▼Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Orfiril 150 mg enterotablett
Orfiril 300 mg enterotablett
Orfiril 600 mg enterotablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Orfiril 150
1 enterotablett inneholder 150 mg natriumvalproat

Orfiril 300
1 enterotablett inneholder 300 mg natriumvalproat

Orfiril 600
1 enterotablett inneholder 600 mg natriumvalproat

Hjelpestoff med kjent effekt:
Orfiril 150: inneholder mindre enn 1 mmol (23 mg) natrium pr. enterotablett
Orfiril 300: 41,4 mg natrium pr. enterotablett
Orfiril 600: 82,8 mg natrium pr. enterotablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Epilepsi:
- generaliserte anfall, f.eks. tonisk-kloniske anfall, absenser og myoklone anfall
- partielle anfall

Manisk episode ved bipolar lidelse:
- Behandling av manisk episode ved bipolar lidelse, når litium er kontraindisert eller ikke tolerert. Fortsatt behandling etter en manisk episode kan vurderes til pasienter som har respondert på natriumvalproat for akutt mani.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandlingen bør initieres og overvåkes av lege med erfaring innen diagnostisering og behandling av epilepsi eller manisk depressiv lidelse.

Døgndosen deles opp i 2-3 doser.

Forholdet mellom dosering og effekt, og mellom plasmakonsentrasjon og effekt, er ikke fullt avklart.

Dosering
Ved overgang fra enterotabletter til depottabletter eller til depotkapsler anbefales å fortsette med samme døgndose.

Epilepsi:

Monoterapi: Gradvis oppbygging til ca. 10 mg/kg/døgn i løpet av 3-7 dager. Om nødvendig kan dosen økes ytterligere med 1 ukes intervall, inntil det er oppnådd tilfredsstillende serumkonsentrasjon eller til det opptrer bivirkninger som hindrer ytterligere doseøkning.

Kombinasjonsterapi: Gradvis oppbygging til ca. 20 mg/kg/døgn i løpet av 3-7 dager. Ytterligere doseregulering som ved monoterapi. Deretter økes natriumvalproat gradvis med 1 ukes intervall til anfallskontroll, eller til det opptrer bivirkninger som hindrer ytterligere doseøkning.

Serumkonsentrasjonen må følges med blodprøver som må tas medikamentfastende om morgenen. Ved symptomer på overdosering (tretthet, kvalme, hodepine, nystagmus, usikker gange etc.), undersøkes serumkonsentrasjoner av alle antiepileptika som rettledning for dosereduksjon av det rette medikament.

Til barn som ikke bruker andre antiepileptika: Startdose 20-40 mg/kg/døgn.

Maniske episoder ved bipolar lidelse:

Voksne

Den daglige dose bør tilpasses og monitoreres individuelt av behandlende lege.

Anbefalt startdose er 750 mg. I tillegg har en startdose på 20 mg natriumvalproat/kg kroppsvekt også vist en akseptabel sikkerhetsprofil i kliniske studier. Legemiddelformer med forsinket frisetting kan gis en eller to ganger daglig. Dosen bør økes så raskt som mulig for å finne den laveste effektive daglige dosen som gir ønsket klinisk effekt, og bør tilpasses den kliniske responsen for hver pasient.

Gjennomsnittlig daglig dose ligger mellom 1000 og 2000 mg valproat. Pasienter som får daglige doser over 45 mg/kg kroppsvekt bør overvåkes nøye.

Forlengelse av behandling av maniske episoder ved bipolar lidelse bør tilpasses individuelt med laveste effektive dose.

Barn og ungdom

Sikkerhet og effekt av Orfiril til behandling av bipolar lidelse hos pasienter under 18 år har ikke blitt fastslått.

Hos pasienter med nyreinsuffisient

Det kan være nødvendig å redusere dosen hos pasienter med nyreinsuffisiens, eller øke dosen hos pasienter på hemodialyse. Valproat er dialyserbart (se pkt. 4.9). Dosering bør endres i henhold til klinisk overvåkning av pasienten (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Enterotabletter svelges hele med rikelig væske (for eksempel 1 glass vann) en time før måltider.

Behandlingskontroll

Behandlingen styres i henhold til den kliniske responsen. Plasmakonsentrasjon av valproat må følges. Blodprøver for slike avgjørelser skal tas om morgenen før pasienten har spist noe og kun etter at steady state plasmakonsentrasjoner er oppnådd. Optimal plasmakonsentrasjon varierer mellom personer og sannsynlig hos de enkelte personer ved forskjellige tidspunkter. Den kliniske vurdering bestemmer hvilken plasmakonsentrasjon som er optimal for den enkelte pasient (type anfall, krampefrekvens, medisinske, psykologiske, sosiale konsekvenser av krampene, bivirkninger). Pga. den forholdsvis korte halveringstiden, kan det forekomme betydelige variasjoner i døgnets plasmakonsentrasjonskurve. Plasmakonsentrasjonen bør i blant måles på andre tidspunkter enn om morgenen, spesielt hvis pasienten utvikler økt tendens til bivirkninger eller anfall til en bestemt tid på døgnet.

Det er lettest å tilpasse optimal plasmakonsentrasjon dersom preparatet brukes som monoterapi. Generelt oppnås den terapeutiske effekten ved plasmanivåer mellom 300-700 µmol/l (≈43 - 100 µg/ml).

Før behandlingen begynner, og før kirurgiske inngrep, og når pasienten har hematom eller blødningstendens, må hematologiske undersøkelser gjennomføres. Disse må inkludere: blødningstid, koaguleringstid, faktor VIII og trombocytter. Selv om immunologiske manifestasjoner forekommer meget sjeldent i forbindelse med valproatbehandling, må fordelene veies mot mulig risiko før behandling starter hos pasienter med systemisk lupus erytematosus (SLE).

Blodbildet, spesielt blodplater, lever- og pankreasfunksjon må kontrolleres hos voksne og barn ved behov, og når behandling startes. Dette er spesielt viktig tidlig i behandlingen. Se også advarsler og forsiktighetsregler, 4.4.

Jenter og kvinner i fertil alder

Behandling med valproat skal initieres og følges opp av spesialist med erfaring innen behandling av epilepsi eller bipolar lidelse. Valproat skal ikke brukes hos jenter og kvinner i fertil alder med mindre annen behandling ikke har effekt eller ikke tolereres.

Valproat forskrives og utleveres i henhold til det graviditetsforebyggende programmet for valproat (se pkt. 4.3 og 4.4).

Valproat bør fortrinnsvis forskrives som monoterapi ved lavest effektive dose, og hvis mulig som depotformulering. Daglig dose bør fordeles på minst to enkeltdoser (se pkt. 4.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Orfiril er kontraindisert ved følgende situasjoner:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- leversykdom, tidligere leversykdom og/eller lever- eller pankreasinsuffisiens,
- leversykdom i familien
- søsken som døde av leverdysfunksjon under behandling med natriumvalproat
- koagulasjonsforstyrrelser med økt blødningstendens
- porfyri
- ureasyklusforstyrrelse (se pkt. 4.4)
- pasienter med ikke-korrigert systemisk primær karnitinmangel (se pkt. 4.4 Pasienter med risiko for hypokarnitinemi)

Behandling av epilepsi:
- under graviditet, med mindre ingen annen egnet behandling finnes (se pkt. 4.4 og 4.6)
- hos kvinner i fertil alder, med mindre vilkårene til det graviditetsforebyggende programmet overholdes (se pkt. 4.4 og 4.6)

Behandling av bipolar lidelse
- under graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6)
- hos kvinner i fertil alder, med mindre vilkårene i det graviditetsforebyggende programmet overholdes (se pkt. 4.4 og 4.6)

Valproat er kontraindisert hos pasienter med kjent mitokondriesykdom som følge av mutasjon i kjernegenet som koder for det mitokondrielle enzymet polymerase γ (POLG), f.eks Alpers-Huttenlochers syndrom, og hos barn under to år som det mistenkes kan ha en POLG-relatert sykdom (se pkt 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighet kreves spesielt ved:

- spedbarn og barn der samtidig behandling med flere antiepileptika er nødvendig
- pasienter som har benmargskade
- barn og ungdom med multihandikap og alvorlige former for epilepsi
- pasienter med en sjelden, arvelig enzymmangel
- pasienter med nyreinsuffisiens og hypoproteinemi.

