

21. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Orfiril Long, depotgranulat**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

**0. D.sp.nr.**

3790

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Orfiril Long

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Natriumvalproat 500 mg og 1000 mg.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Orfiril Long 500 mg indeholder 3 mmol (69,0 mg) natrium pr. dosis (i en pose).

Orfiril Long 1000 mg indeholder 6 mmol (137,9 mg) natrium pr. dosis (i en pose).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Depotgranulat i enkeltdosisbeholder a 500 mg eller 1000 mg.

Hvide eller offwhite, runde, filmovertrukne minitabletter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Epilepsi. Generaliseret epilepsi i form af tonisk-kloniske anfald (grand mal), myoklonier og absencer (petit mal). Partielle anfald og sekundært generaliserede anfald.

Behandling af maniske episoder ved bipolar lidelse, når lithium er kontraindiceret eller ikke tolereres. Fortsættelse af behandling efter en manisk episode kan overvejes hos patienter, som har responderet på Orfiril Long ved akut mani.

**4.2 Dosering og administration**

Piger og fertile kvinder

Behandling med valproat skal initieres og overvåges af en specialist, der har erfaring med behandling af epilepsi eller bipolar lidelse. Valproat bør ikke anvendes til piger og fertile kvinder, medmindre andre behandlinger er ineffektive eller ikke tolereres.

Valproat skal ordineres og dispenseres ifølge Valproat præventionsprogrammet (pkt. 4.3 og 4.4).

Valproat bør fortrinsvis ordineres som monoterapi og ved den laveste effektive dosis, om muligt som en depotformulering. Den daglige dosis bør opdeles i mindst to enkeltdoser (se pkt. 4.6).

Mænd

Det anbefales, at behandling med Orfiril long påbegyndes og overvåges af en specialist med erfaring i behandling af epilepsi eller bipolar lidelse (se pkt. 4.4 og 4.6).

Det anbefales at titrere gradvist op til den mest virksomme dosis. Effekten af behandlingen bør vurderes klinisk og kan støttes af bestemmelse af plasmakoncentrationen af valproat.

Epilepsi:

Den laveste dosis, der giver optimal anfaldskontrol, bør anvendes. Terapeutisk virkning opnås normalt ved plasmakoncentrationer på 340-700 mikromol/l

Den anbefalede initialdosis til voksne og børn er 5-10 mg/kg legemsvægt fordelt på 1-2 doser. Derefter øges dosis med 5 mg/kg ad gangen efter behov med 4-7 dages interval. Ved brug af andre antiepileptika bør patienten monitoreres for symptomer på forgiftning og plasmakoncentrationen af disse lægemidler (se pkt. 4.5).

For at opnå en lav startdosis til mindre børn anbefales Orfiril oral opløsning (natriumvalproat med en koncentration på 60 mg/ml).

Den anbefalede gennemsnitlige døgndosis under langtidsbehandling er:

Børn (under 13 år) 30 mg natriumvalproat pr. kg legemsvægt

Unge (14- 17 år) 25 mg natriumvalproat pr. kg legemsvægt

Voksne 20 mg natriumvalproat pr. kg legemsvægt

Behovet for højere vedligeholdelsesdoser til børn og unge skyldes højere clearance af valproat hos disse patientgrupper. Det bemærkes, at hos børn under 2 måneder kan valproats eliminationshalveringstid være op til 67 timer, og der bør tages højde for dette, når doseringen øges med henblik på vedligeholdelsesbehandling.

Den maksimale dosis anbefalet til voksne er 2400 mg/døgn. Der vil sjældent være behov for større doser end de ovenfor nævnte.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Hos patienter med nedsat nyrefunktion kan det være nødvendigt at reducere dosis eller at øge dosis hos patienter, der er i hæmodialyse. Valproat er dialyserbart (se pkt. 4.9). Dosering bør justeres i henhold til klinisk monitorering af patienten (se pkt. 4.4).

Anvendelse til patienter med nedsat leverfunktion er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Maniske episoder ved bipolar lidelse:

*Voksne:*

Den daglige dosis skal fastsættes og kontrolleres individuelt af den behandlende læge. Den anbefalede initiale døgndosis er 750 mg daglig. Derudover har en initialdosis på 20 mg natriumvalproat/kg legemsvægt også vist en acceptabel sikkerhedsprofil i kliniske studier. Depotformuleringer kan gives en eller to gange daglig. Dosis skal øges så hurtigt som muligt til den laveste terapeutiske dosis, som giver den ønskede kliniske effekt.

Den daglige dosis skal tilpasses det kliniske respons for at fastlægge den laveste, effektive dosis til den enkelte patient.

Den gennemsnitlige døgndosis er sædvanligvis mellem 1.000 og 2.000 mg natriumvalproat. Patienter, der får døgndoser over 45 mg/kg legemsvægt, bør monitoreres nøje.

Fortsættelse af behandling for maniske episoder ved bipolar lidelse skal tilpasses individuelt med anvendelse af den laveste, effektive dosis.

*Pædiatrisk population:*

Sikkerhed og virkning af Orfiril long til behandling af maniske episoder ved bipolar lidelse er ikke blevet evalueret hos patienter under 18 år.

Administration

Enkeltdosisbeholderen med Orfiril 500 mg eller 1000 mg rives op, og depotgranulatet hældes ud.

Døgndosis skal fordeles på 1-2 enkeltdoser. Depotgranulatet skal synkes helt med væske (for eksempel et glas vand) eller kan udrøres i mad eller drikke. Dette anbefales især til patienter med synkebesvær (f.eks. spædbørn).

Medicinen må under ingen omstændigheder tygges, da det kan skade den modificerede frigivelse af lægemiddelstoffet (se pkt. 4.4).

Rester af depotgranulatet kan af og til genfindes i afføringen. Det påvirker dog ikke effekten af Orfiril Long.

**4.3 Kontraindikationer**

Orfiril Long er kontraindiceret i følgende situationer:

* Overfølsomhed over for natriumvalproat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Nedsat lever- og/eller pankreasfunktion.
* Tidligere alvorlige, personlige eller familiære leverskader, især lægemiddelrelaterede.
* Hepatisk porfyri.
* Hæmoragisk diatese.
* Trom­bocytopeni.
* Urinstofcyklusdefekter (se pkt. 4.4).
* Patienter med ukorrigeret systemisk primær carnitinmangel (se pkt. 4.4 Patienter med risiko for hypokarnitinæmi).

Behandling af epilepsi

* ved graviditet med mindre der ikke findes en anden passende behandling (se pkt. 4.4 og 4.6).
* hos fertile kvinder med mindre betingelserne i præventionsprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.4 og 4.6).

Behandling af bipolar lidelse

* ved graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).
* hos fertile kvinder med mindre betingelserne i præventionsprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.4 og 4.6).

Valproat er kontraindiceret hos patienter med mitokondrielle sygdomme forårsaget af mutationer i det kernegen, der koder for det mitokondrielle enzym polymerase γ (POLG), f.eks. Alpers-Huttenlocher syndrom, og hos børn under 2 år, som formodes at have en POLG-relateret sygdom (se pkt. 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Medicinen må under ingen omstændigheder tygges, da det kan skade den modificerede frigivelse af lægemiddelstoffet.

Hæmatologisk

Det anbefales at monitorere de hæmatologiske parametre, herunder trombocytter, blødningstid og koagulationsprøver, før iværksættelse af behandling og før kirurgiske og dentale indgreb samt i tilfælde af spontane hæmatomer eller blødninger (se pkt. 4.8).

Knoglemarvsskader

Patienter med tidligere knoglemarvsskader skal følges nøje.

Svær leverskade

Der er rapporteret om sjældne tilfælde af svære leverskader efter indtagelse af natriumvalproat, i nogle tilfælde med dødelig udgang.

Pædiatrisk population

Spædbørn og børn under 3 år med svær epilepsi og særligt epilepsi kombineret med cere­brale abnormiteter, mental retardering, genetisk, degenerative lidelser og/eller kendte stofskiftesygdomme, herunder mitokondrielle sygdomme som karnitinmangel, enzymmangel i urinstofcyklus, POLG-mutationer (se pkt. 4.3 og 4.4) og/eller nedsat leverfunktion i anamnesen, har den største risiko for hepatotoksicitet især i behandlingens første 6 måneder. Når børn er over 3 år, nedsættes risikoen i takt med, at børnene bliver ældre. Risikoen for hepatotoksicitet er større ved kombinationsbehandling med andre antiepileptika, især hos meget små børn.

Samtidig brug af salicylater anbefales ikke til børn under 3 år på grund af risikoen for hepatotoksicitet (se pkt. 4.5).

Orfiril Long bør normalt ikke anvendes som førstevalgsbehandling til små børn. Hvis det overvejes at ordinere Orfiril Long til børn under 3 år, bør det være som monoterapi. De mulige fordele skal imidlertid vejes op mod risikoen for leverskader og pankreatitis hos disse patienter, før behandlingen iværksættes.

