

1. LEGEMIDLETS NAVN

Valproat Life Medical 100 mg/ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Natriumvalproat 100 mg/ml

Hver ampulle med 3 ml oppløsning inneholder 300 mg natriumvalproat.

Hver ampulle med 4 ml oppløsning inneholder 400 mg natriumvalproat.

Hver ampulle med 10 ml oppløsning inneholder 1000 mg natriumvalproat.

Hver ml oppløsning inneholder 100 mg natriumvalproat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

Klar væske, fri for partikler.

Osmolaritet: 1600 – 1800 mOsm/l

pH: 7,0 – 9,0

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av:

- primære generaliserte epileptiske anfall som anfall med absenser, myoklone anfall og tonisk-kloniske anfall
- partielle anfall med sekundær generalisering.

Valproat Life Medical kan brukes midlertidig hos pasienter hvor oral behandling ikke kan benyttes.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Døgndosen bør fastsettes i henhold til alder og kroppsvekt. Det bør også tas hensyn til den store variasjonen i individuell følsomhet overfor natriumvalproat.

Sammenhengen mellom døgndose, serumkonsentrasjon og terapeutisk effekt er ikke undersøkt grundig, og den optimale doseringen bør hovedsakelig bestemmes på grunnlag av klinisk respons. I tillegg til klinisk overvåking kan bestemmelse av plasmanivået av natriumvalproat vurderes i tilfeller der tilstrekkelig kontroll av epileptiske anfall ikke kan oppnås eller der det er mistanke om bivirkninger.

Terapeutisk effekt oppnås normalt ved plasmakonsentrasjoner på 340-700 mikromol/l.

Anbefalt gjennomsnittlig døgndose ved langtidsbehandling er:

Barn (under 13 år)	30 mg natriumvalproat per kg kroppsvekt
Ungdom (14-17 år)	25 mg natriumvalproat per kg kroppsvekt
Voksne	20 mg natriumvalproat per kg kroppsvekt

Behovet for høyere vedlikeholdsdoser for barn og ungdom skyldes høyere valproatclearance hos disse pasientgruppene. Hos barn under 2 måneder bør det bemerkes at halveringstiden for valproat kan være opptil 67 timer, og dette bør tas i betraktning når doseringen økes med henblikk på vedlikeholdsbehandling.

Oppstart av valproatbehandling og vedlikeholdsbehandling:

Til en ny pasient anbefales det først å gi en bolusdose av natriumvalproat på 5-10 mg/kg som en langsom intravenøs (i.v.) injeksjon over 3-5 minutter. Denne dosen bør økes med 5 mg/kg hver 4. til 7. dag til man oppnår den anbefalte vedlikeholdsdosen for den aktuelle aldersgruppen, eller til en tilfredsstillende klinisk respons oppnås. Den totale døgndosen skal fordeles på 3-4 enkeltdoser. Til en pasient som har fått legemidlet tidligere, anbefales det å gi en dose som tilsvarer den vanlige perorale enkeltdosen (mg) som en langsom intravenøs injeksjon over 3-5 minutter eller som en kortvarig infusjon. Ved behov gis gjentatte injeksjoner hver 6. time eller langsom intravenøs infusjon av 0,6-1 mg/kg/time til pasienten kan ta legemidlet peroralt. Til barn er anbefalingen en vedlikeholdsdose av natriumvalproat på 30 mg/kg/døgn, men hvis tilstrekkelig anfallskontroll ikke oppnås, kan døgndosen økes til 40 mg/kg. I slike tilfeller bør plasmakonsentrasjonen av valproinsyre overvåkes ofte.

Maksimal anbefalt døgndose for voksne er 2400 mg.

Videre behandling med en peroral formulering bør vurderes så snart det er mulig, ved bruk av anbefalte standarddoser.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nyresvikt bør økningen i plasmanivået av fritt valproat tas i betraktning og dosen reduseres tilsvarende. Se pkt. 5.2.

Pediatrisk populasjon

Eliminasjon av valproinsyre er redusert hos barn, hvor halveringstiden er ca. 60 timer.

Serumkonsentrasjonen av valproinsyre må overvåkes nøye hos disse pasientene.

Jenter og kvinner i fertil alder

Behandling med valproat skal initieres og følges opp av spesialist med erfaring innen behandling av epilepsi. 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).

Administrasjonsmåte

Til intravenøs bruk. Administreres som langsom intravenøs (i.v.) injeksjon over 3-5 minutter.