Lever- og pankreasskade

Det er observert sjeldne tilfeller av alvorlig lever- og pankreasskade med dødelig følge. Dette skjer oftest hos småbarn under 3 år som lider av alvorlige epileptiske anfall, spesielt ved organisk hjerneskade, psykisk utviklingshemming og/eller en arvelig metabolsk sykdom, inkludert mitokondriesykdommer som karnitinmangel, ureasyklusforstyrrelser, POLG-mutasjoner (se pkt. 4.3 og 4.4) eller degenerativ sykdom. Valproat bør administreres med spesiell forsiktighet og som monoterapi hos disse pasientene. Erfaring viser at hos eldre barn (spesielt etter 10 års-alderen) synker hyppigheten av leversykdom kraftig. Hos de fleste ble leverskaden sett innen de første 6 måneder av behandlingsperioden, spesielt mellom uke 2 og 12, og mest ved samtidig bruk av andre antiepileptika.

Alvorlig eller fatal leverskade kan forutgås av uspesifikke symptomer som økt anfallshyppighet, generell sykdomsfølelse, anoreksi, kvalme, brekninger, epigastriesmerter, lokalt eller generelt ødem og letargi. Forekomsten av disse symptomene bør overvåkes nøye.

Behandling med natriumvalproat må avbrytes umiddelbart ved mistanke om alvorlig leverdysfunksjon eller pankreasskade. Tredobling av ASAT og ALAT-verdier, unormalt forlenget protrombintid, økt ALP og bilirubin samt endring i serumprotein gir grunnlag for seponering.

Muligheten for økt kroppsvekt ved behandlingsstart må poengteres overfor pasienten. Hensiktsmessige vektkontrolltiltak må iverksettes.

Pediatrisk populasjon

Hos spedbarn er natriumvalproat førstevalgsterapi kun i spesielle tilfeller. Det bør kun brukes med stor forsiktighet og etter nøye vurdering av fordeler og risiko og, om mulig, som monoterapi.

Graviditetsforebyggende program

Valproat har et høyt teratogent potensial og barn som eksponeres for valproat *in utero* har høy risiko for medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser (se pkt. 4.6).

Orfiril er kontraindisert i følgende situasjoner:

Behandling av epilepsi

- under graviditet, med mindre ingen annen egnet behandling finnes (se pkt. 4.3 og 4.6).
- hos kvinner i fertil alder, med mindre vilkårene i det graviditetsforebyggende programmet overholdes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Behandling av bipolare lidelser

- under graviditet (se pkt. 4.3 og 4.6).
- hos kvinner i fertil alder, med mindre vilkårene i det graviditetsforebyggende programmet overholdes (se pkt. 4.3 og 4.6).

Vilkår i det graviditetsforebyggende programmet:

Forskriveren må sørge for at:

- individuelle forhold bør evalueres i hvert enkelt tilfelle, og pasienten skal inkluderes i diskusjoner for å garantere hennes engasjement, diskutere behandlingsalternativer og sikre at

pasienten forstår risikoene og nødvendige risikominimeringstiltak.

- potensialet for graviditet vurderes hos alle kvinnelige pasienter.
- pasienten har forstått og anerkjent risikoen for medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser, inkludert omfanget av disse risikoene, for barn som eksponeres for valproat *in utero*.
- pasienten forstår behovet for å gjennomføre graviditetstesting før behandlingsstart og under behandling, ved behov.
- pasienten gis råd om prevensjonsmidler, og at pasienten er i stand til å overholde behovet for bruk av sikker prevensjon (for ytterligere informasjon, vennligst se underavsnitt om prevensjonsmidler i denne advarselboksen), uten avbrudd, i hele behandlingsperioden med valproat.
- pasienten forstår behovet for regelmessig (minimum årlig) evaluering av behandlingen av en spesialist med erfaring innen behandling av epilepsi eller bipolare lidelser.
- pasienten forstår behovet for å kontakte lege straks hun planlegger å bli gravid for å sørge for tilstrekkelig tid til diskusjon og bytte til alternative behandlingsmuligheter før befruktning, og før bruk av prevensjonsmidler avbrytes.
- pasienten forstår behovet for å oppsøke lege umiddelbart ved graviditet.
- pasienten har mottatt pasientinformasjonsheftet.
- pasienten har bekreftet at hun har forstått farene og nødvendige forholdsregler forbundet med bruk av valproat.

Disse forutsetningene gjelder også kvinner som for øyeblikket ikke er seksuelt aktive, med mindre forskriveren anser at det er sterke grunner som tilsier at det ikke foreligger risiko for graviditet.

<u>Jenter</u>

- Forskrivere må sikre at foreldre/omsorgspersoner til jenter forstår behovet for å umiddelbart kontakte spesialist straks barnet som bruker valproat, opplever sin første menstruasjon (menarke).
- Forskriveren må sikre at foreldre/omsorgspersoner til jenter som har hatt sin første menstruasjon (menarke) mottar utfyllende informasjon om risikoen for medfødte misdannelser og nevrologiske utviklingsforstyrrelser, inkludert omfanget av disse risikoene for barn som eksponeres for valproat *in utero*.
- Hos pasienter som har hatt sin første menstruasjon (menarke), skal forskrivende spesialist årlig revurdere behovet for valproat og vurdere alternative behandlingsmuligheter. Dersom valproat er den eneste egnede behandlingen, bør behovet for bruk av sikker prevensjon og alle andre vilkår knyttet til det graviditetsforebyggende programmet diskuteres. Forskriveren bør etterstrebe å bytte til annen behandling før jentene når moden alder.

<u>Graviditetstest</u>

Graviditet må utelukkes før behandlingsstart med valproat. Valproatbehandling må ikke initieres hos kvinner i fertil alder uten at det foreligger en negativ graviditetstest (plasma-graviditetstest), bekreftet av helsepersonell, for å utelukke utilsiktet bruk under graviditet.

<u>Prevensjon</u>

Kvinner i fertil alder som forskrives valproat, må bruke sikre prevensjonsmidler, uten avbrudd, i hele

behandlingsperioden med valproat. Disse pasientene må gis omfattende informasjon om forebygging av graviditet, og bør henvises til prevensjonsrådgivning dersom de ikke bruker sikre prevensjonsmidler. Minst én sikker prevensjonsmetode (fortrinnsvis en brukeruavhengig type, f.eks. spiral eller implantat) eller to komplementære prevensjonsmetoder, inkludert en barrieremetode, bør brukes. Ved valg av prevensjonsmetode skal individuelle omstendigheter vurderes i hvert tilfelle, og pasienten skal involveres i diskusjonen for å sikre at hun forplikter seg til å overholde det valgte tiltaket. Selv om hun har amenoré, må hun følge alle råd om sikker prevensjon.

Østrogenholdige produkter

Samtidig bruk med østrogenholdige produkter, inkludert østrogenholdig hormonprevensjon, kan potensielt føre til redusert effekt av valproat (se pkt. 4.5). Forskrivere bør overvåke klinisk respons (anfallskontroll eller humørkontroll) ved oppstart eller ved seponering av østrogenholdige produkter.

På den andre siden reduserer ikke valproat effekten av hormonprevensjon.

Årlige behandlingsevalueringer av spesialist

Spesialisten bør evaluere, minst årlig, om valproat er den mest egnede behandlingen for pasienten. Spesialisten bør diskutere skjemaet som informerer om risikoen for fosterskade ved oppstart og under hver årlige evaluering, for å sørge for at pasienten har forstått innholdet.

Graviditetsplanlegging

Dersom en kvinne planlegger å bli gravid ved indikasjonen epilepsi, må en spesialist med erfaring innen behandling av epilepsi revurdere valproatbehandlingen og vurdere alternative behandlingsmuligheter. Det bør etterstrebes å bytte til passende behandlingsalternativer før befruktning, og før bruk av prevensjonsmidler avbrytes (se pkt. 4.6). Dersom bytte ikke er mulig, bør kvinnen motta ytterligere rådgivning angående risikoene valproat utgjør for det ufødte barnet, slik at hun kan ta en informert beslutning i familieplanleggingen.