Kliniske symptomer

De kliniske symptomer på leverskader er afgørende for en tidlig diagnose. Der skal især tages højde for følgende lidelser, som kan være forløbere for gulsot:

* Ikke-specifikke symptomer som asteni, anoreksi, apati og døsighed, nogle gange ledsaget af gentagen opkastning og abdominalsmerter.
* Tilbagevenden eller forværring af kramper.
* Forlænget blødningstid.

Det tilrådes desuden at informere patienten eller forældrene om disse symptomer og anmode dem om at kontakte den behandlende læge øjeblikkeligt, hvis disse symptomer forekommer.

Monitorering af leverfunktionen i forbindelse med hepatotoksicitet

Leverfunktionen skal monitoreres før behandlingsstart og derefter med jævne mellemrum i det første halve år af behandlingen. Ved ændringer i lægemidler, der bruges samtidig (dosisforøgelse eller tilføjelser), og som vides at påvirke leveren, bør levermonitorering genoptages efter behov (se også pkt. 4.5 om risiko for leverskade med salicylater, andre antikonvulsiva, herunder cannabidiol). Især er det vigtigt at opdage abnormt høje tromboplastintider, da de er tegn på en forstyrret proteinsyntese. I tilfælde af svært abnorme leverfunktionsprøver (forhøjede amino­transferaser og/eller bilirubin og/eller fibrinogenkoagulationsfaktorer) skal behandlingen seponeres. Hvis der samtidig anvendes salicylater, skal disse for en sikkerheds skyld også seponeres, eftersom det er svært at skelne mellem hepatotoksicitet der er forårsaget af valproat, og Reyes syndrom.

Ligesom med andre antiepileptika kan der i starten af behandlingen forekomme en isoleret forbigående stigning i aminotransferaserne uden kliniske symptomer.

Hvis dette forekommer, anbefales det at foretage yderligere omfattende undersøgelser (herunder bestemmelse af PTT (partiel tromboplastintid)). Det kan overvejes at foretage en dosisjustering, og undersøgelserne bør gentages.

Pankreatitis

Der er i sjældne tilfælde rapporteret om svær pankreatitis, som kan være fatal. Dette er særligt en risiko for mindre børn. Risikoen falder i takt med, at alderen stiger. Risikofaktorerne kan være svære epilepsianfald og neurologiske abnormiteter ved kombination med andre antiepileptika. Leversvigt samtidig med pankreatitis øger risikoen for dødelig udgang.

Patienter, der oplever akutte abdominalsmerter, mens de behandles med valproat, skal derfor undersøges akut, og hvis der konstateres pankreatitis, skal Orfiril Long omgående seponeres.

Øjeblikkeligt ophør af behandling bør overvejes, hvis nogen af de følgende symptomer opstår

* Uforklarlig svækkelse af almentilstanden,
* kliniske tegn på skader på lever og/eller pankreas,
* koagulationsforstyrrelser,
* betydelig forringelse af koagulationsparametre,
* forøgelse på mere end 2 til 3 gange af ALAT eller ASAT selv uden kliniske tegn (induktion af leverenzymer og samtidig indtagelse af lægemidler skal overvejes),
* moderat (1-1,5 gang) forøgelse af ALAT eller ASAT ledsaget af en akut infektion med feber,
* forekomst af dosis-uafhængige bivirkninger.

Urinstofcyklusdefekter og risiko for hyperammoniæmi

Hvis der er mistanke om en enzymforstyrrelse i urinstofcyklussen, skal der foretages metaboliske undersøgelser før behandlingsstart på grund af risikoen for hyperammonæmi forårsaget af valproat (se pkt. 4.3 Patienter med risiko for hypokarnitinæmi og pkt. 4.4 Svær leverskade).

Patienter med risiko for hypokarnitinæmi

Administration af valproat kan udløse forekomst eller forværring af hypokarnitinæmi, der kan medføre hyperammoniæmi (der kan føre til hyperammoniæmisk encefalopati). Der er observeret andre symptomer, såsom levertoksicitet, hypoketotisk hypoglykæmi, myopati, herunder kardiomyopati, rhabdomyolyse, Fanconi-syndrom, fortrinsvis hos patienter med risikofaktorer for hypokarnitinæmi eller eksisterende hypokarnitinæmi. Patienter med øget risiko for symptomatisk hypokarnitinæmi, når de behandles med valproat, omfatter patienter med metaboliske sygdomme, herunder mitokondrielle sygdomme med relation til karnitin (se også pkt. 4.4 Patienter med kendt eller formodet mitokondriel sygdom og Urinstofcyklusdefekter og risiko for hyperammoniæmi), nedsat indtagelse af karnitin via maden, patienter under 10 år, samtidig brug af pivalat-konjugerede lægemidler eller af andre antiepileptika.

Patienter skal opfordres til straks at rapportere ethvert tegn på hyperammonæmi, såsom ataksi, nedsat bevidsthed, opkastning. Karnitintilskud bør overvejes, når der observeres symptomer på hypokarnitinæmi.

Patienter med systemisk primær karnitinmangel og som er korrigerede for hypokarnitinæmi må kun behandles med valproat, hvis fordelene ved valproatbehandling opvejer risiciene hos disse patienter, og der ikke findes noget terapeutisk alternativ. Der bør iværksættes monitorering af karnitin hos disse patienter.

Patienter med carnitin palmitoyltransferase (CPT) type II mangel har en større risiko for rhabdomyolyse under behandling med valproat og bør advares herom. Karnitintilskud bør overvejes hos disse patienter. Se også pkt. 4.5, 4.8 og 4.9.

Hvis valproat skal seponeres på grund af toksicitetssymptomer, så som forøget apati, døsighed, opkastning, hypotension og øget anfaldshyppighed, skal det foregå ved gradvis nedtrapning samtidig med, at der administreres en tilstrækkelig dosis af et andet antiepileptikum.

Anfaldsforværring

Ligesom med andre antiepileptika kan nogle patienter opleve forværring af anfald, når de får valproat. I tilfælde af forværrede kramper, bør patienterne rådes til straks at kontakte deres læge (se pkt. 4.8).

Patienter med diabetes

Anvendelse af Orfiril Long kan give falsk positive resultater ved brug af standardmetoden baseret på nitro­prussid til måling af ketonstoffer i urinen.

Thyroideahormon

Afhængigt af plasmakoncentrationerne kan valproat erstatte thyroideahormoner fra plasmaproteinbindingssteder og øge deres metabolisme hvilket kan føre til en falsk diagnose af hypothyroidisme.

Nedsat nyrefunktion

Det kan være nødvendigt at reducere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion, eftersom indholdet af fri valproat i serum øges hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).

Fremprovokering af epileptiske anfald

Orfiril Long fremmer ikke udviklingen af tonisk-kloniske anfald eller komplekse partielle anfald, hvilket er en vigtig faktor for patienter med absencer.

Der kan i sjældne tilfælde fremprovokeres myokloniske-astatiske anfald.

Reaktioner i immunsystemet

Valproat kan i sjældne tilfælde inducere systemisk lupus erythematosus og forårsage opblussen af eksisterende systemisk lupus erythematosus. Hos patienter med systemisk lupus erythematosus skal fordelene ved Orfiril Long opvejes mod de mulige risici.

Kombinationen af lamotrigin og valproat indebærer en øget risiko for (alvorlige) hudreaktioner, specielt hos børn.

Svære kutane bivirkninger og angioødem

Der er rapporteret svære kutane bivirkninger (SCAR'er) såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), erythema multiforme og angioødem i forbindelse med valproatbehandling. Patienterne skal informeres om tegn og symptomer på alvorlige hudmanifestationer og monitoreres nøje. Hvis der observeres tegn på SCAR’er eller angioødem er øjeblikkelig vurdering nødvendig, og behandling skal seponeres, hvis diagnosen SCAR’er eller angioødem bekræftes.

