leverskada: minskning av den antiepileptiska effekten, kännetecknad av återkommande eller ökade epileptiska anfall, känsla av fysisk svaghet, aptitlöshet, illamående eller återkommande kräkningar, oförklarlig epigastrisk smärta, generaliserad eller lokal svullnad; håglöshet, medvetandestörningar och förvirring, agitation och motoriska störningar. I mycket sällsynta fall har även pankreasskador med liknande klinisk bild observerats. Spädbarn och äldre barn måste övervakas noggrant för dessa kliniska tecken. Om ovan nämnda symptom varar länge eller om de är svåra, måste nödvändiga laboratorieundersökningar och en noggrann klinisk undersökning utföras (se avsnitt 4.4).

\*8 Hos patienter med långvarig användning av natriumvalproat har sänkt mineraltäthet i benen, osteopeni, osteoporos och benfrakturer rapporterats. Mekanismen genom vilken natriumvalproat påverkar benmetabolismen är okänd.

### Pediatrisk population

Säkerhetsprofilen för valproat hos pediatrika patienter är jämförbar med den hos vuxna, men vissa biverkningar är svårare eller observeras främst hos pediatrika patienter. Vid användning av valproat finns det en särskild risk för allvarlig leverskada hos spädbarn och småbarn, särskilt hos barn under 3 år. Småbarn har också en särskild risk för pankreatit. Dessa risker minskar med stigande ålder (se avsnitt 4.4). Psykiska störningar såsom aggressivitet, agitation, koncentrationssvårigheter, avvikande beteende, psykomotorisk hyperaktivitet och inlärningssvårigheter förekommer främst hos pediatrika patienter.

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## **4.9 Överdoser**

Vid bedömning av förgiftning ska risken för förgiftning som orsakas av flera läkemedel beaktas till exempel vid självmordsförsök.

Inom referensområdet (340-700 mikromol/l) är toxiciteten av valproinsyra relativt låg. Några få sällsynta dödsfall i samband med akut och kronisk överdosering nämns i litteraturen.

### Symtom på överdosering

Typiska förgiftningssymtom är förvirring, sederig och till och med djup medvetslöshet, myasteni och hypo- eller areflexi. Hypotoni, mios, störningar i kardiovaskulära systemet och andningsorganen, svullnad i hjärnan, metabol acidosis, hypokalcemi och hypernatremi har också observerats i enskilda fall. Hos vuxna och barn orsakar höga plasmakoncentrationer avvikande neurologiska reaktioner och beteendeförändringar.

Natrium som natriumvalproat innehåller kan leda till hypernatremi vid överdoseringsfall.

### Behandling av överdosering

Patientens kliniska och mentala tillstånd, andning, hjärtfunktion (EKG, telemetri) ska övervakas liksom laboratorieparametrar, inklusive elektrolyter, syra-basbalans, hematologiska och renala parametrar samt leverenzym. Patienten ska övervakas noga och vid behov ges snabb behandling. Efter oralt intag kan absorptionen förhindras genom tillförsel av aktivt kol, som därför alltid bör övervägas vid oralt intag av en överdos. Försiktighet ska iaktas för att undvika aspiration i samband med åtgärderna som vidtas för att förhindra absorption, eventuellt med hjälp av en anestesilog. Vid förgiftning ska patienten ges normal stödjande och symptomatisk behandling. Därtill ska tillräcklig urinutsöndring säkerställas. I svåra fall kan hemodialys och hemoperfusion öka elimineringen. Naloxon har använts framgångsrikt i vissa fall av överdosering.

Vid överdosering av valproat som resulterat i hyperammonemi kan karnitin ges intravenöst för att försöka normalisera ammoniaknivåerna.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antiepileptika, fettsyra derivat  
ATC-kod: N03A G01

Valproinsyra är ett antiepileptiskt medel som strukturellt inte är relaterat till andra antiepileptiska medel. Valproinsyras antikonvulsiva effekt har visats i försöksdjur och hos människor. Den accepterade förklaringen till verkningsmekanismen är att den presynaptiska effekten på GABA-metabolismen och/eller direkta postsynaptiska effekter på jonkanalerna i det neurala membranet ökar den GABA-medierade hämningen.

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

Multidrug transporter (MDT)-proteiner avlägsnar läkemedelssubstanser från hjärnan och kan på så sätt minska koncentrationen av antiepileptika vid verkningsstället.

Överuttryck av MDT-proteiner kan leda till läkemedelsresistens och därmed till utveckling av behandlingsresistent status epilepticus eller behandlingsresistent epilepsi.

Prekliniska undersökningar tyder på att valproat inte avlägsnas från hjärnan av MDT-proteiner (dvs. valproat är inte ett substrat för MDT). Utveckling av MDT-proteininducerad läkemedelsresistens mot valproat anses därför osannolik.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

#### Absorption

Maximal plasmakoncentration uppnås nästan omedelbart efter intravenös administrering.