For indikasjonen bipolar lidelse: dersom en kvinne planlegger å bli gravid, må en spesialist med erfaring innen behandling av bipolar lidelse konsulteres, valproatbehandlingen bør seponeres og ved behov byttes til en alternativ behandling før befruktning, og før bruk av prevensjonsmidler avbrytes.

Ved graviditet

Dersom en kvinne som bruker valproat blir gravid, må hun umiddelbart henvises til en spesialist for å revurdere valproatbehandlingen og vurdere alternativ behandling. Pasienter eksponert for valproat under graviditet og partneren deres bør henvises til en spesialist med erfaring i å vurdere fosterskader av legemidler for rådgivning angående eksponering under graviditeten (se pkt. 4.6).

Apotek må sikre at

- pasientkort legges ved ved hver utlevering av valproat og at pasienten forstår kortets innhold.
- pasienten frarådes å avbryte medisinering med valproat og å umiddelbart kontakt lege ved planlegging eller mistanke om graviditet.

Opplæringsmateriell

For å bistå helsepersonell og pasienter i å unngå valproateksponering under graviditet, har innehaver

av markedsføringstillatelsen laget opplæringsmateriell for å underbygge advarslene og gi veiledning om bruk av valproat hos kvinner i fertil alder og detaljene i det graviditetsforebyggende programmet. En pasientveileder og pasientkort må tilbys alle kvinner i fertil alder som bruker valproat.

Skjemaet som informerer om risikoen for fosterskader bør brukes ved behandlingsstart og ved hver årlige vurdering av valproatbehandling av spesialisten.

Tidsskjema for klinisk- og laboratorieundersøkelser (se nedenfor):

Barn:

Før behandlingsstart, deretter hver måned i 6 måneder, og så to ganger med tre måneders intervall. I tillegg anbefales det at foreldre/verger har regelmessig telefonkontakt med behandlende lege mellom laboratoriekontrollene for å sikre at toksiske eller andre kliniske symptomer oppdages tidlig.

Laboratorieprøver som skal utføres før behandlingsstart:

Fullt blodbilde med trombocytter, koagulasjonsprøver (tromboplastintid = aPTT, SPA, fibrinogen), serumamylase, ASAT, ALAT, ALP, totalbilirubin, serumprotein, blodglukose.

Laboratorieprøver under behandling:

Når det ikke er noen kliniske avvik, er kontroll av blodbildet (inkludert trombocytter) og leverprøver tilstrekkelig. Imidlertid bør hver annen kontroll inkludere koagulasjonsprøver.

Etter 12 måneders behandling:

Når det ikke er kliniske avvik, er 2 til 3 undersøkelser per år (kliniske og laboratoriemessige) som regel tilstrekkelig

Hos ungdom og voksne:

Risikoen for alvorlige eller fatale komplikasjoner er meget liten. Det anbefales derfor at når pasienten er undersøkt nøye klinisk og laboratoriemessig *før behandlingsstart* (som hos barn ovenfor), undersøkes blodbildet (inkl. trombocytter), lever- og pankreasfunksjonsprøver regelmessig, spesielt i de første seks månedene.

Imidlertid bør man ikke kun basere seg på blodprøvesvarene siden de ikke nødvendigvis er unormale i alle tilfeller. Sykehistorien og den kliniske undersøkelsen er avgjørende for vurderingen. Man må også huske at forbigående økning i leverenzymene kan forekomme hos enkelte uten bevis for leverdysfunksjon, spesielt ved behandlingsstart.

Ved endring i samtidige legemidler (doseøkninger eller tillegg) som er kjent for å påvirke leveren, bør levermonitorering startes opp igjen ved behov (se også pkt. 4.5 om risiko for leverskade med salicylater, andre antikonvulsiva, inkludert cannabidiol).

Hyperammonemi
Behandlingen med *Orfiril* kan føre til hyperammonemi. Derfor må plasmanivå av ammoniakk og natriumvalproat kontrolleres dersom pasienten får apati, somnolens, oppkast, arteriell hypotensjon samt økt anfallshyppighet, og dosering av *Orfiril* bør eventuelt reduseres.

Ureasyklusforstyrrelser og risiko for hyperammonemi

Dersom det er mistanke om enzymfeil i ureasyklus, bør pasientens metabolisme undersøkes før oppstart av behandling med valproat (se pkt. 4.3 og 4.4 Pasienter med risiko for hypokarnitinemi og Alvorlig leverskade).

Pasienter med risiko for hypokarnitinemi

Administrasjon av valproat kan utløse forekomst eller forverring av hypokarnitinemi som kan resultere i hyperammonemi (som igjen kan føre til hyperammonemiencefalopati). Andre symptomer som f.eks. levertoksisitet, hypoketotisk hypoglykemi, myopati inkludert kardiomyopati, rabdomyolyse og Fanconis syndrom er observert, hovedsakelig hos pasienter med risikofaktorer for hypokarnitinemi eller eksisterende hypokarnitinemi. Pasienter med høyere risiko for symptomatisk hypokarnitinemi ved behandling med valproat omfatter pasienter med metabolsk sykdom, inkludert mitokondriesykdom relatert til karnitin (se også pkt. 4.4 Pasienter med kjent eller mistenkt mitokondriesykdom og ureasyklusforstyrrelse og risiko for hyperammonemi), redusert næringsinntak av karnitin, pasienter yngre enn 10 år, samtidig bruk av privalat-konjugerte legemidler eller andre antiepileptika.

Pasienter bør oppfordres til å øyeblikkelig melde fra ved tegn på hyperammonemi som f.eks. ataksi, nedsatt bevissthet og oppkast. Tilskudd av karnitin bør vurderes når symptomer på hypokarnitinemi blir observert. Pasienter med systemisk primær karnitinmangel og korrigert for hypokarnitinemi kan kun behandles med valproat dersom fordelene med behandling oppveier risikoene hos disse pasientene og det ikke finnes behandlingsalternativer. Karnitinnivået bør monitoreres hos disse pasientene.

Pasienter med karnitinpalmitoyltransferase type II-mangel bør underrettes om den økte risikoen for rabdomyolyse under behandling med valproinsyre. Tilskudd av karnitin bør vurderes hos disse pasientene. Se også pkt. 4.5, 4.8 og 4.9.

Lupus erythematosus

Bruk av natriumvalproat fører sjeldent til reaksjoner i immunsystemet. Hos pasienter med tegn på lupus erythematosus bør det likevel kun administreres etter nøye vurdering av risiko og fordeler.

Forverring av krampeanfall
Som med andre antiepileptika kan enkelte pasienter oppleve forverring av krampeanfall med valproat.

Koagulasjonsstatus
Spesielt ved høye doser forekommer en sjelden gang forlenget blødningstid og/eller trombocytopeni. Derfor bør pasienter med uventet slimhinneblødning eller økt tendens til hematom, utredes videre.

Ekstra forsiktighet bør utvises dersom tromboplastintiden er betydelig forlenget sammen med andre endringer i laboratorieparametrene, som redusert fibrinogen og koagulasjonsfaktorer (hovedsakelig faktor VIII) eller forhøyet bilirubin eller leverenzymer. Kontroll av trombocytter, tromboplastintid, blødningstid og fibrinogen anbefales før operasjoner eller dentale inngrep.

Benmargskade
Pasienter med kjent benmargskade må monitoreres nøye.

Nyresvikt
Hos pasienter med nyresvikt må økning i serum natriumvalproat vurderes og dosen justeres deretter.

Seponering
Seponering av natriumvalproat eller overgang til annen antiepileptisk behandling må foretas gradvis og med forsiktighet. Brå endring kan resultere i plutselig økning i anfall.

Interferens med laboratorieprøver
Da natriumvalproat delvis metaboliseres til ketonlegemer, må muligheten for falsk positive resultater tas i betraktning ved måling av ketonlegemer i urinen hos diabetespasienter ved mistanke om ketoacidose.

OBS:

Det er vist at natriumvalproat stimulerer replikasjon av humant immunsviktvirus ved enkelte *in vitro* studier. Den kliniske betydningen av dette er ikke kjent.

Selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd

Selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd. Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko ved behandling med natriumvalproat

Pasientene bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

Karbapenemer
Samtidig bruk av natriumvalproat og karbapenemer er ikke anbefalt (se avsnitt 4.5).

Pasienter med kjent eller mistenkt mitokondriesykdom

Valproat kan utløse eller forverre kliniske tegn på underliggende mitokondriesykdommer forårsaket av mutasjoner i mitokondrielt DNA og i genet for POLG som kodes for i cellekjernen. Særlig har Valproat-indusert akutt leversvikt og leverrelaterte dødsfall blitt rapportert hyppigere hos pasienter med arvelig nevrometabolske syndrommer forårsaket av mutasjoner i genet for det mitokondrielle enzymet polymerase γ (POLG), f.eks. Alpers-Huttenlochers syndrom.

POLG-relaterte sykdommer bør mistenkes hos pasienter med en familiehistorie eller symptomer som kan tyde på POLG-relatert sykdom, inkludert men ikke begrenset til uforklarlig encefalopati, refraktær epilepsi (fokal, myoklon), status epilepticus når behandling oppsøkes, forsinket utvikling, psykomotorisk regresjon, aksonal sensomotorisk nevropati, myopati, cerebellar ataksi, oftalmoplegi, eller komplisert migrene med oksipital aura. Testing for POLG-mutasjon bør utføres i henhold til aktuelle kliniske retningslinjer for diagnostisk utredning av slike sykdommer (se pkt 4.3).

Natriuminnhold
Orfiril 300 mg enterotablett: Dette legemidlet inneholder 41,4 mg natrium pr. tablett. Dette tilsvarer 2 % av WHOs anbefalte maksimal daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.
Orfiril 600 mg enterotablett: Dette legemidlet inneholder 82,8 mg natrium pr. tablett. Dette tilsvarer4 % av WHOs anbefalte maksimal daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Følgende kombinasjoner med valproat kan nødvendiggjøre dosejustering: acetylsalicylsyre, cimetidin, etosuksimid, fenytoin, fenobarbital, karbamazepin, primidon lamotrigin, lorazepam, felbamat, warfarin og nimodipin.

Valproat kan øke den sederende effekten av alkohol.

Valproat kan indusere den sederende effekten av antidepressiva.

Dersom natriumvalproat kombineres med andre antiepileptika, kan gjensidige effekter på plasmakonsentrasjonene forekomme. Enzyminduserende antiepileptika som fenobarbital, fenytoin og karbamazepin kan øke utskillelsen av natriumvalproat og dermed redusere effekten. Nivåene for metabolitter av valproinsyre kan økes ved samtidig bruk med fenytoin eller fenobarbital. Samtidig bruk av induserende legemidler kan øke risikoen for levertoksisitet og hyperammonemi.

Felbamat

Felbamat gir en lineær, doseavhengig økning i plasmakonsentrasjonen av fritt valproat på ca. 18 %.

Valproat kan øke plasmakonsentrasjonen av felbamat med ca. 50 %.

Meflokin

Meflokin øker omsetningen av valproat og kan selv øke hyppigheten av kramper. Samtidig bruk kan derfor føre til epileptiske anfall.

Cimetidin, fluoksetin og erythromycin

Serumkonsentrasjonen av valproat kan forhøyes ved samtidig administrasjon av cimetidin, fluoksetin og erythromycin.

Antimikrobielle midler av karbapenemgruppen (som imipenem, meropenem, panipenem)

Fall i blodkonsentrasjonen av valproat er rapportert ved samtidig administrasjon av karbapenemer, som førte til en nedgang på 60-100 % av valproatkonsentrasjonen etter omtrent 2 dager. På grunn av den hurtige nedgangen og omfanget av den, regnes ikke samtidig administrasjon av karbapenemer hos pasienter stabilisert på valproatbehandling som en håndterlig interaksjon, og bør derfor unngås (se avsnitt 4.4).

Fenobarbital

Valproatinduserte økning i fenobarbitalkonsentrasjon, som kan gi en alvorlig sederende effekt, er spesielt viktig klinisk. Dersom dette forekommer, må dosen av fenobarbital eller primidon reduseres (primidon metaboliseres delvis til fenobarbital).

Litium

I kombinasjon med litium bør plasmakonsentrasjonen av begge de aktive midlene kontrolleres regelmessig

Fenytoin

Valproat kan forårsake en forbigående men betydelig økning i fritt (ikke bundet) serumfenytoin, men ved samtidig bruk reduseres totalt fenytoinnivå. Dette har imidlertid vanligvis ingen klinisk betydning siden mengden av fritt fenytoin forblir adekvat

Karbamazepin

Når karbamazepinbehandling seponeres etter kombinasjonsterapi med valproat, kan plasmakonsentrasjonen av valproat øke som følge av at induksjon av leverenzymene opphører. Valproat, derimot, hemmer enzymet epoksidhydrolase, som metaboliserer karbamazepinepoksid, den aktive metabolitten i karbamazepin. Dette fører til økt mengde av epoksid i plasma. Valproat kan øke karbamazepin-10,11-epoksid til toksisk nivå selv om karbamazepin ligger innenfor terapeutisk område.

Nimodipin

Ved samtidig bruk kan nimodipinnivået øke med ca 50 % pga. metabolisk hemming.

Barbiturater, benzodiazepiner, neuroleptika og antidepressiva

I kombinasjon med barbiturater, benzodiazepiner (f. eks diazepam, lorazepam, klonazepam), neuroleptika og antidepressiva, potenseres den sentralnervøse hemmingen av disse legemidlene.

Olanzapin

Valproinsyre kan redusere plasmakonsentrasjonen av olanzapin.

Rufinamid

Valproinsyre kan øke plasmanivået av rufinamid. Økningen avhenger av valproinsyrekonsentrasjonen. Spesiell omtanke er påkrevd hos barn da effekten er mer uttalt i denne aldersgruppen.

Propofol

Valproinsyre kan øke blodnivået av propofol. Doseredusering av propofol bør vurderes dersom det administreres sammen med valproat.

Antikoagulantia (warfarin) og acetylsalisylsyre

Samtidig bruk av natriumvalproat og antikoagulantia (warfarin) eller acetylsalisylsyre kan øke blødningstendensen. I tillegg reduserer acetylsalisylsyre valproats plasmaproteinbinding. Regelmessig

kontroll av koagulasjonsparametre anbefales derfor. Natriumvalproat og acetylsalisylsyre bør ikke administreres samtidig ved feber og smerter, spesielt hos småbarn og spedbarn.

Kodein

Omsetning og plasmaproteinbinding av kodein kan påvirkes ved samtidig bruk av valproat.

Lamotrigin

Valproat hemmer omsetningen av lamotrigin. Det betyr at lamotrigindosen bør reduseres ved samtidig bruk.

Det ser ut til at risikoen for hudreaksjoner øker dersom legemidler som inneholder valproat kombineres med lamotrigin.

Etosuksimid

Natriumvalproat øker konsentrasjonen av etosuksimid i plasma, med risiko for bivirkninger som resultat. Kontroll av plasmaetosuksimid anbefales ved kombinasjonsterapi.

Zidovudin

Valproat kan øke plasmakonsentrasjonen av zidovudin, med økt risiko for toksiske reaksjoner som resultat.

Rifampicin

Rifampicin kan redusere blodnivåene av valproat hvilket gir redusert terapeutisk effekt. Doseringsjustering av valproat kan derfor være nødvendig ved samtidig administrasjon med rifampicin.

Proteasehemmere

Plasmanivå av valproat reduseres ved samtidig administrering av proteasehemmere, som lopinavir eller ritonavir.

Kolestyramin

Samtidig administrering av kolestyramin kan redusere plasmanivået av valproat.

Pivalat-konjugerte legemidler

Samtidig administrasjon av valproat og pivalat-konjugerte legemidler (som cefditorenpivoksil, adefovirdipivoksil, pivmecillinam og pivampicillin) bør unngås på grunn av høyere risiko for karnitindeplesjon (se pkt. 4.4 Pasienter med risiko for hypokarnitinemi). Pasienter der samtidig administrasjon ikke kan unngås skal overvåkes nøye for tegn og symptomer på hypokarnitinemi.