Carbapenemer

Samtidig brug af valproinsyre/natriumvalproat og præparater indeholdende carbapenemer anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Vægtøgning

Patienter bør informeres om risikoen for vægtøgning i begyndelsen af behandlingen, og der skal træffes de nødvendige forholdsregler for at minimere dette (se pkt. 4.8). Da vægtøgning er en risikofaktor for polycystisk ovariesyndrom, bør vægten monitoreres særlig hyppigt hos kvinder i den fertile alder.

|  |
| --- |
| **Præventionsprogram**  Valproat har et højt teratogent potentiale, og børn udsat for valproat *in utero* har stor risiko for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser (se pkt. 4.6).  Orfiril Long er kontraindiceret i følgende situationer:  Behandling af epilepsi   * ved graviditet med mindre der ikke findes anden passende behandling (se pkt. 4.3 og 4.6). * hos fertile kvinder med mindre betingelserne i præventionsprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.3 og 4.6).   Behandling af bipolar lidelse   * ved graviditet (se pkt. 4.3 og 4.6). * hos fertile kvinder med mindre betingelserne i præventionsprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.3 og 4.6).   Betingelser for præventionsprogram:  Den ordinerende læge skal sikre, at   * Individuelle omstændigheder skal evalueres i hvert tilfælde, og patienten skal involveres i diskussionen for at sikre hendes engagement, diskutere terapeutiske muligheder og sikre hendes forståelse af risiciene og de nødvendige foranstaltninger for at minimere risiciene. * muligheden for graviditet skal vurderes for alle kvindelige patienter. * patienten har forstået og anerkendt risikoen for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser, herunder omfanget af disse risici, for børn udsat for valproat in utero. * patienten forstår behovet for at gennemføre graviditetstestning før behandlingsstart og under behandling efter behov. * patienten er vejledt med hensyn til prævention og at patienten er i stand til at overholde retningslinjerne for anvendelse af effektiv prævention (for yderligere oplysninger henvises der til underafsnittet om prævention i denne advarselsboks) uden afbrydelse under hele behandlingstiden med valproat. * patienten forstår behovet for regelmæssig (mindst årlig) evaluering af behandlingen af en specialist med erfaring i behandling af epilepsi eller bipolare lidelser. * patienten forstår behovet for at konsultere sin læge, så snart hun planlægger graviditet for at sikre rettidig diskussion og skift til andre behandlingsmuligheder forud for befrugtning, og inden prævention afbrydes. * patienten forstår behovet for straks at konsultere sin læge i tilfælde af graviditet. * patienten har modtaget patientvejledningen. * patienten har kvitteret for, at hun har forstået de risici og nødvendige forholdsregler, der er forbundet med brug af valproat (årlig kvittering for information om risiko).   Disse betingelser vedrører også kvinder, der ikke aktuelt er seksuelt aktive, medmindre den ordinerende læge mener, at der er tungtvejende grunde til at indikere, at der ikke er nogen risiko for graviditet.  Piger   * De ordinerende læger skal sikre, at forældre/plejere af piger forstår nødvendigheden af at kontakte en specialist ved menarche hos pigen, der bruger valproat. * Den ordinerende læge skal sikre, at pigers forældre/plejere ved pigens menarche får udførlig information om risikoen for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser, herunder omfanget af disse risici, for børn udsat for valproat *in utero*. * Den ordinerende specialist skal årligt revurdere behovet for valproatbehandling hos patienter efter menarchen og overveje andre behandlingsmuligheder. Hvis valproat er den eneste egnede behandling, bør behovet for at anvende effektiv prævention og alle andre forhold i forbindelse med præventionsprogrammet diskuteres. Specialisten bør gøre alt for at pigerne skiftes til anden behandling, inden de når voksenalderen.   Graviditetstest  Graviditet skal udelukkes før behandling med valproat påbegyndes. Behandling med valproat må ikke påbegyndes hos fertile kvinder uden negativt resultat af en graviditetstest (plasma graviditetstest), bekræftet af en sundhedsperson, for at udelukke utilsigtet anvendelse under graviditet.  Prævention  Fertile kvinder, der har fået ordineret valproat, skal anvende effektiv prævention uden afbrydelse gennem hele behandlingen med valproat. Disse patienter skal have udførlig information om graviditetsforebyggelse og bør henvises til præventionsrådgivning, hvis de ikke anvender effektiv prævention. Mindst én effektiv præventionsmetode (helst en brugeruafhængig form såsom spiral eller p-stav) eller to komplementære former for prævention, herunder en barrieremetode, bør anvendes. Individuelle forhold bør vurderes i hvert enkelt tilfælde, når præventionsmetoden vælges, ved at patienten involveres i diskussionen for at sikre hendes engagement og overholdelse af de valgte foranstaltninger. Selv hvis hun har amenorré, skal hun følge alle råd om effektiv prævention.  Årlig gennemgang af behandling hos en specialist  Specialisten skal mindst en gang om året evaluere, om valproat er den bedst egnede behandling af patienten. Specialisten skal gennemgå den årlige kvittering for information om risiko ved behandlingsstart og i løbet af hver årlig evaluering og sikre, at patienten har forstået indholdet af den.  Planlægning af graviditet  Ved indikationen epilepsi skal en specialist, der har erfaring med behandling af epilepsi, revurdere valproatbehandling og overveje andre behandlingsmuligheder, hvis en kvinde planlægger at blive gravid. Alle bestræbelser skal gøres for at skifte til anden passende behandling før befrugtning, og inden præventionen afbrydes (se pkt. 4.6). Hvis skift ikke er muligt, skal kvinden modtage yderligere rådgivning vedrørende risiciene ved valproat for det ufødte barn for at støtte hendes informerede beslutningstagning vedrørende familieplanlægning.  Ved indikation(erne) bipolar lidelse, hvis en kvinde planlægger at blive gravid, skal en specialist, der har erfaring med behandling af bipolar lidelse konsulteres, og behandlingen med valproat skal seponeres og om nødvendigt skiftes til en anden behandling før befrugtning, og inden prævention afbrydes.  I tilfælde af graviditet  Hvis en kvinde, der anvender valproat, bliver gravid, skal hun straks henvises til en specialist for at revurdere behandlingen med valproat og overveje andre muligheder. Patienter med graviditet eksponeret for valproat og deres partnere bør henvises til en specialist inden for teratologi for evaluering og rådgivning vedrørende den eksponerede graviditet (se pkt. 4.6).  Apotekspersonalet skal sikre, at   * patientkortet udleveres med hver dispensering af valproat, og at patienterne forstår dets indhold. * patienterne rådes til ikke at stoppe valproatbehandling og til straks at kontakte en specialist i tilfælde af planlagt eller formodet graviditet.   Uddannelsesmaterialer  For at hjælpe sundhedspersonale og patienter med at undgå valproateksponering under graviditet har indehaveren af markedsføringstilladelsen udarbejdet uddannelsesmaterialer for at underbygge advarslerne og vejlede om anvendelse af valproat hos fertile kvinder og om detaljerne i præventionsprogrammet. En patientvejledning og et patientkort bør gives til alle fertile kvinder, som anvender valproat.  En årlig kvittering for information om risiko skal anvendes ved behandlingsstart og under hver årlig evaluering af valproatbehandling hos specialisten. |

Anvendelse hos mandlige patienter

Et retrospektivt observationsstudie tyder på en øget risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af mænd behandlet med valproat i de 3 måneder inden befrugtning sammenlignet med børn af mænd behandlet med lamotrigin eller levetiracetam (se pkt. 4.6).

Som en sikkerhedsforanstaltning bør ordinerende læger informere mandlige patienter om denne potentielle risiko (se pkt. 4.6) og diskutere behovet for at overveje effektiv prævention, herunder for en kvindelig partner, mens de tager valproat og i mindst 3 måneder efter behandlingens ophør. Mandlige patienter bør ikke donere sæd under behandlingen og i mindst 3 måneder efter behandlingens ophør.

Behandling af mandlige patienter med valproat bør regelmæssigt gennemgås af ordinerende læge for at vurdere, om valproat fortsat er den bedst egnede behandling for patienten. For mandlige patienter, der planlægger at få et barn, bør passende alternative behandlingsmuligheder overvejes og diskuteres med de mandlige patienter. Individuelle forhold bør evalueres i hvert tilfælde. Det anbefales at få rådgivning af en specialist med erfaring i behandling af epilepsi eller bipolar lidelse efter behov.

Uddannelsesmaterialer er tilgængelige for sundhedspersoner og mandlige patienter. En patientvejledning bør gives til mandlige patienter, der tager valproat.

HIV-positive patienter

Natriumvalproat har i nogle *in vitro*-studier vist sig at stimulere HIV-replikationen. Denne effekt er imidlertid beskeden og afhængig af de anvendte forsøgsmodeller og/eller individuel cellerespons på valproat *in vitro*. Den kliniske betydning af dette er ikke kendt. Ikke desto mindre skal det tages i betragtning ved vurdering af resultatet i forbindelse med regelmæssig overvågning af viruskoncentrationen hos HIV-positive patienter, som får ordineret natriumvalproat.

Selvmordstanker og suicidal adfærd

Selvmordstanker og suicidal adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede studier med antiepileptika har også vist en let forøget risiko for selvmordstanker og suicidal adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt, og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en øget risiko med natriumvalproat.

Det er derfor vigtigt at observere patienterne for tegn på selvmordstanker og suicidal adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og omsorgspersoner) skal rådes til at kontakte en læge, hvis der opstår tegn på selvmordstanker eller suicidal adfærd.

Patienter med kendt eller formodet mitokondriel sygdom

Valproat kan fremkalde eller forværre kliniske tegn på underliggende mitokondrielle sygdomme forårsaget af mutationer i det mitokondrielle DNA og af POLG-genet, der kodes i cellekernen. Der er således øget hyppighed af indberetninger om valproat-induceret akut leversvigt og leverrelaterede dødsfald hos patienter med hereditære neurometaboliske syndromer som følge af mutationer i genet for det mitokondrielle enzym polymerase γ (POLG), f.eks. Alpers-Huttenlocher syndrom.