4.3 Kontraindikasjoner

Valproat Life Medical er kontraindisert ved følgende situasjoner:

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Nedsatt lever- og/eller bukspyttkjertelfunksjon - Personlig- eller familiehistorikk for alvorlig hepatitt, spesielt rusmiddelrelatert. - Leverporfyri
- Kjente ureasylusforstyrrelser (se pkt. 4.4).
- Kjent mitokondriesykdom forårsaket av mutasjoner i genet i cellekjernen som koder for det mitokondrielle enzymet polymerase γ (POLG), for eksempel Alpers- Huttenlochers syndrom, og hos barn under to år ved mistanke om POLG-relatert sykdom (se pkt. 4.4).

- Blødningsdiatese
- Trombocytopeni
- 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)

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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).

Valproat Life Medical er kontraindisert ved 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).

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 behandlingsoalternativer 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.
- 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.

Jenter

- 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.

Graviditetstest

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.

Prevensjon

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.

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.

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 medisinerings med valproat og å umiddelbart kontakte 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 bør 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.

Lever-skade

Det er observert tilfeller av alvorlig leverskade, i enkelte tilfeller med dødelig følge. Det foreligger høy risiko for alvorlig leverskade hos pasienter med tidligere leversykdom og hos barn under 3 år som behandles med flere typer antiepileptika, lider av alvorlige epileptiske anfall, hjerneskade, psykisk utviklingshemming og/eller en arvelig metabolsk sykdom. Valproat bør administreres med spesiell forsiktighet hos disse pasientgruppene. Hos barn over 3 år er risikoen for leversykdom betydelig redusert og den avtar gradvis med alderen. Hos de fleste ble leverskade sett i løpet av de første 6 månedene av behandlingen.

Tegn som tyder på leverskade

Kliniske symptomer er avgjørende for tidlig diagnose. Alvorlig leverskade kan være preget av uspesifikke symptomer som generelt ubehag, asteni, døsighet, nedsatt appetitt (anoreksi), sløvhhet, oppkast, magesmerter og nedsatt effekt av natriumvalproat. Symptomer oppstår vanligvis plutselig. I slike tilfeller skal medisineringsen avsluttes.

Hos pasienter med epilepsi kan tilbakefall av anfall være et symptom på leverskade.

Pasienter (eller når et barn er pasient, foreldrene) skal instrueres til å omgående rapportere slike symptomer til en lege hvis de oppstår. Undersøkelser inkludert klinisk undersøkelse og leverfunksjonsprøver, bør gjennomføres umiddelbart.

Påvisning av leverskade

Leverfunksjonsprøver bør gjennomføres før behandling innledes (se pkt. 4.3) og deretter regelmessig de første 6 månedene av behandlingen, spesielt hos pasienter med høy risiko. Som med andre antiepileptika, kan små, forbigående økninger i enkelte leverenzymverdier observeres, spesielt i begynnelsen av behandlingen. Mer omfattende biologiske undersøkelser anbefales hos disse pasientene. Blant vanlige undersøkelser er tester som gjenspeiler proteinsyntese, spesielt protrombinrate, mest relevante. Bekreftelse av unormal lav protrombinrate, spesielt i forbindelse med andre biologiske avvik (signifikant reduksjon i fibrinogen og koagulasjonsfaktorer, økt bilirubinnivå og forhøyede transaminaser), krever at behandlingen avsluttes. Som en forholdsregel bør eventuell samtidig bruk av salisylater også seponeres grunnet felles metabolismevei. Dosejusteringer bør gjøres når det er hensiktsmessig, og testene skal gjentas ved behov.

Pankreatitt

Natriumvalproat bør brukes med forsiktighet hos pasienter med pankreassykdom. På grunn av dette, bør man hos pasienter som opplever akutte magesmerter foreta en grundig medisinsk evaluering. Er pankreatitt diagnostisert, bør natriumvalproatseponeres.

Svært sjeldne tilfeller av alvorlig pankreatitt, som kan være livstruende, har blitt rapportert. Barn har særlig risiko. Denne risikoen minker med økende alder. Vanskelig håndterbare anfall, alvorlige nevrologiske forstyrrelser eller samtidig behandling med andre antiepileptika kan øke risikoen for pankreatitt. Leversvikt samtidig med pankreatitt øker risikoen for dødelig utgang.

Selv-mordstanker og selv-mordsrelatert adferd

Selv-mordstanker og selv-mordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter som har blitt behandlet med antiepileptika for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selv-mordstanker og selv-mordsrelatert 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 selv-mordstanker eller selv-mordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selv-mordstanker eller selv-mordsrelatert adferd oppstår.

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 syndromer 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).

Forverrede kramper

Som med andre antiepileptika, kan enkelte pasienter, i stedet for en forbedring, oppleve en reversibel økt krampefrekvens og alvorlighetsgrad (inkludert status epilepticus) eller at nye typer kramper oppstår med valproat. Ved forverrede kramper bør pasientene rådes til å konsultere legen omgående (se pkt. 4.8).