Topiramat

I enkelte tilfeller har samtidig administrasjon av valproinsyre og topiramat blitt assosiert med hyperammonemi med og uten encefalopati.

Acetazolamid

Hyperammonemi kan også oppstå under samtidig administrering av valproinsyre og acetazolamid, og fører til økt risiko for encefalopati.
Pasienter som behandles med disse to virkestoffene bør overvåkes nøye for tegn på hyperammonemisk encefalopati.

Quetiapin

Risikoen for nøytropeni/leukopeni kan økes når valproinsyre administreres sammen med quetiapin.

Diazepam

Hos friske frivillige erstattet valproat diazepam i plasmaalbuminbindingen og hemmet dermed metabolismen av diazepam. I kombinasjonsbehandling kan konsentrasjonen av ubundet diazepam øke,

mens plasmaclearance og distribusjonsvolum av den frie diazepamfraksjonen kan bli redusert (med 25 %, 20 %). Halveringstiden endres imidlertid ikke.

Lorazepam

Hos friske frivillige førte samtidig behandling med valproat og lorazepam til en reduksjon i plasmaclearance av lorazepam med opptil 40 %.

Østrogenholdige produkter, inkludert østrogenholdig hormonprevensjon

Østrogener er induktorer av UDP-glukuronosyltransferase (UGT) isoformer involvert i valproat-glukuronidering og kan øke clearance av valproat, som kan føre til redusert serumkonsentrasjon av valproat og potensielt redusert effekt av valproat (se pkt. 4.4). Vurder overvåkning av serumnivå av valproat.

På den andre siden har ikke valproat noen enzyminduserende effekt. Dermed reduserer ikke valproat effekten av østroprogestative midler hos kvinner som bruker hormonprevensjon.

Metamizol

Metamizol (induktor av metaboliserende enzymer, inkludert CYP2B6 and CYP3A4) kan redusere nivåene av valproat i serum ved samtidig bruk, noe som kan føre til en potensiell reduksjon i den kliniske effekten av valproat. Forskrivere bør monitorere klinisk respons (anfallskontroll eller humørkontroll) og vurdere monitorering av valproatnivåer i serum etter behov.

Metotreksat

Noen kasuistikker beskriver en betydelig reduksjon i valproatnivåer i serum etter administrasjon av metotreksat, med forekomst av krampeanfall. Leger som forskriver legemidlet bør monitorere klinisk respons (anfallskontroll eller humørkontroll) og vurdere monitorering av valproatnivåer i serum etter behov.

Risiko for leverskade

Samtidig bruk av salicylater bør unngås hos barn under 3 år på grunn av risikoen for levertoksisitet (se pkt. 4.4). Samtidig bruk av valproat og behandling med flere antikonvulsiva øker risikoen for leverskade, særlig hos små barn (se pkt. 4.4). Samtidig bruk med cannabidiol øker forekomsten av forhøyede transaminaseenzymer. I kliniske studier med pasienter i alle aldre som samtidig mottar cannabidiol ved doser på 10 til 25 mg/kg og valproat, er økninger i ALAT på mer enn 3 ganger øvre normalgrense rapportert hos 19 % av pasientene. Hensiktsmessig levermonitorering bør utføres når valproat brukes samtidig med andre antikonvulsiva med potensiell hepatotoksisitet, inkludert cannabidiol, og dosereduksjoner eller seponering bør vurderes i tilfeller med signifikante avvik i leverparametre (se pkt. 4.4).

Det er mulig at potensielt levertoksiske legemidler, blant annet alkohol, kan forverre natriumvalproats levertoksisitet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Behandling av epilepsi
- Valproat er kontraindisert under graviditet, med mindre ingen alternativ behandling er egnet
- Valproat er kontraindisert hos kvinner i fertil alder, med mindre vilkårene i det graviditetsforebyggende programmet overholdes (se pkt. 4.3 og 4.4)

Behandling av bipolar lidelse
- Valproat er kontraindisert under graviditet
- Valproat er kontraindisert hos kvinner i fertil alder, med mindre vilkårene i det graviditetsforebyggende programmet overholdes (se pkt. 4.3 og 4.4)

Valproat krysser placenta (se pkt 5.2). Både valproat monoterapi og valproat i kombinasjonsbehandling med andre antiepileptika er ofte forbundet med unormale utfall av graviditeter. Tilgjengelige data viser økt risiko for store medfødte misdannelser og nevroutviklingsforstyrrelser ved både valproat monoterapi og kombinasjonsbehandling sammenlignet med populasjonen som ikke er eksponert for valproat.

Dyrestudier: Teratogene effekter er vist hos mus, rotter og kaniner (se pkt. 5.3).

Medfødte misdannelser

En meta-analyse (inkludert observasjons- og kohortstudier) viste at omtrent 11 % av barn født av kvinner med epilepsi eksponert for valproat monoterapi under graviditet, hadde store medfødte misdannelser. Dette er større enn risikoen for store misdannelser hos den generelle populasjonen (ca. 2–3 %).

Risikoen for store medfødte misdannelser hos barn etter eksponering *in utero* for kombinasjonsbehandling med antiepileptika som inkluderer valproat, er høyere enn for kombinasjonsbehandling med antiepileptika som ikke inkluderer valproat. Denne risikoen er doseavhengig ved valproat monoterapi, og tilgjengelige data indikerer at den er doseavhengig ved valproat kombinasjonsbehandling. Et trygt dosenivå kan imidlertid ikke fastslås.

Tilgjengelige data viser en økt insidens av små og store misdannelser. De vanligste typene av misdannelser er nevralrørsskader, ansiktsdysmorfi, leppe- og ganespalte, kraniestenose, hjerte-, nyre- og urogenitale skader, skader i ekstremiteter (inkludert bilateral radial aplasi) og multiple avvik som omfatter flere organsystemer.

Nevroutviklingsforstyrrelser

Data har vist at eksponering for valproat *in utero* kan ha negative effekter på mental og fysisk utvikling hos det eksponerte barnet. Risikoen for nevroutviklingsforstyrrelser (inkludert autisme) synes å være doseavhengig når valproat brukes i monoterapi, men tilgjengelige data gjør det ikke mulig å fastslå et trygt dosenivå. Når valproat administreres som en del av en kombinasjonsbehandling med andre antiepileptika under graviditet, økte dessuten risikoen for nevroutviklingsforstyrrelser hos barnet signifikant sammenlignet med risikoen hos barn i den generelle populasjonen eller barn som ble født av ubehandlede epileptiske mødre. Eksakt svangerskapsperiode hvor det foreligger risiko for disse effektene er usikker, og muligheten for en risiko gjennom hele graviditeten kan ikke utelukkes.

Når valproat administreres i monoterapi, viser studier med barn under skolepliktig alder eksponert *in utero* for valproat, at inntil 30–40 % opplever forsinkelser i tidlig utvikling, som å begynne senere å prate og gå, lavere intellektuell kompetanse, dårlig språkkompetanse (tale og forståelse) og hukommelsesvansker.

Intelligenskvotient (IQ) målt hos barn i skolepliktig alder (6 år) som har blitt eksponert for valproat *in utero*, var i gjennomsnitt 7-10 poeng lavere enn hos barn eksponert for andre antiepileptika. Selv om betydningen av andre faktorer ikke kan utelukkes, er det hos barn eksponert for valproat holdepunkter for at risikoen for intellektuell svekkelse kan være uavhengig av maternal IQ.

Det foreligger begrensede data vedrørende langtidseffekter.

Tilgjengelige data fra en populasjonsstudie indikerer at barn eksponert for valproat *in utero* har økt risiko for å utvikle autismespekterforstyrrelser (ca. tre ganger) og barneautisme (ca. fem ganger) sammenlignet med den ikke-eksponerte populasjonen i studien.

Tilgjengelige data fra en annen populasjonsstudie indikerer at barn eksponert for valproat *in utero* har økt risiko for å utvikle hyperkinetisk forstyrrelse (ADHD) (ca. 1,5 ganger) sammenlignet med den ikke-eksponerte populasjonen i studien.