POLG-relaterede sygdomme bør formodes ved familiær anamnese eller symptomer tydende på POLG-relateret sygdom, herunder, men ikke begrænset til, uforklarlig encefalopati, refraktær epilepsi (fokal, myoklonisk), status epilepticus ved undersøgelse, forsinket udvikling, psykomotorisk regression, aksonal sensomotorisk neuropati, myopati, cerebellar ataksi, oftalmoplegi eller kompliceret migræne med occipital aura. Der bør testes for POLG-mutation i henhold til gældende klinisk praksis for diagnostisk vurdering af sådanne sygdomme (se pkt. 4.3).

*Østrogenholdige præparater*

Samtidig brug af østrogenholdige præparater, herunder østrogenholdige hormonelle præventionsmidler, kan potentielt resultere i nedsat effekt af valproat (se pkt. 4.5). Behandlende læger bør overvåge klinisk respons (kontrol af anfald eller sindstilstand) ved initiering eller ophør af østrogenholdige præparater.

Omvendt nedsætter valproat ikke effekt af hormonelle præventionsmidler.

Natriumindhold

Orfiril Long 500 mg depotgranulat: Dette lægemiddel indeholder 69,0 mg natrium pr. dosis (i en pose), svarende til 3,5 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Orfiril Long 1000 mg depotgranulat: Dette lægemiddel indeholder 137,9 mg natrium pr. dosis (i en pose), svarende til 7 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Valproats effekt på andre lægemidler

*Cisplatin*

Kombination af valproat og cisplatin øger risikoen for cisplatins knoglemarvspåvirkning. Kombinationen bør undgås.

### *Antipsykotika, MAO-hæmmere, antidepressiva og benzodiazepiner*

Valproat potenserer muligvis effekten af andre psykofarmaka som antipsykotika, MAO-hæmmere, antidepressiva og benzodiazepiner. Det anbefales derfor at foretage en klinisk monitorering. Der skal foretages dosisjustering af disse lægemidler efter behov.

*Diazepam*

Hos raske forsøgspersoner fortrænger valproat diazepam fra plasmaalbuminbindingen og hæmmer diazepams metabolisme. I kombinationsbehandling kan koncentrationen af ubundet diazepam forøges og plasmaudskillelsen og fordelingsvolumen af den frie diazepam fraktion sænkes (med henholdsvis 25 % og 20 %). Halveringstiden forbliver dog uændret.

*Lorazepam og clonazepam*

Hos raske individer fører samtidig behandling med valproat og lorazepam til en reduktion i plasmaudskillelsen af lorazepam med op til 40 %.

Serumniveauet af phenytoin hos børn kan forøges efter samtidig administration af clonazepam og valproat.

*Phenobarbital*

Valproat øger plasmakoncentrationen af phenobarbital (valproat hæmmer den enzymatiske metabolisme og dermed clearance af phenobarbital), og der kan forekomme sedation, især hos børn. Klinisk monitorering anbefales derfor under de første 15 dages kombinationsbehandling samt øjeblikkelig dosisreduktion af phenobarbital, hvis der indtræffer sedation. Plasmaniveauet af phenobarbital kan monitoreres/kontrolleres efter behov.

*Ethosuximid*

Valproat kan øge koncentrationen af ethosuximid med op til 50 %.

*Primidon*

Valproat øger niveauet af primidon i plasma og forstærker dets bivirkninger (f.eks. sedation). Symptomerne ophører ved langtidsbehandling. Klinisk overvågning anbefales især i begyndelsen af kombinationsbehandling med dosisjustering efter behov.

### *Phenytoin*

Samtidig anvendelse af valproat og phenytoin kan initialt resultere i en reduktion af den samlede koncentration af phenytoin i serum. Ved vedvarende behandling kan valproat flytte phenytoin fra dets plasma-proteinbindingssteder og reducere dets hepatiske metabolisme. Dette resulterer i en øgning af både den totale koncentration og koncentrationen af den frie og aktive form af phenytoin med mulige symptomer på overdosering til følge. Patienterne bør observeres klinisk, og der bør foretages jævnlig kontrol af serumkoncentrationer af såvel total som frit phenytoin.

Phenytoin kan reducere koncentrationen af valproat i serum på grund af phenytoins enzym- inducerende egenskaber.

*Carbamazepin*

Klinisk toksicitet er rapporteret efter indgift af valproat sammen med carbamazepin, eftersom valproat kan øge carbamazepins toksiske effekt. Klinisk monitorering anbefales især i begyndelsen af kombinationsbehandling, og dosis bør justeres efter behov.

*Lamotrigin*

Valproat kan nedsætte omsætningen af lamotrigin og øge middelhalveringstiden.   
Doseringen bør justeres efter behov (ved nedsættelse af doseringen af lamotrigin).

Risikoen for hududslæt øges ved samtidig indgift af lamotrigin og valproat.

### *Felbamat*

### Valproat kan øge serumniveauet af felbamat med 30-50 %.

### *Zidovudin*

Valproat øger muligvis plasmakoncentrationen af zidovudin, hvilket kan føre til toksicitet af zidovudin. Det kan være nødvendigt at foretage en reduktion af zidovudindosis.

*Olanzapin*

Valproinsyre kan nedsætte plasmakoncentrationen af olanzapin.

*Rufinamid*

Valproinsyre kan medføre en øget plasmakoncentration af rufinamid. Øgningen er afhængig af koncentrationen af valproinsyre. Der skal udvises forsigtighed især hos børn, da denne effekt er større i denne population.

*Propofol*

Valproinsyre antages at kunne medføre forhøjet niveau af propofol i blodet. Ved samtidig administration med valproat, skal en dosisreduktion af propofol overvejes.

*Nimodipin*

Samtidig behandling med valproat øger koncentrationen af nimodipin med ca. 50 %.

*Koagulationshæmmende midler og trombocytfunktionshæmmere*

I tilfælde af samtidig brug af vitamin K antagonister skal tromboplastintid nøje overvåges (forstærket effekt). Valproat kan også fremme effekten af acetylsalicylsyre. Disse interaktioner kan resultere i øget hæmoragisk diatese (se pkt. 4.4).

Andre lægemidlers effekt på valproat

Antiepileptika med enzyminducerende effekt (herunder phenytoin, phenobarbital, carbamazepin) nedsætter valproats serumkoncentration. I tilfælde af kombinationsbehandling skal doseringen justeres i forhold til blodniveauerne.

Valproinsyres metabolitniveauer kan øges ved samtidig administration med phenytoin eller phenobarbital. Patienter, som behandles med disse to lægemidler, bør derfor monitoreres nøje for tegn og symptomer på hyperammoniæmi.

*Felbamat*

Kombinationen af felbamat og valproat kan øge plasmakoncentrationen af valproat lineært med 18 % i forhold til dosis. Valproatdoseringen skal reevalueres.

*Mefloquin*

Mefloquin øger omsætningen af valproat og har en anfaldsfremkaldende effekt. Der kan derfor forekomme epileptiske anfald ved kombinationsbehandling.

*Cisplatin og adriamycin*

Cisplatin og adriamycin kan nedsætte plasmakoncentrationen af valproat. Årsagen er ukendt. Kombinationen bør undgås.

Valproats serumniveau øges muligvis ved samtidig brug af andre lægemidler, som hæmmer leverenzymsystemet, f.eks. cimetidin eller erythromycin.

*Carbapenemer*

Fald i koncentrationen af valproinsyre i blodet er blevet rapporteret, når det administreres sammen med carbapenemer, og det resulterer i et 60-100 % fald i valproinsyreniveauet efter omkring 2 dage. På grund af det hurtige og kraftige fald anses det ikke for muligt at styre samtidig behandling med carbapenemer hos patienter, der er stabiliseret med valproin­syre. Kombinationen bør derfor undgås (se pkt. 4.4).

*Rifampicin*

Rifampicin kan nedsætte serumniveauet af valproat, hvilket kan medføre manglende terapeutisk effekt. Det kan derfor være nødvendigt at justere dosis af valproat ved samtidig administration af rifampicin.

*Proteasehæmmere*

Samtidig administration af proteasehæmmere såsom lopinavir og ritonavir kan nedsætte valproats plasmaniveau.

*Colestyramin*

Absorptionen af valproat kan blive nedsat ved samtidig brug af colestyramin.

*Østrogenholdige præparater, herunder østrogenholdige hormonelle præventionsmidler*

Østrogener inducerer de UDP-glucuronosyltransferase (UGT) isoformer, der er medvirkende til glucuronidering af valproat, og kan øge clearance af valproat, hvilket kan resultere i nedsat serumkoncentration af valproat og potentielt nedsat effekt af valproat (se pkt. 4.4). Overvej overvågning af serumniveauer af valproat.

Omvendt har valproat ingen enzyminducerende effekt. Som følge heraf reducerer valproat ikke effekten af østroprogestative midler hos kvinder, der får hormonelle præventionsmidler.

*Metamizol*

Metamizol kan nedsætte serumniveauet af valproat ved samtidig administration, hvilket kan resultere i potentielt nedsat klinisk effekt af valproat. Ordinerende læger skal monitorere klinisk respons (anfaldskontrol eller stemningskontrol) og overveje at overvåge serumniveauet af valproat efter behov.