Andre forholdsregler

Blodprøver (blodcelletall, inkludert blodplatetall, blødningstid og koagulasjonstid) anbefales før oppstart av behandling eller før operasjon, og ved spontane blåmerker eller blødninger (se pkt. 4.8).

Natriumvalproat bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Binding til serumalbumin reduseres og distribusjonsvolumet øker. Det kan være nødvendig å redusere doseringen. Dosering bør justeres i henhold til klinisk respons, da monitorering av plasmakonsentrasjoner kan være misvisende.

Nedsatt nyrefunksjon

Valproat Life Medical elimineres hovedsakelig gjennom nyrene, delvis i form av ketonlegemer, som kan påvirke tester for urinketonbestemmelse og gi falske positive resultater for diabetespasienter.

Ureasyklusforstyrrelse (enzymdefekt)

Ved mistanke om enzymdefekt i ureasyklus, bør nivå av ammoniakk i blodet kontrolleres før oppstart av behandling med natriumvalproat på grunn av risikoen for hyperammonemi.

Vektøkning

Pasienter bør advares om risikoen for vektøkning ved oppstart av behandling, fordi vektøkning er en risikofaktor for polycystisk ovariesyndrom (se pkt. 4.8). Hensiktsmessige tiltak bør settes i gang for å minimere denne risikoen. Potensielle endringer i menstruasjonssyklusen bør også overvåkes. Hvis vektøkning fortsetter til tross for en hensiktsmessig diett, bør behovet for behandling revurderes i hvert enkelt tilfelle.

Immunforstyrrelser

Bruk av natriumvalproat fører sjeldent til immunforstyrrelser, men den potensielle fordelene av natriumvalproat bør likevel vurderes mot potensiell risiko hos pasienter med systemisk lupus erythematosus.

Seponering av natriumvalproat eller bytte til et annet antiepileptikum skal utføres gradvis og med forsiktighet. For raske endringer kan føre til en plutselig økning i anfall.

Det er vist at natriumvalproat stimulerer replikasjon av humant immunsviktvirus i enkelte *in vitro*-studier.

Denne effekten er imidlertid beskjedent og avhenger av de studiemodellene som ble brukt og/eller individuell cellerespons på natriumvalproat *in vitro*. Den kliniske relevansen er ikke kjent. Dette bør likevel vurderes når man tolker resultatene av virologiske analyser av HIV-positive pasienter som får behandling med natriumvalproat

Karnitin palmitoyltransferase II-defekt (CPT II)

Pasienter med en underliggende karnitin palmitoyltransferase II-defekt (CPT II) bør advares om den forhøyede risikoen for rabdomyolyse ved bruk av natriumvalproat.

Pediatriiske pasienter

Hos spedbarn vil natriumvalproat kun i unntakstilfeller være førstelinjehandling. Det må brukes med stor forsiktighet og etter nøye vurdering av fordeler og risiko, og, om mulig, som monoterapi.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av natriumvalproat på andre legemidler

Neuroleptika, MAO-hemmere, antidepressiva og benzodiazepiner

Natriumvalproat kan forsterke effekten av andre psykotrope legemidler som nevroleptika, MAO-hemmere, antidepressiva og benzodiazepiner. Klinisk overvåkning anbefales og dosejustering der det er hensiktsmessig.

Litium

Natriumvalproat har ingen effekt på litiumnivåer i serum.

Fenobarbital

Natriumvalproat øker plasmakonsentrasjonen av fenobarbital (på grunn av hemming av levermetabolisme) og sederende effekt kan forekomme, særlig hos barn. Derfor anbefales klinisk overvåkning de første 15 dagene av kombinasjonsbehandling. Fenobarbitaldosen må umiddelbart reduseres dersom sedasjon oppstår, og fenobarbitalnivået i plasma kontrolleres ved behov.

Primidon

Natriumvalproat øker plasmanivået av primidon og forsterker bivirkningene (som for eksempel sedasjon). Disse tegnene opphører ved langvarig behandling. Klinisk overvåkning anbefales spesielt i begynnelsen av kombinasjonsbehandling, og dosejustering der det er hensiktsmessig.

Fenytoin

Natriumvalproat reduserer total plasmakonsentrasjon av fenytoin. På den annen side øker natriumvalproat fri form av fenytoin med mulige symptomer på overdosering (valproinsyre fortrenger fenytoin fra plasmaproteinbindingssteder og reduserer dets levermetabolisme). Klinisk overvåkning anbefales derfor, og fri form bør måles når fenytoinnivået i plasma bestemmes.

Etosuksimid

Natriumvalproat øker plasmanivået av etosuksimid med opptil 50 %. Overvåkning av etosuksimidnivået i plasma anbefales ved kombinasjonsbehandling.