In utero-eksponering for valproat kan også føre til hørselshemming eller døvhet på grunn av misdannelser i øret og/eller nesen (sekundær effekt) og/eller til direkte toksisitet på hørselsfunksjonen. Både uni- og bilateral døvhet eller hørselshemming er beskrevet. Utfall ble ikke rapportert for alle tilfeller, men i de fleste tilfeller der utfall ble rapportert, var effekten ikke reversibel.

In utero-eksponering for valproat kan føre til misdannelser i øyet (inkludert kolobomer, mikroftalmus) som har blitt rapportert i forbindelse med andre medfødte misdannelser. Disse misdannelsene i øyet kan påvirke synet.

Jenter og kvinner i fertil alder

Se ovenfor og pkt. 4.4.

Hvis en kvinne planlegger å bli gravid

Ved indikasjonen epilepsi: Dersom en kvinne planlegger å bli gravid, må en spesialist med erfaring innen behandling av epilepsi revurdere valproatbehandlingen og vurdere alternative behandlingsmuligheter. Det bør etterstrebes å bytte til passende behandlingsalternativ før befruktning, og før bruk av prevensjonsmidler avbrytes (se pkt. 4.4). Dersom bytte ikke er mulig, bør kvinnen motta ytterligere rådgivning angående risikoene valproat utgjør for det ufødte barnet, slik at hun kan ta en informert beslutning i familieplanleggingen.

Ved indikasjonen bipolar lidelse: Dersom en kvinne planlegger å bli gravid, må en spesialist med erfaring innen behandling av bipolar lidelse konsulteres, valproatbehandlingen bør seponeres og ved behov byttes til en alternativ behandling før befruktning, og før bruk av prevensjonsmidler avbrytes.

Gravide kvinner

Valproat er kontraindisert som behandling av bipolar lidelse under graviditet. Valproat er kontraindisert som behandling av epilepsi under graviditet, med mindre ingen annen egnet behandling finnes (se pkt. 4.3 og 4.4).

Dersom en kvinne som bruker valproat blir gravid, må hun umiddelbart henvises til en spesialist for å vurdere behandlingsalternativer. Under graviditet kan maternale tonisk-kloniske anfall og status epilepticus med hypoksi utgjøre en særlig risiko for død hos moren og det ufødte barnet.

Dersom det under spesielle forhold avgjøres at en gravid kvinne, på tross av de kjente risikoene forbundet med valproat under graviditet og etter nøye overveielse av alternativ behandling, må få valproat mot epilepsi, er det anbefalt å:

- Bruke laveste effektive dose og fordele døgndosen av valproat på flere små doser som tas i løpet av dagen. Bruk av depotformulering kan være å foretrekke fremfor andre behandlingsformuleringer for å unngå høy maksimal plasmakonsentrasjon (se pkt. 4.2).

Alle pasienter eksponert for valproat under graviditet og partneren deres bør henvises til en spesialist med erfaring i å vurdere fosterskader av legemidler for rådgivning angående eksponering under

graviditeten. Spesialisert prenatal overvåking bør iverksettes for å oppdage mulig forekomst av nevralrørsskade eller andre misdannelser. Folattilskudd før graviditet kan redusere risikoen for nevralrørsskader som kan oppstå ved alle svangerskap. Tilgjengelige data tyder imidlertid ikke på at det forebygger fosterskader eller misdannelser forårsaket av valproateksponering.

Risiko hos nyfødte

- Tilfeller av hemorrhagisk syndrom er rapportert i svært sjeldne tilfeller hos nyfødte av mødre som har tatt valproat under graviditet. Dette hemorrhagiske syndromet er relatert til trombocytopeni, hypofibrinogenemi og/eller en reduksjon i andre koagulasjonsfaktorer. Afibrinogenemi er også rapportert og kan være fatalt. Dette syndromet må imidlertid skilles fra en reduksjon av vitamin-K-faktorer indusert av fenobarbital og enzyminducere. Trombocyttall, plasmanivå av fibrinogen, koagulasjonstester og koagulasjonsfaktorer skal derfor undersøkes hos nyfødte.
- Tilfeller av hypoglykemi er rapportert hos nyfødte av mødre som har tatt valproat i tredje trimester av graviditeten.
- Tilfeller av hypotyreose er rapportert hos nyfødte av mødre som har tatt valproat under graviditet.
- Abstinenssyndrom (spesielt uro, irritabilitet, hypereksitabilitet, nervøsitet, hyperkinesi, muskelspenningsforstyrrelser, skjelving, kramper og problemer med matinntak) kan forekomme hos nyfødte av mødre som har tatt valproat i siste trimester av graviditeten.

Amming

Valproat blir skilt ut i morsmelk hos mennesker i en konsentrasjon som varierer fra 1 % til 10 % av maternalt serumnivå. Hematologiske forstyrrelser er vist hos nyfødte/spedbarn som ammes av behandlede kvinner (se pkt. 4.8).

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Orfiril skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Amenoré, polycystiske ovarier og økt testosteronnivå er rapportert hos kvinner som har brukt valproat (se pkt. 4.8). Bruk av valproat kan også redusere fertilitet hos menn (se pkt. 4.8).

Nedsatt fertilitet er i noen tilfeller reversibelt minst 3 måneder etter seponering av behandling. Et begrenset antall kasuistikker indikerer at en kraftig dosereduksjon kan bedre fertiliteten. I enkelte andre tilfeller var imidlertid reversering av mannlig infertilitet ikke kjent.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Valproat kan påvirke evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. Forsiktighet må utvises inntil pasientenes reaksjon på midlet er klarlagt.

4.8 Bivirkninger

De mest vanlig rapporterte bivirkningene for natriumvalproat er gastrointestinale forstyrrelser, som forekommer hos ca. 20 % av pasienter. Gastrointestinale forstyrrelser er ofte forbigående. Tretthet forekommer oftere ved samtidig behandling med andre antiepileptika . Det er sett tilfeller av alvorlig leverskade, spesielt hos barn behandlet med høye doser eller kombinert med andre antiepileptika.

Forekomsten av bivirkningene listet nedenfor defineres slik:
svært vanlige (> 1/10)

vanlige (> 1/100 til < 1/10)
mindre vanlige (> 1/1 000 til < 1/100)
sjeldne (> 1/10 000 til < 1/1 000)
svært sjeldne (< 1/10 000)
ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Ikke kjent:	Myelodysplastisk syndrom

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Vanlige:	Trombocytopeni, leukopeni
Mindre vanlige:	Blødning
Svært sjeldne:	Benmargforstyrrelser, redusert konsentrasjon av fibrinogen og/eller koagulasjonsfaktor VIII, redusert trombocyttadhesjon, forlenget blødningstid, lymfocytopeni, nøytropeni, pancytopeni, anemi eller aplasi av røde blodlegemer
Ikke kjent:	Agranulocytose, makrocystisk anemi, makrocytose

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne:	Lupus erythematosus
Ikke kjent:	Allergiske reaksjoner (se også Hud- og underhudssykdommer), angioødem, legemiddelutslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS syndrom)

Endokrine sykdommer

Sjeldne:	Hyperandrogenisme (hirsutisme, virilisme, akne, hårtap med typisk mannlig distribusjon og/eller økte androgennivåer),
Ikke kjent:	Hypotyroidisme

Stoffskifte -og ernæringsbetingede sykdommer

Vanlige:	Hyperammonemi*[1],vektøkning (risikofaktor for polycystisk ovarialsyndrom (PCOS), tett overvåking er påkrevd (se avsnitt 4.4)) eller vekttap, appetittøkning eller tap av appetitt
Sjeldne:	Hyperinsulinemi, lavt nivå av insulinlignende vekstfaktorbindende protein-I, fedme
Svært sjeldne:	Hyponatremi, unormale tyreoideafunksjonsprøver (den kliniske relevansen er uklar)
Ikke kjent:	Inadekvat ADH-sekresjon (SIADH), hypokarnitinemi (se pkt. 4.3 og 4.4).