*Methotrexat*

Der er enkeltrapporter, der beskriver et signifikant fald i valproatserumniveauer efter administration af methotrexat med forekomst af krampeanfald. Ordinerende læger skal monitorere kliniske respon (kontrol med krampeanfald eller kontrol af stemningsleje) og overveje monitorering af serumniveauer af valproat efter behov.

*Acetylsalicylsyre*

I tilfælde af samtidig brug af valproat og lægemidler, som binder sig stærkt til proteiner (f.eks. acetylsalicylsyre), kan serumniveauet af ubundet valproat øges. Samtidig administration af lægemidler, der indeholder acetylsalicylsyre, bør undgås i tilfælde af feber og smerter, især hos spædbørn og småbørn (se pkt. 4.4).

Andre interaktioner

*Risiko for leverskade*

Samtidig brug af salicylater bør undgås hos børn under 3 år på grund af risikoen for   
hepatotoksicitet (se pkt. 4.4).

Samtidig brug af valproat og multipel antikonvulsiv behandling øger risikoen for leverskade, især hos små børn (se pkt. 4.4).

Samtidig brug med cannabidiol øger forekomsten af forhøjede transaminase-enzymer. I kliniske studier med patienter i alle aldre, der fik cannabidiol i doser på 10 til 25 mg/kg/dag samtidig med valproat, blev der rapporteret ALAT-stigninger på mere end 3 gange den øvre normalgrænse hos 19 % af patienterne. Passende levermonitorering bør udføres, når valproat anvendes samtidig med andre antikonvulsiva med potentiel hepatotoksicitet, herunder cannabidiol, og dosisreduktioner eller seponering bør overvejes i tilfælde af signifikante anomalier i leverparametre (se pkt. 4.4).

*Lithium*

Data fra studier med rotter viser, at lithium og valproat kan interagere ved samtidig administration. I kombination med lithium bør plasmakoncentrationen af begge aktive stoffer kontrolleres regelmæssigt.

*Topiramat, acetazolamid*

I nogle tilfælde har samtidig administration af valproinsyre og topiramat eller acetazolamid været forbundet med hyperammoniæmi med og uden encefalopati. Patienter som behandles med disse to aktive stoffer skal monitoreres nøje for tegn og symptomer på hyperammoniæmisk encephalopati.

*Pivalatkonjugerede lægemidler*

Samtidig administration af valproat og pivalatkonjugerede lægemidler (såsom cefditorenpivoxil, adefovirdipivoxil, pivmecillinam og pivampicillin) skal undgås på grund af den øgede risiko for carnitindepletion (se pkt. 4.4 Patienter med risiko for carnitinmangel). Patienter, hvor samtidig administration ikke kan undgås, skal overvåges omhyggeligt for tegn og symptomer på carnitinmangel.

*Quetiapin*

Samtidig administration af valproat og quetiapin kan øge risikoen for neutropeni/leukopeni.

*Hormonal kontraception*

Valproat har normalt ikke en enzyminducerende effekt. Der kan derfor ikke forventes en reduktion af effekten af lægemidler med østrogen og progesteron hos kvinder, som anvender hormonal kontraception.

*Clonazepam*

Kombinationsbehandling med lægemidler indeholdende valproinsyre og clonazepam fører til absence-status hos patienter med anfald i form af absencer i anamnesen.

*Clozapin*

Samtidig behandling med valproat og clozapin kan øge risikoen for neutropeni og clozapin-induceret myokarditis. Hvis samtidig brug af valproat og clozapin er nødvendig, er omhyggelig monitorering for begge bivirkninger nødvendig.

*Alkohol*

Valproat kan forstærke effekten af alkohol.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet og fertile kvinder

|  |
| --- |
| Behandling af epilepsi   * Valproat er kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes et egnet alternativ til behandling * Valproat er kontraindiceret hos fertile kvinder, medmindre betingelserne i præventionsprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.3 og 4.4)   Behandling af bipolar lidelse   * Valproat er kontraindiceret under graviditet * Valproat er kontraindiceret hos fertile kvinder, medmindre betingelserne i præventionsprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.3 og 4.4) |

*Teratogenicitet og effekt på udvikling af in utero-eksponering*

Hos dyr: Teratogene virkninger er blevet påvist i mus, rotter og kaniner (se pkt. 5.3).

*Eksponeringsrisiko relateret til valproat under graviditet*

Hos kvinder er både valproat-monoterapi og valproat-polyterapi er ofte forbundet med risiko for medfødte misdannelser. Tilgængelige data viser en øget risiko for alvorlige medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser ved både monoterapi og polyterapi med valproat sammenlignet med befolkningen, der ikke er eksponeret for valproat.

Det er påvist, at valproat kan krydse placentabarrieren hos både dyr og mennesker (se pkt. 5.2).

*Medfødte misdannelser fra eksponering in utero*

En meta-analyse (der inkluderede register- og kohortestudier) viste, at ca. 11 % af de børn, der blev født af kvinder med epilepsi, der havde været i behandling med valproat-monoterapi under graviditeten, havde alvorlige medfødte misdannelser. Dette er en højere risiko for alvorlige misdannelser end i den almindelige befolkning, hvor risikoen ca. 2-3 %.

Risikoen for alvorlige medfødte misdannelser hos børn efter in utero eksponering for polyterapi med antiepileptiske lægemidler, herunder valproat, er højere end risikoen ved polyterapi med antiepileptiske lægemidler, der ikke omfatter valproat. Denne risiko er dosisafhængig ved valproat monoterapi, og tilgængelige data tyder på, at den er dosisafhængig ved valproat polyterapi. Imidlertidigt kan der ikke fastsættes en nedre grænseværdi, hvor der ikke er en risiko.

Tilgængelige data viser en øget forekomst af mindre og større misdannelser. De hyppigste typer misdannelser inkluderer neuralrørsdefekter, dysmorft ansigt, læbespalte og ganespalte, kraniostenose, kardiale, renale og urogenitale defekter, defekte lemmer (herunder bilateral aplasi af radius) og multiple anomalier i forskellige organsystemer.

*In utero*-eksponering for valproat kan også resultere i nedsat hørelse eller døvhed pga. misdannelser af ører og/eller næse (sekundær effekt) og/eller direkte toksicitet på hørefunktionen. Der er både beskrevet tilfælde af ensidig og dobbeltsidig døvhed eller nedsat hørelse. Udfaldet blev ikke rapporteret i alle tilfælde. I de fleste af de tilfælde, hvor udfaldet blev rapporteret, sås ingen bedring.

*In utero*-eksponering for valproat kan resultere i øjenmisdannelser (herunder colobom, mikroftalmi), som er rapporteret i forbindelse med andre medfødte misdannelser. Disse øjenmisdannelser kan påvirke synet.

*Neurologiske udviklingsforstyrrelser fra eksponering in utero*

Data har vist at eksponering for valproat *in utero* kan have negative virkninger på den mentale og fysiske udvikling hos de eksponerede børn. Risikoen for neurologiske udviklingsforstyrrelser (inklusive autisme) synes at være dosisafhængig, når valproat anvendes som monoterapi, men en nedre grænseværdi, hvor der ikke er en risiko, kan ikke fastsættes på baggrund af de tilgængelige data.

Når valproat administreres i polyterapi med andre antiepileptika under graviditet, er risikoen for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos barnet også øget signifikant sammenlignet med risikoen hos børn af den almindelige befolkning eller børn af mødre med ubehandlet epilepsi.

Den nøjagtige gestationale risikoperiode for disse effekter er usikker, og muligheden for risiko under hele graviditeten kan ikke udelukkes.

Når valproat administreres i monoterapi, viser studier hos førskolebørn, som var blevet eksponeret for valproat in utero, at op til 30-40 % oplever forsinkelser i deres tidlige udvikling, såsom senere tale og gang, lavere intellektuelle evner, dårlige sprogfærdigheder (tale og forståelse) og hukommelsesproblemer.

Intelligenskvotient (IQ) målt hos skolebørn (6 år gamle), som var blevet eksponeret for valproat in utero, var gennemsnitlig 7-10 point lavere end hos børn, der havde været eksponeret for andre antiepileptika. Selvom forstyrrende faktorer ikke kan udelukkes, er der evidens for, at hos børn, som har været eksponeret for valproat, kan risikoen for nedsat intelligens være uafhængig af moderens IQ.

Der er begrænsede data for langtidsvirkninger.

Tilgængelige data fra et populationsbaseret studie viser, at børn eksponeret for valproat in utero, har en øget risiko for autisme spektrum forstyrrelser (cirka tredobbelt) og børneautisme (cirka femdobbelt) sammenlignet med den ueksponerede population i studiet.

Tilgængelige data fra et andet populationsbaseret studie viser, at børn eksponeret for valproat in utero, har større risiko for at udvikle forstyrrelser af opmærksomhed, aktivitet og impulsivitet (ADHD) (cirka 1,5 gange) sammenlignet med den ueksponerede population i studiet.