Karbamazepin Klinisk toksisitet er rapportert når natriumvalproat administreres samtidig med karbamazepin, da natriumvalproat kan forsterke de toksiske effektene av karbamazepin. Klinisk overvåkning anbefales spesielt i begynnelsen av kombinasjonsbehandling, og dosejustering der det er hensiktsmessig.

Lamotrigin

Valproat reduserer metabolismen av lamotrigin og øker gjennomsnittlig halveringstid for lamotrigin til nesten det dobbelte. Denne interaksjonen kan føre til økt lamotrigintoksitet, spesielt i form av alvorlige hudutslett. Klinisk overvåkning anbefales, og dosering med lamotrigin bør reduseres eller seponeres der det er hensiktsmessig

Zidovudin

Valproat kan øke konsentrasjonen av zidovudin i plasma, og dermed øke zidovudins toksisitet. Det kan være nødvendig å redusere zidovudindosen.

Felbamat

Valproinsyre kan øke serumnivået av felbamat med ca. 30-50 %.

Olanzapin

Valproinsyre kan redusere nivået av olanzapin i plasma.

Rufinamid

Valproinsyre kan øke nivået av rufinamid i plasma. Økningen er avhengig av konsentrasjonen av valproinsyre. Spesiell forsiktighet er påkrevd i forhold til barn da effekten er mer uttalt i den pediatriske populasjonen.

Propofol

Behov for en lavere dose av propofol er sett hos pasienter som bruker valproat. Når propofol og valproat brukes samtidig, bør det vurderes å benytte en redusert dose med propofol.

Nimodipin

Hos pasienter som behandles samtidig med natriumvalproat og nimodipin kan eksponeringen av nimodipin øke med 50 %. Ved hypotensjon bør derfor nimodipindosen reduseres.

Effekter av andre legemidler på natriumvalproat

Antiepileptika med enzyminduserende effekter (*inkludert fenytoin, fenobarbital, karbamazepin*) reduserer serumkonsentrasjonen av valproinsyre. Ved kombinasjonsbehandling bør doseringene justeres ut fra klinisk respons og måling av serumkonsentrasjon.

På den annen side reduserer kombinasjon av *felbamat* og natriumvalproat clearance av valproinsyre med 22–50 %, og øker dermed plasmakonsentrasjonen av valproinsyre. Doseringen av natriumvalproat bør overvåkes.

Konsentrasjonen av valproinsyremetabolitter kan øke ved samtidig bruk av fenytoin eller fenobarbital. Pasienter som behandles med disse to legemidlene skal derfor overvåkes nøye for tegn og symptomer på hyperammonemi.

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

Ved samtidig bruk av natriumvalproat og *legemidler med høy proteinbindingsgrad (acetylsalisylsyre)*, kan serumnivået av fri valproinsyre øke.

Protrombinnivået bør overvåkes nøye ved samtidig bruk av *vitamin K-avhengige antikoagulantia*.

Cimetidin eller erytromycin

Serumkonsentrasjonen av valproinsyre kan øke (som følge av redusert levermetabolisme) ved samtidig bruk av cimetidin eller erytromycin.

Karbapenemer (som panipenem, meropenem, imipenem)

Redusert serumnivå av valproinsyre er rapportert ved samtidig bruk av karbapenemer, med en nedgang på 60-100 % i valproinsyrenivået innen 2 dager. På grunn av den hurtige nedgangen og omfanget av den, er samtidig bruk av karbapenemer vanskelig å iverksette hos pasienter som behandles med valproinsyre, og dette bør derfor unngås (se pkt. 4.4).

Rifampicin

Rifampicin kan redusere blodnivået av valproinsyre og gi redusert terapeutisk effekt. Dosejustering av valproat kan derfor være nødvendig ved samtidig bruk av rifampicin.

Proteasehemmere

Proteasehemmere, som lopinavir og ritonavir, reduserer plasmakonsentrasjonen av valproat ved samtidig bruk.

Kolestyramin

Ved samtidig bruk kan kolestyramin redusere plasmakonsentrasjonen av valproat.

Cisplatin

Cisplatin kan redusere serumkonsentrasjonen av valproat. Grundig klinisk overvåkning er derfor nødvendig under cisplatinbasert kjemoterapi fordi legemidler mot kreft kan redusere serumkonsentrasjon og antiepileptisk aktivitet av valproat.

Andre interaksjoner

Topiramat

Samtidig bruk av valproat og topiramat har vært forbundet med encefalopati og/eller hyperammonemi. Pasienter som tar disse to legemidlene bør overvåkes nøye for tegn og symptomer på hyperammonemirelatert encefalopati.

Kvetiapin

Risikoen for nøytropeni/leukopeni kan øke ved samtidig bruk av natriumvalproat og kvetiapin.