#### Distribution

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

Maximalt 90-95 % av valproinsyra är bundet till plasmaproteiner, främst till albumin.

Proteinbindningen minskar vid höga doser. Plasmaproteinbindningen är lägre hos äldre patienter och hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion. I en studie observerades ökade koncentrationer av fri, aktiv substans (8,5 till över 20 %) hos patienter med signifikant nedsatt njurfunktion.

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

Under graviditet ökar hepatisk och renal clearance till följd av ökad distributionsvolym under den tredje trimestern, med en möjlig minskning av läkemedelskoncentrationen trots samma dosering. Dessutom har en förändring av plasmaproteinbindningen observerats under graviditeten med en ökning av fri (terapeutiskt aktiva) valproinsyra.

#### *Placentapassage (se avsnitt 4.6)*

Valproat passerar placentabarriären hos olika djurarter och hos människor:

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

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

Valproinsyra utsöndras i bröstmjolk. Vid steady state är koncentrationen i bröstmjolk cirka 10 % av plasmakoncentrationen.

Valproinsyrakoncentrationen i cerebrospinalvätskan är 10 % av den aktuella plasmakoncentrationen.

## Metabolism

Metabolism sker genom glukuronidering och beta-, omega- och omega-1-oxidation. Ungefär 20 % av den administrerade dosen utsöndras i urinen som glukuronidester. Det finns mer än 20 metaboliter, varav de som uppstår vid omegaoxidation anses vara hepatotoxiska. Mindre än 5 % av en administrerad valproinsyras utsöndras oförändrad i urinen. Den viktigaste metaboliten är 3-ketovalproinsyra, av vilken 3-60 % utsöndras i urinen.

## Eliminering

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

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

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

## Linjäritet/icke-linjäritet

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

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

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

## Karcinogenicitet, mutagenicitet

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

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

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

I karcinogenicitetsstudier på råttor och mus observerades vid höga doser ökad förekomst av subkutant fibrosarkom hos hanråttor.

### Reproduktionstoxicitet

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

I toxicitetsstudier med upprepade doser rapporterades testikeldegeneration/atrofi (inklusive degeneration av sädesledaren) eller spermatogenesavvikelser och en minskning av testiklarnas vikt hos vuxna råttor och hundar efter oral administrering i doser på 1250 mg/kg/dag respektive 150 mg/kg/dag.

Hos unga råttor observerades en minskning av testiklarnas vikt endast vid doser som översteg den högsta tolererade dosen (från 240 mg/kg/dag intraperitonealt eller intravenöst) och utan några associerade histopatologiska förändringar. Inga effekter på de manliga reproduktionsorganen noterades vid tolererade doser (upp till 90 mg/kg/dag). Baserat på dessa data ansågs unga djur inte vara mer mottagliga för testikelfynd än vuxna. Testikelresultatens relevans för pediatrik population är okänd.

I en fertilitetsstudie hos råttor förändrade valproat i doser upp till 350 mg/kg/dag inte den manliga reproduktionsförmågan. Manlig infertilitet har dock identifierats som en oönskad effekt hos människa (se avsnitt 4.6 och 4.8).

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

### Kronisk toxicitet

Lung- och prostatarelaterade förändringar har upptäckts i kroniska toxicitetsstudier på råttor och hund. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning av hjälpämnen**

Dinatriumedetat  
natriumhydroxid (för justering av pH)  
koncentrerad saltsyra (för justering av pH)  
vatten för injektionsvätskor

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Orfiril injektionsvätska får inte administreras via samma intravenösa överföringsslang med andra läkemedel och får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

Den utspädda lösningen har visats vara kemiskt och fysikaliskt stabil under användning i 3 dagar vid 20-22 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel ska den utspädda lösningen användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstiden och förvaringsförhållandena användarens ansvar och bör normalt inte överstiga 24 timmar vid 2-8 °C såvida inte spädningen sker under kontrollerade och validerade antiseptiska förhållanden.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

5 One-Point-Cut-ampuller av färglöst glas med silikonbeläggning inuti och innehållande 3 ml/10 ml injektionsvätska

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Orfiril injektionsvätska är klar att användas. Det kan ges som långsam intravenös injektion eller infusion utspädd i natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning eller glukos 50 mg/ml (5 %) lösning. Spädning måste ske under aseptiska förhållanden.

Orfiril 100 mg/ml injektionsvätska är avsedd för engångsbruk. Överbliven lösning ska kasseras.

Före användning ska den utspädda injektionsvätskan inspekteras visuellt. Endast klar vätska utan partiklar får användas.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Desitin Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jäger 214  
22335 Hamburg  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

12593

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 23.02.1998

Datum för den senaste förnyelsen: 23.02.2008

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

06.02.2024