Indtil graviditetens afslutning kan der forekomme neonatale abstinenssymptomer efter behandling med valproat.

*Piger, både børn og unge, og fertile kvinder (se ovenstående og pkt. 4.4)*

*Hvis en kvinde planlægger graviditet*

Ved indikationen epilepsi skal en specialist, der har erfaring med behandling af epilepsi, revurdere valproatbehandling og overveje andre behandlingsmuligheder, hvis en kvinde planlægger at blive gravid. Alle bestræbelser skal gøres for at skifte til anden passende behandling før befrugtning, og inden præventionen afbrydes (se pkt. 4.4). Hvis skift ikke er muligt, skal kvinden modtage yderligere rådgivning vedrørende valproats risici for det ufødte barn for at støtte hendes informerede beslutning vedrørende familieplanlægning.

Ved indikation(erne) bipolar lidelse skal en specialist, der har erfaring med behandling af bipolar lidelse konsulteres, hvis en kvinde planlægger at blive gravid. Behandling med valproat skal seponeres, og om nødvendigt skiftes til en anden behandling før befrugtning, og før præventionen afbrydes.

*Gravide kvinder*

Valproat som behandling af bipolar lidelse er kontraindiceret til anvendelse under graviditet. Valproat som behandling af epilepsi er kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes nogen anden egnet behandling (se pkt. 4.3 og 4.4).

Hvis en kvinde, der anvender valproat, bliver gravid, skal hun straks henvises til en specialist som skal overveje andre behandlingsmuligheder. Under graviditet kan toniske kloniske anfald og status epilepticus med hypoksi hos moderen indebære en særlig risiko for dødsfald hos moderen og det ufødte barn.

Hvis en gravid kvinde på trods af de kendte risici ved anvendelse af valproat under graviditet og efter nøje overvejelse af anden behandling, under særlige omstændigheder skal have valproat mod epilepsi, anbefales det at:

* Anvende den laveste effektive dosis og opdele den daglige dosis af valproat i flere små doser, der skal tages i løbet af dagen. Anvendelsen af en depotformulering kan være at foretrække frem for andre formuleringer for at undgå høje peak plasmakoncentrationer (se pkt. 4.2).

Alle patienter med valproateksponeret graviditet og deres partnere skal henvises til en specialist inden for teratologi til evaluering og rådgivning vedrørende den eksponerede graviditet. Specialiseret prænatal overvågning bør finde sted for at detektere mulige forekomster af neuralrørsdefekter eller andre misdannelser. Folattilskud før graviditeten kan reducere risikoen for neuralrørsdefekter, som kan opstå under alle graviditeter. Den foreliggende evidens tyder dog ikke på, at det forhindrer fosterskader eller misdannelser som følge af valproateksponering.

Plasmakoncentrationerne bør monitoreres, da betragtelige variationer blev observeret under den tidlige og sene graviditet trods ens doser. Der er set flere misdannelser, når plasmaniveauet er over 70 μg/ml, og når doseringen er over 1.000 mg daglig.

Risiko hos den nyfødte

* Hæmoragisk syndrom er blevet rapporteret meget sjældent hos nyfødte, hvis mødre har taget valproat under graviditeten. Dette hæmoragiske syndrom er relateret til trombocytopeni, hypofibrinogenæmi og/eller fald i andre koagulationsfaktorer. Afibrinogenæmi er også blevet rapporteret og kan være dødelig. Dette syndrom skal imidlertid skelnes fra det fald i vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer, der induceres af phenobarbital og enzymatiske induktorer. Derfor bør trombocyttallet, fibrinogenniveauet i plasma, koagulationstest og koagulations-faktorer undersøges hos nyfødte.
* Tilfælde af hypoglykæmi er rapporteret hos nyfødte, hvis mødre har taget valproat i tredje trimester af graviditeten.
* Tilfælde af hypotyroidisme er rapporteret hos nyfødte, hvis mødre har taget valproat under graviditeten.
* Seponeringssyndrom (specielt agitation, irritabilitet, hyper-pirrelighed, anspændthed, hyperkinesi, tonicitetsforstyrrelser, tremor, kramper og spiseforstyrrelser) kan forekomme hos nyfødte, hvis mødre har taget valproat i sidste trimester af graviditeten.

Mænd og potentiel risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af fædre, der er blevet behandlet med valproat i de 3 måneder inden befrugtning

Et retrospektivt observationsstudie i 3 nordiske lande tyder på en øget risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn (fra 0 til 11 år) af mænd behandlet med valproat som monoterapi i de 3 måneder inden befrugtning, sammenlignet med børn af mænd behandlet med lamotrigin eller levetiracetam som monoterapi med en puljejusteret hazard ratio (HR) på 1,50 (95 % KI: 1,09-2,07). Den justerede kumulative risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser varierede mellem 4,0 % til 5,6 % i valproatgruppen mod mellem 2,3 % til 3,2 % i den sammensatte lamotrigin/levetiracetam-gruppe. Studiet var ikke stort nok til at undersøge sammenhænge med specifikke undertyper af neurologiske udviklingsforstyrrelser, og studiebegrænsningerne, herunder potentiel forveksling vedr. indikation og forskelle i opfølgningstid mellem eksponeringsgrupper. Den gennemsnitlige opfølgningstid for børn i valproatgruppen varierede mellem 5,0 og 9,2 år sammenlignet med 4,8 og 6,6 år for børn i lamotrigin/levetiracetam-gruppen. Samlet set er en øget risiko for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af fædre, der er blevet behandlet med valproat i de 3 måneder før befrugtning mulig, men årsagssammenhængen med valproat er ikke bekræftet. Derudover evaluerede studiet ikke risikoen for neurologiske udviklingsforstyrrelser hos børn af mænd, der havde afbrudt behandling med valproat i mere end 3 måneder før befrugtning (d.v.s. muliggjorde en ny spermatogenese uden valproateksponering).

Som en sikkerhedsforanstaltning bør ordinerende læger informere mandlige patienter om den potentielle risiko og diskutere behovet for at overveje effektiv prævention med dem, herunder for en kvindelig partner, mens de tager valproat og i 3 måneder efter behandlingens ophør (se pkt. 4.4). Mandlige patienter bør ikke donere sæd under behandlingen og i mindst 3 måneder efter behandlingens ophør.

Behandling af mandlige patienter med valproat bør regelmæssigt gennemgås af den ordinerende læge for at vurdere, om valproat er den bedst egnede behandling for patienten. For mandlige patienter, der planlægger at få et barn, bør passende alternative behandlingsmuligheder overvejes og diskuteres med de mandlige patienter. Individuelle forhold bør evalueres i hvert tilfælde. Det anbefales, at få rådgivning af en specialist med erfaring i behandling af epilepsi eller bipolar lidelse efter behov.

*Østrogenholdige præparater*

Østrogenholdige præparater, herunder østrogenholdige hormonelle præventionsmidler, kan øge clearance af valproat, hvilket kan resultere i nedsat serumkoncentration af valproat og potentielt nedsat effekt af valproat (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5).

Amning

Valproat udskilles i human mælk med en koncentration mellem 1 % og 10 % af moderens serumniveau. Der er set hæmatologiske forstyrrelser hos nyfødte/spædbørn ammet af mødre, der har været i behandling (se pkt. 4.8).

Det skal besluttes enten at stoppe amningen eller at seponere/undgå behandling med Orfiril Long, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Amenorré, polycystiske ovarier og øget testosteronniveau er rapporteret hos kvinder, der tager valproat (se pkt. 4.8). Valproat kan også svække fertiliteten hos mænd (se pkt. 4.8). Fertilitetsdysfunktioner er i nogle tilfælde reversible mindst tre måneder efter seponering af behandlingen. Et begrænset antal enkeltrapporter tyder på, at en kraftig dosisreduktion kan forbedre fertiliteten. Imidlertid var reversibiliteten af mandlig infertilitet ukendt i andre tilfælde.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Mærkning.

Orfiril Long kan på grund af bivirkninger (f.eks. vertigo, træthed og døsighed) påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i væsentlig grad.

Epilepsi er i sig selv også en grund til at være forsigtig ved udførelse af disse aktiviteter, især hvis patienten ikke har været krampefri i længere tid.

Kombinationsterapi, inklusive behandling med benzodiazepiner, kan potensere denne effekt (se pkt. 4.5).

**4.8 Bivirkninger**

De hyppigst rapporterede bivirkninger for natriumvalproat er gastrointestinale forstyrrelser, som forekommer hos ca. 20 % af patienterne. En almindelig bivirkning er vægtøgning (≥ 1 % - <10 %). Tilfælde af alvorlige (og endog fatale) skader på lever og pankreas er især observeret hos børn behandlet med høje doser eller ved kombination med andre anti­epileptika. (Vedrørende kliniske tegn, se også pkt. 4.4). Vedrørende levertoksicitet se pkt. 4.4.

Bivirkninger rapporteret i kliniske studier og efter markedsføringen er anført i nedenstående tabel opstillet efter **systemorganklasse** og hyppighed.