Psykiatriske lidelser

Sjeldne:	Irritabilitet, hallusinasjoner, forvirring
Ikke kjent:	Aggresjon*[2], agitasjon*[2], oppmerksomhetsforstyrrelse*[2], unormal oppførsel*[2,] psykomotorisk hyperaktivitet*[2], lærevansker*[2]

Nevrologiske sykdommer

Vanlige:	Søvnighet, tremor, parestesi.
Mindre vanlige:	Letargi, forbigående koma, i noen tilfeller assosiert med økt anfallhyppighet
Sjeldne:	Hodepine, hyperaktivitet, spastisitiet, ataksi, stupor, diplopi
Svært sjeldne:	Encefalopati*[3], demens assosiert med cerebral atrofi, ekstrapyramidale lidelser f.eks. reversibel parkinsonisme
Ikke kjent:	Forverring av krampeanfall, sedasjon, svekket hukommelse, nystagmus, svimmelhet, kognitiv forstyrrelse.

Sykdommer i øre og labyrint

Svært sjeldne:	Redusert hørsel, tinnitus

Karsykdommer

Sjeldne:	Vaskulitt

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Ikke kjent:	Eosinofil pleural effusjon

Gastrointestinale sykdommer

Svært vanlige:	Smerter, kvalme, oppkast
Vanlige:	Diaré
Sjeldne:	Pankreatitt, hypersalivasjon
Ikke kjent:	Gingival sykdom (hovedsakelig gingival hyperplasi), stomatitt

Sykdommer i lever og galleveier

Vanlige:	Endringer i leverfunksjonsprøver
Sjeldne:	Alvorlig leverskade*[4] inkludert leversvikt

Hud -og underhudssykdommer

Vanlige:	Forbigående håravfall,depigmentering og krølling av hår, sykdommer i negl og negleseng
Sjeldne:	Eksantem, erythema multiforme
Svært sjeldne:	Stevens-Johnson syndrom, Lyells syndrom
Ikke kjent:	Hirsutisme (f.eks. som følge av polysystisk ovariesyndrom)

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Ikke kjent:	Rabdomyolyse (se pkt. 4.4). Redusert benmineraltetthet, osteopeni, osteoporose og benbrudd har blitt rapportert hos pasienter som får langtidsbehandling med natriumvalproat. Mekanismen for hvordan natriumvalproat påvirker benmetabolisme er ikke kjent.

Sykdommer i nyre og urinveier

Svært sjeldne:	Enurese, Fanconis syndrom (en defekt i funksjonen til proksimale nyretubuli som forårsaker glukosuri, aminoaciduri, fosfaturi og urikosuri) assosiert med valproatbehandling, men virkemåten er foreløpig uklar.
Ikke kjent:	Nyresvikt, interstitiell nefritt, nedsatt nyrefunksjon, urininkontinens

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Vanlige:	Amenoré
Sjeldne:	Polycystisk ovarialsyndrom, dysmenoré, infertilitet hos menn (se pkt. 4.6)
Ikke kjent:	Unormal spermatogenese (med redusert spermtall og/eller –motilitet)

Medfødte og familiære/genetiske sykdommer

Ikke kjent:	Medfødte misdannelser og utviklingsforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.6).

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Sjeldne:	Hypotermi, ødem

Undersøkelser

Ikke kjent:	Redusert antall koagulasjonsfaktorer (minst én), unormale koagulasjonstester (som forlenget protrombintid, forlenget aktivert partiell tromboplastintid, forlenget trombintid, økt INR-verdi, se pkt. 4.4 og 4.6), biotin-/biotinidase-mangel

*[1] Isolerte tilfeller av moderat hyperammonemi uten endringer i leverfunksjonsprøver kan forekomme og burde ikke føre til seponering av behandlingen. Ved tilfeller av hyperammonemi forbundet med nevrologiske symptomer må videre utredning vurderes (se pkt. 4.3 og 4.4 Ureasyklusforstyrrelser og risiko for hyperammonemi og Pasienter med risiko for hypokarnitinemi).

*[2] Disse bivirkningene ses hovedsakelig i den pediatriske populasjonen.

*[3] Det er observert sjeldne tilfeller av encefalopati av ukjent patogenese som utviklet seg kort tid etter bruk av valproat og som var reversibel ved seponering. I noen få slike tilfeller er det rapportert økt serum ammoniakk og, ved kombinasjon med fenobarbital, økt serum fenobarbital. Svært sjeldne tilfeller av kronisk encefalopati er rapportert, spesielt ved høye doser eller i kombinasjon med andre antiepileptika. I disse tilfellene ble det sett neurologiske symptomer og forstyrrelser av høyere hjernefunksjoner uten sikker etiologi.

*[4] Spesiell oppmerksomhet må utvises ved følgende tegn på leverskade: reduksjon i antiepileptisk effekt karakterisert ved residiv eller økning i anfall, følelse av fysisk svakhet, anoreksi, kvalme eller gjentatt oppkast, epigastriesmerter av ukjent årsak, generalisert eller lokalisert ødem, apati, bevissthetsforstyrrelser med forvirring, agitasjon, bevegelsesforstyrrelser. I meget sjeldne tilfeller er pankreasskade med lignende kliniske bilde observert. Barn og spedbarn bør overvåkes nøye for disse symptomene. Dersom symptomene er vedvarende eller alvorlige, bør laboratoriemessig utredning utføres i tillegg til en grundig klinisk undersøkelse (se pkt. 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen til valproat i den pediatriske populasjonen er sammenlignbar med den for voksne, men noen bivirkninger er alvorligere eller observeres hovedsakelig i den pediatriske populasjonen. Det er en særlig risiko for alvorlig leverskade hos spedbarn og småbarn, spesielt under 3 år. Småbarn har også særlig risiko for pankreatitt. Disse risikoene reduseres i takt med økende alder (se pkt. 4.4). Psykiatriske lidelser slik som aggresjon, agitasjon, oppmerksomhetsforstyrrelse, unormal oppførsel, psykomotorisk hyperaktivitet og lærevansker observeres hovedsakelig hos den pediatriske populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Når mulig forgiftning utredes, bør muligheten for multippel intoksikasjon som resultat av inntak av flere legemidler (f.eks. ved selvmordsforsøk), vurderes.

Ved terapeutisk plasmanivå (50 – 100 µg/ml) har natriumvalproat relativt lav toksisitet.

Akutt natriumvalproatforgiftning med plasmanivåer over 100 µg/ml har forekommet sjeldent hos både voksne og barn. Enkelte tilfeller av akutt og kronisk overdosering med fatal følge er rapportert i litteraturen.

Symptomene ved forgiftning er i hovedsak forvirring, sedasjon til koma, myasteni og hypo- eller arefleksi. Hypotoni, myose, kardiovaskulære og respirasjonsforstyrrelser, cerebralt ødem, metabolsk acidose, hypokalsemi og hypernatremi er også sett i enkelte tilfeller.

Høyt plasmanivå utløser unormale neurologiske reaksjoner og atferdsendringer hos både voksne og barn.

Det er ingen spesifikt antidot. Behandling må derfor bestå av generelle tiltak for å fjerne den aktive substansen fra kroppen og støtte livsviktige funksjoner. Om mulig bør det induseres oppkast eller utføres ventrikkelskylling og gis medisinsk kull innen 30 minutter etter inntak. I så fall er intensiv medisinsk overvåkning påkrevd.

Hemodialyse kan være nyttig. Peritoneal dialyse har liten effekt.

Det er utilstrekkelig erfaring med nytten av hematogen kullperfusjon eller full plasmautskiftning og blodoverføring. Av denne grunn anbefales intensiv sykehusovervåkning uten spesiell detoksifisering, men med monitorering av plasmakonsentrasjonen, spesielt hos barn

Intravenøs administrasjon av nalokson for å motvirke nedsatt bevissthet var effektiv i ett tilfelle.

Ved overdosering som resulterer i hyperammonemi kan karnitin gis intravenøst for å forsøke å normalisere ammoniakknivåene.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antiepileptika, fettsyrederivater, valproinsyre + salter.
ATC-kode: N03A G01.

Valproinsyre er et antiepileptikum uten strukturell likhet med de aktive stoffene i andre krampeløsende midler. Valproinsyre har vist krampeløsende effekt hos forsøksdyr og mennesker. En økning av GABA-mediert hemming ved en presynaptisk effekt på GABA-metabolisme og/eller en direkte postsynaptisk effekt på ionekanalene i nevronmembranene er den alminnelig anerkjente forklaringen.