Alkohol

Det er beskrevet at natriumvalproat forsterker effektene til CNS-dempende midler.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Valproat er kontraindisert til behandling av epilepsi under graviditet, med mindre ingen alternativ behandling av epilepsi 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).

Graviditet

Teratogenisitet og utviklingseffekter

Valproat passerer placentabarrieren.

Eksponeringsrisiko relatert til antiepileptika

Misdannelser er globalt vist å være to til tre ganger mer vanlig hos barn født av mødre som fikk behandling med antiepileptika, sammenlignet med nivåene som er rapportert hos den generelle populasjonen (3 %). De vanligst rapporterte misdannelsene er oral spalte, kardiovaskulære misdannelser og nevrallrørsskader.

Eksposering for antiepileptika in utero kan være forbundet med forsinket utvikling, som er rapportert hos barn født av mødre med epilepsi. I tillegg til bruk av antiepileptika under graviditet, er andre faktorer som bidrar til forsinket utvikling blant annet genetiske faktorer, foreldrenes intelligenskvotient (IQ), epilepsi hos moren, miljøforhold og sosial bakgrunn.

Ubehandlet epilepsi og brå seponering av antiepileptika kan forårsake alvorlige anfall, noe som også utgjør en risiko for moren og fosteret

Eksponeringsrisiko relatert til valproat under graviditet

Både valproat monoterapi og valproat i kombinasjonsbehandling er forbundet med unormale utfall av graviditeter. Tilgjengelige data indikerer at kombinasjonsbehandling med antiepileptika, inkludert valproat, er forbundet med større risiko for medfødte misdannelser enn valproat monoterapi.

Medfødte misdannelser

Data fra en meta-analyse (inkludert observasjons- og kohortstudier) har vist at 10,73 % av barn født av kvinner med epilepsi eksponert for valproat monoterapi under graviditet, har medfødte misdannelser (95 % KI: 8,16–13,29). Dette er en større risiko for store misdannelser enn hos den generelle populasjonen, hvor risikoen er ca. 2–3 %. Risikoen er doseavhengig, men et trygt dosenivå kan ikke fastslås.

Tilgjengelige data viser en økt forekomst av små og store misdannelser. De vanligste typene av misdannelser er nevrallrørsskader, ansiktsdysmorfier, leppe- og ganespalte, kranienose, hjerte-, nyre- og urogenitale skader, skader i ekstremiteter (inkludert bilateral radial aplasi) og sammensatte avvik som omfatter flere organsystemer.

Utviklingsforstyrrelser

Data har vist at eksponering for valproat in utero kan ha negative effekter på mental og fysisk utvikling hos det eksponerte barnet. Risikoen synes å være doseavhengig, men tilgjengelige data gjør det ikke mulig å fastslå et trygt dosenivå. Eksakt svangerskapsperiode hvor det foreligger risiko for disse effektene er usikker, og muligheten for en risiko gjennom hele graviditeten kan ikke utelukkes.

Studier med barn under skolepliktig alder eksponert in utero for valproat, viser at inntil 30–40 % opplever forsinkelser i tidlig utvikling som å prate og/eller gå senere, 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 viser at barn eksponert for valproat in utero har økt risiko for autismespekterforstyrrelser (ca. tre ganger) og barneautisme (ca. fem ganger) sammenlignet med den generelle studiepopulasjonen.

Begrensede data indikerer at barn eksponert for valproat in utero kan være mer utsatt for å utvikle symptomer på hyperkinetisk forstyrrelse (ADHD).

Dersom 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.

Gravide kvinner

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 en 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 nevrالرrørsskade eller andre misdannelser. Følattilskudd før graviditet kan redusere risikoen for nevrالرrørsskader 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 hemorragisk syndrom er rapportert i svært sjeldne tilfeller hos nyfødte av mødre som har tatt valproat under graviditet. Dette hemorragiske 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 induisert av fenobarbital og enzymindusere. Trombocytall, 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 skilles 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 Valproat Life Medical 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). Kasuistikker indikerer at nedsatt fertilitet er reversibelt etter seponering av behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Valproat Life Medical kan redusere evnen til å kjøre bil, bruke maskiner og utføre oppgaver som krever presisjon (risiko for døshet, spesielt ved kombinasjonsbehandling eller med benzodiazepiner, se pkt. 4.3). Ved oppstart av behandling skal pasienten avstå fra å kjøre bil eller bruke maskiner forbundet med risiko, inntil effekten av legemidlet er kjent.

4.8 Bivirkninger

De vanligste bivirkningene forbundet med natriumvalproat er gastrointestinale symptomer hos voksne i begynnelsen av behandling. Disse er vanligvis milde eller moderate, forbigående og krever sjelden seponering av behandlingen. De kan unngås ved å ta legemidlet samtidig med mat.