Medfødte misdannelser og udviklingsforstyrrelser (se pkt. 4.4 og pkt. 4.6).

Hyppighed er defineret ved brug af følgende konvention:

meget almindelig (≥ 1/10)

almindelig (≥ 1/100 til <1/10)

ikke almindelig (≥ 1/1.000 til <1/100)

sjælden (≥ 1/10.000 til <1/1.000)

meget sjælden (<1/10.000)

ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

|  |  |
| --- | --- |
| Benigne, maligne og uspecificerede tu-morer (inkl. cyster og polypper)  Sjælden | Myelodysplatisk syndrom |
| Blod og lymfesystem  Almindelig  Ikke almindelig  Sjælden  Meget sjælden  Ikke kendt | Mild og fuldstændigt reversibel myelosuppression, trombocytopeni.  Hæmoragi.  Anæmi, makrocytisk anæmi, makrocytose, leukopeni eller pancytopeni.  Reduceret fibrinogen, de fleste uden kliniske symptomer og navnlig ved høje doser (natriumvalproat har en hæmmende effekt på trombocytaggregationens anden fase).  Agranulocytose.  Lymfocytose. Neutropeni.  Forstyrret trombocytaggregation og/eller trombocytopati på grund af faktor VIII/von Willebrand-faktormangel kan muligvis forlænge blødningstiden (se pkt. 4.4).  Aplasi af røde blodlegemer. |
| **Det endokrine system**  Ikke almindelig  Sjælden  Ikke kendt | Hyperandrogenisme (hirsutisme, virilisme, akne, alopeci i maskulint mønster og/eller forhøjet androgen).  Hypothyroidisme.  Syndrom med uhensigtsmæssig produktion af antidiuretisk hormon (SIADH). |
| **Psykiske forstyrrelser**  Almindelig  Sjælden | Aggression#, agitation#, opmærksomheds-forstyrrelser#.  Unormal adfærd#, psykomotorisk hyperaktivitet#, indlæringsforstyrrelser#.  # Disse bivirkninger er hovedsagligt observeret i den pædiatriske population. |
| Nervesystemet  Almindelig  Ikke almindelig  Sjælden  Meget sjælden  Ikke kendt | Rystende hænder, paræstesier, hovedpine, hukommelsessvækkelse, nystagmus, svimmelhed. Forbigående og/eller dosisrelateret fin postural tremor, døsighed.  Der er observeret træthed og døsighed, apati og ataksi i forbindelse med kombinations­behandling med andre antiepileptika.  Hyperaktivitet, irritation.  Konfusion, kognitiv dysfunktion, tilfælde af stupor eller letargi, der kan udvikle sig til midlertidig koma (encefalopati)\*, diplopi.  Der er også rapporteret om hyperammoniæmi i forbindelse med neurologiske symptomer. I sådanne tilfælde skal det overvejes at udføre yderligere undersøgelser (se pkt. 4.3 Urinstofcyklusdefekter og risiko for hyperammoniæmi og pkt. 4.4 Patienter med risiko for hypokarnitinæmi).  Hallucinationer.  Reversibel demens i forbindelse med reversibel cerebral atrofi.  Der er rapporteret om isolerede tilfælde af ekstrapyramidale forstyrrelser, f.eks. reversibel parkinsonisme.  Anfaldsforværring, sedation. |
| Øre og labyrint  Sjælden  Meget sjælden | Tab af hørelsen (reversibelt eller irreversibelt, en årsagssammenhæng er ikke fast­slået).  Tinnitus. |
| Mave-tarm-kanalen  Meget almindelig  Almindelig  Ikke almindelig  Sjælden  Meget sjælden | Kvalme.  Opkastning, smerter i epigastriet, diaré\*\*.  Forøget spytafsondring\*\*.  Pankreatitis (der undertiden har et fatalt forløb, se pkt. 4.4), stomatitis.  Gingivalforstyrrelse (hovedsagelig gingival hyperplasi). |
| Nyrer og urinveje  Almindelig  Meget sjælden  Ikke kendt | Urininkontinens.  Fanconis syndrom (virkningsmekanismen er endnu uklar). Enuresis nocturna.  Nyresvigt, interstitiel nefritis, forværring af nyrefunktionen. |
| Hud og subkutane væv  Almindelig  Sjælden  Meget sjælden  Ikke kendt | Allergiske hudreaktioner i form af eksantem. Forbigående hårtab og tyndhårethed. Håret mister farve, håret krøller.  Negle- og neglerodslidelser.  Kutan vaskulitis, erythema multiforme.  Toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom), Stevens-Johnson syndrom.  Lægemiddeludslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hyperpigmentering. |
| Knogler, led muskler og bindevæv  Sjælden  Meget sjælden | Rhabdomyolyse (se pkt. 4.4).  Nedsat knogledensitet, osteopeni, osteoporose og frakturer hos patienter i langtidsbehandling med natriumvalproat. Mekanismen bag natriumvalproats påvirkning af knoglemetabolismen er ikke klarlagt. |
| Metabolisme og ernæring  Meget almindelig  Sjælden  Meget sjælden  Ikke kendt | Isoleret hyperammoniæmi, dvs. uden symptomer på nedsat leverfunktion. Det er ikke nødvendigt at afbryde behandlingen. Ikke-isoleret hyperammoniæmi, se pkt. 4.4.  Hyperinsulinæmi.  Fedme.  Hyponatriæmi.  Hypokarnitinæmi (se pkt. 4.3 og 4.4). |
| Vaskulære sygdomme  Ikke almindelig | Ikke alvorligt perifert ødem. |
| Luftveje, thorax og mediastinum  Ikke almindelig | Pleural effusion (eosinofil). |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  Almindelig  Sjælden | Vægtøgning (se pkt. 4.4) eller vægttab, forøget eller mindsket appetit.  Porfyri, hypotermi. |
| Immunsystemet  Sjælden  Ikke kendt | Systemisk lupus erythematosus (SLE).  Allergiske reaktioner (se også under Hud og subkutane væv), angioødem. |
| Lever og galdeveje  Ikke almindelig | Hepatisk dysfunktion nogle gange ledsaget af hyperammoniæmi og døsighed. Denne dysfunktion kan være meget svær og muligvis fatal, navnlig hos børn, og kan forekomme i løbet af de første 6 måneders behandling. |
| Det reproduktive system og mammae  Almindelig  Sjælden  Ikke kendt | Uregelmæssig menstruation, dysmenoré.  Forhøjet testosteronniveau, amenoré, polycystiske ovarier (PCO)\*\*\*, med hirsutisme som et almindeligt symptom på PCO, infertilitet hos mænd (se pkt. 4.6).  Anormal spermatogenese (med nedsat sædtal og/eller ‑bevægelighed). |
| Undersøgelser  Sjælden | Fald i koagulationsfaktorer (mindst en), unormale koagulationstests (såsom forlænget protrombintid, forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, forlænget trombintid, forlænget INR) (se pkt. 4.4 og 4.6).  Biotinmangel/biotinidase mangel. |

\*Enkelte, isolerede tilfælde eller tilfælde i forbindelse med forekomst af kramper under behandling. Symptomerne ophørte, når lægemidlet blev seponeret, eller hvis dosis blev reduceret. De fleste af disse tilfælde blev rapporteret i forbindelse med kombinationsbehandling (især med phenobarbital) eller efter pludselig forøgelse af dosis.

\*\* Disse bivirkninger er normalt forbigående og forekommer i starten af behandlingen. \*\*\* Da vægtforøgelse er en risikofaktor for polycystisk ovariesyndrom, skal patientens vægt overvåges nøje (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Valproats sikkerhedsprofil hos den pædiatriske population er sammenlignelig med den hos voksne, men nogle bivirkninger er alvorligere eller ses hovedsageligt hos den pædiatriske population. Der er en særlig risiko for svær leverskade hos spædbørn og små børn, især børn under 3 år. Små børn har også en særlig risiko for pancreatitis. Disse risici falder med stigende alder (se pkt. 4.4). Psykiske forstyrrelser som aggression, agitation, opmærksomhedsforstyrrelser, unormal adfærd, psykomotorisk hyperaktivitet og indlæringsvanskeligheder ses hovedsageligt hos den pædiatriske population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Ved vurdering af forgiftning bør risikoen for multipel toksicitet som følge af indtagelse af flere stoffer altid overvejes - for eksempel ved selvmordsforsøg.

Akut valproatforgiftning med serum­niveauer over 100 mikrog/ml forekommer meget sjældent både hos voksne og børn, men der er rapporteret mere alvorlige tilfælde af akut og kronisk overdosering med dødelig udgang.

*Symptomer:*

Typiske symptomer på valproatforgiftning er forvirring, sedation stigende til koma, muskelsvaghed, hyporefleksi eller arefleksi, miosis, hjerneødem, metabolisk acidose, hypernatriæmi hypotension, kardiovaskulær og respiratorisk dysfunktion. Høje serumniveauer har medført øget tendens til anfald og adfærdsmæssige ændringer.