Prekliniske studier tyder på at valproat ikke fjernes fra hjernen av multidrug transportere.

Valproat er vannløselig i lav grad (1:800) mens natriumvalproat er høygradig vannløselig (1:0,4).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Ved peroral administrasjon absorberes valproat og natriumsaltet raskt og fullstendig fra mage-tarmkanalen.

Distribusjon
Tiden til maksimal plasmakonsentrasjon er avhengig av farmasøytisk form, for enterodrasjerte preparater oppnås den innen 2 – 8 timer. Forholdet mellom dosen og plasmakonsentrasjonen er ikke lineært. Gjennomsnittlig terapeutisk område for plasmakonsentrasjon er 50 – 100 µg/ml. Over 100 µg/ml kan økt antall bivirkninger eller forgiftning forventes. Steady-state plasmanivå nås innen 3 – 4 dager.

Valproatkonsentrasjonen i cerebrospinalvæske er 10 % av plasmakonsentrasjonen.

Distribusjonsvolumet er aldersavhengig og er vanligvis 0,13 – 0,23 l/kg, 0,13 – 0,19 l/kg hos ungdom.

Opptil 90 % av valproat er bundet til plasmaprotein, mest til albumin. Proteinbindingen reduseres ved høyere doser. Plasma proteinbinding er lavere hos eldre og hos pasienter med redusert nyre- eller leverfunksjon. I én studie ble det sett økt mengde fritt, aktivt stoff (8,5 til over 20 %) hos pasienter med signifikant redusert nyrefunksjon.

Overføring over placenta (se pkt 4.6)
Valproat krysser placenta. Serumkonsentrasjonen av valproat i navlestrengen, som representerer konsentrasjonen hos fosteret, var lignende eller litt høyere enn hos moren.

Biotransformasjon, eliminasjon
Biotransformasjon skjer ved glukuronidasjon og beta-, omega- og omega-1-oksidering. Ca. 20% av den administrerte dosen utskilles i urinen som glukuronidester. Det er flere enn 20 metabolitter, og de som kommer fra omegaoksidering regnes som hepatotoksiske. Mindre enn 5 % av en administrert valproatdose gjenvinnes uendret i urinen.

Hovedmetabolitten er 3-ketovalproat, opptil 3 – 60 % av denne utskilles i urinen. Denne metabolitten har antikonvulsiv effekt hos mus, men effekten hos mennesker er ikke utredet.

I en studie var plasma clearance 12,7 ml/min hos pasienter med epilepsi og hos friske individer 5 – 10 ml/min. Clearance øker ved inntak av enzyminduserende antiepileptika. Når valproat brukes som monoterapi, er plasmahalveringstiden 12 – 16 timer, som ikke endres ved langtidsbehandling.

Når legemidlet brukes i kombinasjon med andre legemidler (primidon, fenytoin, fenobarbiton eller karbamazepin), faller halveringstiden til verdier på mellom 4 og 9 timer, avhengig av enzyminduksjon.

Barn og ungdom over 10 år har valproat clearance liknende den som rapporteres hos voksne. Hos barn under 10 år varierer systemisk valproat clearance med alderen.. Hos nyfødte og spedbarn opp til 2 måneders alder er valproat clearance redusert sammenlignet med voksne, og den er lavest like etter fødsel. Ved gjennomgang av faglitteraturen viste halveringstiden for valproat hos spedbarn under to måneder betraktelig variasjon mellom 1 til 67 timer. Hos barn i alderen 2–10 år er valproat clearance 50 % høyere enn hos voksne.

Halveringstiden er økt hos pasienter med leverdysfunksjon. Ved overdosering er halveringstid på opptil 30 timer observert.

Under graviditet øker hepatisk og renal clearance med økningen i distribusjonsvolumet i tredje trimester, hvilket kan gi et fall i plasmakonsentrasjon tross uendret dosering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitetsstudier i forskjellige dyrearter viser ingen spesiell følsomhet. Avhengig av dyreart er LD_{50} mellom 0,5 og 1,5 g/kg kroppsvekt.

Testikulær atrofi, degenerasjon av vas deferens og mangelfull spermatogenese samt endringer i lunge og prostata er observert i kroniske toksisitetsstudier ved doseringer på over 250 mg/kg hos rotter og 90 mg/kg hos hunder.

Karsinogenitet, mutagenitet

Valproat var ikke mutagent i bakterier eller i en *in vitro* muselymfomtest, og induserte ikke DNA-reparasjon i primærkulturer av rottehepatocytter. Avhengig av administrasjonsvei forekom det imidlertid motstridende *in vivo*-resultater ved teratogene doser. Etter oral administrasjon, den viktigste administrasjonsveien hos mennesker, induserte ikke valproat kromosomavvik i benmarg hos rotter eller dominante letalmutasjoner hos mus. Intraperitoneal injeksjon av valproat økte antall DNA-trådbrudd og kromosomskader hos gnagere.
I tillegg er det i publiserte studier rapportert økt forekomst av søsterkromatidbytte hos pasienter med epilepsi eksponert for valproat, sammenlignet med ubehandlede friske forsøkspersoner. Sammenligning av data fra pasienter med epilepsi behandlet med valproat og data fra ubehandlede pasienter med epilepsi viste imidlertid motstridende resultater. Den kliniske betydningen av disse DNA-/kromosomfunnene er ukjent.
Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av karsinogenitet.

Reproduksjonstoksisitet

Valproat medførte teratogene effekter (misdannelser i flere organsystemer) hos mus, rotter og kaniner.

Atferdsforstyrrelser er rapportert hos førstegenerasjonsavkom av mus og rotter etter *in utero*-eksponering. Noen atferdsendringer ble også observert i andre generasjon, og disse endringene var mindre uttalt i 3. generasjon av mus etter akutt eksponering av første generasjon for teratogene doser av valproat *in utero*. Den underliggende mekanismen og kliniske betydningen av disse funnene er ukjent.

I toksisitetsstudier med gjentatt dosering, ble det rapportert testikkeldegenerasjon/-atrofi eller abnormaliteter i spermatogenesen og en reduksjon i testikkelvekt hos voksne rotter og hunder etter oral administrering ved doser på henholdsvis 1250 mg/kg/dag and 150 mg/kg/dag.
Hos unge rotter, ble det kun observert en reduksjon i testikkelvekten ved doser som oversteg maksimal tolerert dose (fra 240 mg/kg/dag ved intraperitoneal eller intravenøs administrasjon) og med ingen assosierte histologiske forandringer. Ingen effekter på de mannlige reproduksjonsorganene ble observert ved tolererte doser (opptil 90 mg/kg/dag). Basert på disse dataene er ungdyr ikke vurdert som mer mottakelige for testikulære funn enn voksne. Relevansen av de testikulære funnene for pediatrisk populasjon er ukjent.
I en fertilitetsstudie på rotter, endret ikke valproat hannens reproduktive ytelse ved doser på opptil 350 mg/kg/dag. Mannlig infertilitet har likevel blitt identifisert som en uønsket effekt hos mennesker (se pkt. 4.6 og 4.8).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne: Mikrokrystallinsk cellulose, metylert kolloidal vannfri silika, kalsiumbehenat, talkum, gelatin.

Drasjeringslag: Polymetaakrylsyre kopolymer (type C), talkum, triacetin, titandioksid, makrogol polysorbat 80, natriumlaurylsulfat.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

Orfiril 150/300 mg: 5 år.

Orfiril 600 mg:.3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen.

Hold plastboksen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Plastbokser.
Orfiril 150 mg – 100 enterotabletter
Orfiril 300 mg – 100 og 2 x 100 enterotabletter
Orfiril 600 mg – 100 enterotabletter

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Desitin Arzneimittel GmbH,

Weg beim Jäger 214, D-22335 Hamburg,

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Orfiril® 150 mg – 6564
Orfiril® 300 mg – 6565
Orfiril® 600 mg – 6635

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Orfiril 150 mg: 04.12.1980
Orfiril 300 mg: 04.12.1980
Orfiril 600 mg: 07.07.1981

10. OPPDATERINGSDATO

11.032024