Bivirkningene er klassifisert som følger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $\leq 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $\leq 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $\leq 1/1000$)

Svært sjeldne ($\leq 1/10\ 000$).

	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)				Myelodysplastisk syndrom	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer		Anemi, trombocytopeni (se pkt. 4.4)	Pancytopeni, leukopeni	Benmargs-suppresjon, inkludert erytrocyttaplasti, agranulocytose, makrocytisk anemi,	Eosinofili, redusert fibrinogeni vå

				makrocytose	
Endokrine sykdommer			Syndrom med uhensiktsmessig ADH-sekresjon (SIADH), hyperandrogenisme (hirsutisme, virilisme, akne, mannlig mønster av skallethet og overproduksjon av androgener)	Hypotyreose	
Stoffskifte -og ernærings-betingede sykdommer		Hyponatremi, hyperinsulinemi, redusert HDL-kolesterol, vektøkning ⁷		Hyperammonemi ¹ , fedme	
Psykiatriske lidelser		Forvirrings-tilstand, hallusinasjoner, aggresjon ² , uro ² , konsentrasjonsvansker ² , anoreksi		Unormal oppførsel ² , psykomotorisk hyperaktivitet ² , lærevansker ² , søvnvansker	Psykose, angst, depresjon
Nevrologiske sykdommer	Tremor	Ekstrapyramidale lidelser, stupor ² , døsighet, kramper ³ , hukommelses-svikt, hodepine, nystagmus, svimmelhet ⁴	Koma ³ , encefalopati ² , letargi ³ , forbigående parkinsonisme, ataksi, parestesi, forverrede kramper (se pkt. 4.4)	Forbigående demens med forbigående hjerneatrofi, diplopi, dysartri, koordinasjonsvansker	
Sykdommer i øre og labyrint		Døvhhet			
Karsykdommer		Blødninger (se pkt. 4.4 og 4.6)	Vaskulitt		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum			Pleural effusjon		
Gastro-intestinale sykdommer	Kvalme ⁵	Oppkast, gingival sykdom (hovedsakelig gingival hyperplasi), stomatitt, smerter i øvre abdomen ⁵ , diaré ⁵	Pankreatitt (i noen tilfeller dødelig, se pkt. 4.4)		
Sykdommer i lever og galleveier		Leverskade (se pkt. 4.4)			

Hud -og underhuds-sykdommer		Alopeçi (forbigående og /eller dose-relatert), sykdom i negler og negleseng, allergiske hudreaksjoner i form av eksantem	Angioødem, utslett, hårforandringer (som unormal struktur, misfarging, unormal hårvekst)	Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, legemiddelindusert utslett med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett			Redusert beinmineral-tetthet ⁶ , osteopeni ⁶ , osteoporose ⁶ og frakturer ⁶	Systemisk lupus erytematosus (se pkt. 4.4), rabdomyolyse (se pkt 4.4)	
Sykdommer i nyre og urinveier			Nedsatt nyrefunksjon	Enurese tubulointerstitiell nefritt, reversibelt Fanconis syndrom	
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Dysmenoré	Amenoré	Infertilitet hos menn, polycystiske ovarier	
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	Medfødte misdannelser og utviklingsforstyrrelser (se pkt. 4.4 og 4.6).				
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonssstedet		Overfølsomhet	Hypotermi, ikke-alvorlig perifert ødem		
Undersøkelser				Reduserte koagulasjonsfaktorer, unormale koagulasjons-tester (som forlenget protrombintid, forlenget aktivert partiell tromboplastin-tid, forlenget trombintid, økt INR), biotin-/biotinidase-mangel	

¹ Isolerte tilfeller av moderat hyperammonemi uten endringer i leverfunksjonsprøver kan forekomme og burde ikke føre til seponering av behandlingen. Tilfeller av hyperammonemi forbundet med nevrologiske symptomer har også blitt rapportert. Ytterligere undersøkelser bør vurderes i disse tilfellene.

² Disse bivirkningene er hovedsakelig observert hos barn.

³ Noen få tilfeller av stupor og letargi har blitt rapportert, og de har noen ganger ført til forbigående koma/encefalopati. Dette var isolerte tilfeller eller forbundet med en økning i anfall under behandling, og avtok ved seponering av behandlingen eller dosereduksjon. Disse tilfellene oppsto hovedsakelig ved kombinasjonsbehandling (spesielt med fenobarbital eller topiramat) eller etter en plutselig økning av natriumvalproatdosen.

⁴ Svimmelhet noen få minutter etter administrering av en intravenøs injeksjon som forsvinner spontant i løpet av noen få minutter.

⁵ Kvalme, smerter i øvre abdomen og diaré forekommer hos noen pasienter, ofte i begynnelsen av behandlingen. Disse symptomene forsvinner vanligvis innen få dager og krever ikke at behandlingen seponeres. Kvalme er også observert noen minutter etter administrering av en intravenøs injeksjon, og det forsvinner spontant i løpet av noen få minutter.

⁶ Redusert beinmineralitet, osteopeni, osteoporose og frakturer er rapportert ved langtidsbehandling med natriumvalproat. Mekanismen bak natriumvalproats effekt på beinmetabolisme er ikke kjent.

⁷ Fordi vektøkning er en risikofaktor for polycystisk ovariesykdom, bør dette overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Bivirkninger rapportert etter markedsføring

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Isolerte tilfeller av nedsatt blodplateaggregasjon og forlenget blødningstid er rapportert, vanligvis uten kliniske tegn. Disse har særlig vært forbundet med høye doser (natriumvalproat har en hemmende effekt på den andre fasen av blodplateaggregasjon, se også pkt. 4.6).

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 Statens legemiddelverk:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Når mulig forgiftning utredes, bør muligheten for sammensatt intoksikasjon som følge av inntak av flere substanser alltid overveies, f.eks. ved selvmordsforsøk.

Tegn og symptomer

Ved overdosering er de vanligst beskrevne effektene CNS-symptomer som strekker seg fra døsighet til dyp bevisstløshet. Følgende symptomer er mulige: kvalme, oppkast, svimmelhet (ved 5-6 ganger anbefalt dose) og hemming av sentralnervesystemet, dyp bevisstløshet og nedsatt respiratorisk funksjon (ved 10-20 ganger anbefalt dose), hypotensjon og sirkulasjonssvikt eller sjokk. Metabolsk acidose har blitt rapportert i forbindelse med massiv overdosering. Selv om massiv overdosering kan ha resultert i dødsfall, er dette ikke vanlig.

Natriumforekomsten i natriumvalproat kan føre til hypernatremi ved overdosering.

Behandling

Pasientens kliniske og mentale status, respiratoriske tilstand, hjertefunksjon (EKG) og laboratorieparametere, inkludert elektrolytter, syre-basestatus, hematologi, nyreparametere og leverenzymmer, skal overvåkes. Grundig overvåkning er påkrevd for å vurdere pasientens tilstand og respondere raskt ved behov.

Etter peroralt inntak kan absorpsjon hindres ved tilførsel av medisinsk kull, og dette bør derfor alltid overveies etter peroralt inntak. Det må utvises forsiktighet for å hindre aspirasjon i forbindelse med de absorpsjonshindrende tiltakene, eventuelt med anesthesiologisk assistanse.

Ved forgiftning skal pasientene gis standard støttende og symptomatisk behandling. Tilstrekkelig diurese bør sikres. I alvorlige tilfeller kan hemodialyse eller hemoperfusjon øke eliminasjonen. Nalokson er blitt brukt med godt resultat i noen tilfeller.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Det er vist at natriumvalproat har en antiepileptisk effekt i dyremodeller. Det er også vist å ha effekt ved behandling av epilepsi hos mennesker. Virkningsmekanismen til natriumvalproat er ikke kjent. Det er presentert flere hypoteser for virkningsmekanismen. Det antas at effekten i det minste delvis skyldes en økning i nivået av den hemmende nevrotransmitteren gamma-amino-smørsyre (GABA) i hjernen. Natriumvalproat er vist å påvirke elektroencefalogrammet (EEG) hos epilepsipasienter. For eksempel er det vist at natriumvalproat reduserer "spike-wave"-aktivitet hos pasienter med generaliserte absensanfall. Natriumvalproat er ikke vist å ha noen signifikant hypnotisk effekt, eller noen signifikant effekt på respirasjon, blodtrykk, nyrefunksjon eller kroppstemperatur.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter peroral eller intravenøs administrering er gjennomsnittlig biotilgjengelighet av natriumvalproat 90 til 100 %, og det er ingen signifikante forskjeller mellom friske forsøkspersoner og pasienter som får behandling med antiepileptika. Sammenhengen mellom administrert dose og effekt eller mellom plasmakonsentrasjon og effekt er ikke undersøkt grundig.

Per definisjon er biotilgjengeligheten 100 % ved intravenøs administrering.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet til natriumvalproat er 0,1-0,4 l/kg. Distribusjonsvolumet er primært begrenset til intravaskulært rom, med rask transport til ekstracellulær væske. Omtrent 90 % av natriumvalproat er bundet til serumproteiner, hovedsakelig albumin. Proteinbindingen er doseavhengig og mettbart. Sterk proteinbinding kan øke risikoen for klinisk signifikante interaksjoner med andre antiepileptika, spesielt fenytoin (se pkt. 4.5).

Under graviditet øker lever- og nyreclearance som følge av økningen i distribusjonsvolumet i tredje trimester, hvilket kan gi et fall i plasmakonsentrasjon tross uendret dosering. Videre har en endring i plasmaproteinbinding blitt observert under graviditet, med en økning i fritt (terapeutisk aktivt) valproat.

Plasmaproteinbindingen er lavere hos eldre og hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon.

Konsentrasjonen av valproinsyre i cerebrospinalvæske ligger nær den frie konsentrasjonen som observeres i plasma. Valproat Life Medical passerer placentabarrieren. Hvis Valproat Life Medical gis til ammende mødre, skilles det ut i morsmelk i svært små mengder (1 til 10 % av total serumkonsentrasjon).

Små mengder natriumvalproat utskilles i spytt. Natriumvalproatkonsentrasjonen i spytt er ikke avhengig av plasmakonsentrasjonen

Halveringstiden er ca. 8-20 timer, og den er vanligvis kortere hos barn.

Halveringstiden er lenger dersom nyrefunksjonen er nedsatt.

Etter peroral administrering oppnås steady state-konsentrasjoner i plasma raskt (innen 3 til 4 dager).

Etter intravenøs administrering kan steady state-konsentrasjoner i plasma oppnås innen få minutter og deretter opprettholdes ved intravenøs infusjon.

Biotransformasjon

Natriumvalproat metaboliseres primært i leveren. Det øker ikke sin egen metabolisme eller nedbrytningen av andre substanser, som for eksempel østrogen-progestogen kombinasjonspreparater. Dette skyldes manglende enzyminduserende effekt på cytokrom P450. Andre legemidler kan akselerere metabolismen av natriumvalproat ved å øke enzymaktivitet i levermikrosomer.

Eliminasjon

Natriumvalproat utskilles hovedsakelig i urinen etter metabolisme ved glukuronidkonjugering og betaoksidasjon.

Kun små mengder natriumvalproat utskilles uendret i urinen.

Natriumvalproatmolekylet er dialyserbart, men kun den frie formen (ca. 10 %) utskilles.

Pediatrisk populasjon

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.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Natriumvalproater vist å være teratogent, og forårsake medfødte misdannelser, som for eksempel nyre- og skjelettskader, hos både mus, rotter og kaniner. Studier av kronisk toksisitet hos rotter og hunder viste reduksjon av spermatogenese og testikulær atrofi. Det kan ikke utelukkes at natriumvalproat påvirker testikkelutvikling, spermproduksjon og fruktbarhet hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Vann til injeksjonsvæsker
Kaliumdihydrogenfosfat, til pH-justering
Dinatriumfosfatdodekahydrat, til pH-justering
Nitrogen

6.2 Uforlikeligheter

Valproat Life Medical bør ikke administreres sammen med andre legemidler gjennom samme intravenøse drypp og må ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

48 måneder

Holdbarhet etter fortynning i henhold til instruksjonene: Kjemisk og fysisk stabilitet ved bruk er påvist i 24 timer ved 2-8 ° C. Fra et mikrobiologisk synspunkt, med mindre fremgangsmåten for åpning/rekonstituering/fortynning utelukker risiko for mikrobiell kontaminering, skal preparatet brukes

umiddelbart. Hvis det ikke brukes umiddelbart, er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

6.5 Emballasje (type og innhold)

Valproat Life Medical er pakket i 5 og 10 ml ampuller av transparent type I-glass.

3 ml oppløsning er pakket i 5 ml glassampulle.

4 ml oppløsning er pakket i 5 ml glassampulle.

10 ml oppløsning er pakket i 10 ml glassampulle.

Pakningsstørrelser: 1, 4 og 5 ampuller pakket i esker.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Valproat Life Medical er en ferdigblandet injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning. Det skal gis som en langsom intravenøs injeksjon eller gis som en intravenøs infusjon etter fortynning med natriumklorid 9 mg/ml (0,9%) oppløsning, dekstrose 50 mg/ml (5%) oppløsning eller Ringer-laktatoppløsning.

Holdbarhet/oppbevaringsbetingelser for fortynnet legemiddel, se pkt. 6.3.

Fortynning skal skje under aseptiske forhold.

Valproat Life Medical er tiltenkt enkeltdosering. Ikke anvendt oppløsning skal destrueres.

Før bruk må den fortynnete oppløsningen inspiseres visuelt. Kun klare oppløsninger uten partikler kan brukes.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Life Medical ApS
Måløv Byvej 229
2760 Måløv
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

16-11494

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

02.11.2018 / 21.10.2022

10. OPPDATERINGSDATO

01.11.2022