Tilstedeværelsen af natrium i valproatformuleringerne kan forklare hypernatriæmi efter overdosering.

*Behandling:*

I tilfælde af mistanke om overdosering med valproat anbefales monitorering af patientens kliniske og mentale tilstand, respiratoriske tilstand, hjertefunktion (EKG, evt. telemetri) samt overvågning af laboratorieparametre inkl. elektrolytter, syre-base-status, hæmatologi, nyreparametre og leverenzymer. Omhyggelig monitorering er påkrævet for at kunne vurdere patientens tilstand og hurtigt reagere ved behov.

Da absorptionen efter en overdosering normalt sker langsommere, bør absorptionshæmmende tiltag som administration af aktivt kul (evt. ventrikeltømning) altid overvejes også længe efter indtagelsen (6‑12 timer). Man skal være opmærksom på at forhindre aspiration i forbindelse med de absorptionshæmmende tiltag, der evt. må foregå med anæstesiologisk assistance.

Forgiftning behandles med almindelig understøttende og symptomatisk behandling. Der skal sikres adækvat diurese. I svære tilfælde kan hæmodialyse eller hæmoperfusion fremme eliminationen. Naloxon er brugt med succes i nogle tilfælde.

Ved valproatoverdosering med deraf følgende hyperammoniæmi kan der gives i.v. carnitin i et forsøg på at normalisere ammoniumniveauet.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antiepileptika, fedtsyre-derivater,

ATC-kode: N03AG01.

Valproat er et antiepileptikum, uden strukturel lighed med den aktive komponent i andre antikonvulsiva. Valproat har påvist antikonvulsiv effekt hos forsøgsdyr og mennesker. En forøgelse af GABA-formidlet hæmning ved en præsynaptisk indvirkning på GABA-stofskiftet og/eller en direkte postsynaptisk effekt på ionkanaler i neuronale membraner er den generelt accepterede forklaring.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Valproat er tungt opløseligt i vand (1:800), mens natriumvalproat er let opløseligt i vand (1:0,4).

Prækliniske studier tyder på, at valproat ikke fjernes fra hjernen af multidrug-transportører.

Efter oral administration absorberes 90-100 % af dosis. Den maksimale plasma­koncentration opnås med opløsninger i løbet af 0,5-2 timer, med tabletter i løbet af 1-4 timer og med enterotabletter i løbet af 2-8 timer.

Steady state-koncentration opnås normalt efter 3-4 dages behandling. Tilfredsstillende virkning opnås sædvanligvis ved en plasmakoncentration på 340‑700 µmol/l, men der skal tages højde for patientens generelle situation.

Fordeling

Koncentrationen af valproat i cerebrospinalvæske er 10 % af den samtidige plasmakoncentration.

Fordelingsvolumen afhænger af alderen og er generelt 0,13‑0,23 l/kg, dog 0,13‑0,19 l/kg hos unge.

Op til 90-95 % af valproinsyren bindes til plasmaprotein, primært til albumin. Proteinbindingen falder med stigende doser. Plasmaproteinbindingen er lavere hos ældre patienter samt hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. I et studie sås forhøjede værdier af det frie aktive indholdsstof (fra 8,5 % til over 20 %) hos patienter med signifikant nedsat nyrefunktion

*Placentaoverførsel (se pkt. 4.6)*

Valproat passerer placentabarrieren hos dyr og mennesker.

* Hos dyr passerer valproat placenta i samme grad som hos mennesker
* Hos mennesker er koncentrationen af valproat i navlestrengen hos nyfødte ved fødslen undersøgt i flere publikationer.

Valproat-serumkoncentrationen i navlestrengen, som repræsenterer koncentrationen hos fostrene, svarede til eller var lidt højere end hos mødrene.

Valproat går over i modermælk. Ved steady state er koncentrationen i modermælk ca. 10 % af plasmakoncentrationen (se pkt. 4.6).

Biotransformation, elimination

Biotransformation foregår ved omdannelse til glucuronid og ved beta-, omega- og omega-1-oxidering. Ca. 20 % af den indgivne dosis udskilles i urinen som glucuronidester. Der findes over 20 metabolitter, hvoraf de, der stammer fra omega-oxidering anses for at være hepatotoksiske. Under 5 % af en administreret dosis valproat genfindes uomdannet i urinen. Hovedmetabolitten er 3-keto-valproat, hvoraf op til 3-60 % genfindes i urinen. Denne metabolit har antikonvulsiv virkning hos mus, mens dens virkning hos mennesker endnu ikke er afklaret.

I et studie var plasmaclearance 12,7 ml/min hos personer med epilepsi, mens det hos raske forsøgspersoner var 5‑10 ml/min. Clearance øges ved indtagelse af enzyminducerende antiepileptika. Når lægemidlet gives som monoterapi, har det en gennemsnitlig plasmahalveringstid på 12‑16 timer, hvilket ikke ændres under langtids­behandling.

Når lægemidlet anvendes i kombination med andre lægemidler (primidon, phenytoin, phenobarbital eller carbamazepin), falder halveringstiden til mellem 4 og 9 timer afhængigt af enzyminduktionen (se pkt. 4.5). Hos børn og unge over 10 år svarer clearance af valproat til den hos voksne. Hos børn under 10 år varierer den systemiske clearance af valproat med alderen. Hos nyfødte og spædbørn op til 2 måneder er clearance af valproat nedsat sammenlignet med voksne og er lavest umiddelbart efter fødslen. En gennemgang af den videnskabelige litteratur viser, at valproats halveringstid hos spædbørn under to måneder udviser betydelig variabilitet (1-67 timer). Hos børn i alderen 2-10 år er valproat-clearance 50 % højere end hos voksne.

Halveringstiden forlænges hos patienter med nedsat nyre- eller leverfunktion. I forbindelse med overdosering er der set halveringstider på op til 30 timer.

I tredje trimester øges fordelingsvolumen. Grundet øget hepatisk og renal clearance kan der forekomme fald i plasmakoncentrationen trods uændret dosering.

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

Valproat er hverken fundet mutagent i bakterier eller i muse-lymfomtesten in vitro og inducerede ikke DNA reparation i primære hepatocytkulturer fra rotter. In vivo er der imidlertid fundet modstridende resultater ved teratogene doser afhængigt af administrationsvejen. Efter oral administration, som er den overvejende administrationsvej hos mennesker, inducerede valproat ikke kromosomafvigelse i knoglemarv fra rotter eller dominerende dødelige virkninger hos mus. Intraperitoneal injektion af valproat øgede brud på DNA-streng og kromosomskade hos gnavere. Derudover er der rapporteret øgede søster-kromatidudvekslinger hos epileptiske patienter, der blev udsat for valproat sammenlignet med ubehandlede raske forsøgspersoner i publicerede studier. Imidlertid opnåedes modstridende resultater ved sammenligning af data hos epileptiske patienter behandlet med valproat og ubehandlede epileptiske patienter. Den kliniske relevans af disse DNA / kromosomfund er ukendt.

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af karcinogenicitet.

Reproduktionstoksicitet

Teratogent i dyreforsøg. Hos mennesker er der øget risiko ved anvendelse i første tri-mester. Valproat inducerer teratogene virkninger (misdannelser i flere organsystemer) hos mus, rotter og kaniner. Dyrestudier viser, at eksponering for valproat in utero resulterer i morfologiske og funktionelle ændringer af det auditive system hos rotter og mus.

Adfærdsmæssige abnormiteter er rapporteret hos førstegenerationsafkom af mus og rotter efter udsættelse in utero. Nogle adfærdsændringer blev også observeret i 2. generation, og de var mindre udtalt i 3. generation af mus efter akut eksponering for teratogene doser af valproat in utero af den første generation. De underliggende mekanismer og den kliniske relevans af disse fund er ukendt.

I toksicitetsstudier med gentagen dosering blev der rapporteret testikulær degeneration/atrofi eller anomal spermatogenese samt nedsat testikelvægt hos voksne rotter og hunde efter oral administration af doser på henholdsvis 400 mg/kg/dag og 150 mg/kg/dag med tilhørende NOAELs (*no observed adverse effect level*) for påvirkning af testikler på 270 mg/kg/dag hos voksne rotter og 90 mg/kg/dag hos voksne hunde. Sammenligningerne af sikkerhedsmargin baseret på ekstrapoleret AUC hos rotter og hunde indikerer, at der muligvis ikke er nogen sikkerhedsmargin.

Hos juvenile rotter blev nedsat testikelvægt kun observeret ved doser, der oversteg den maksimale tolererede dosis (fra 240 mg/kg/dag ved intraperitoneal eller intravenøs administration) og uden associerede histopatologiske forandringer. Der blev ikke observeret påvirkning af reproduktionsorganerne hos hanner ved de tolererede doser (op til 90 mg/kg/dag). På baggrund af disse data anses juvenile dyr ikke som mere udsatte over for testikulær påvirkning end voksne dyr. Relevansen af de testikulære fund for den pædiatriske population kendes ikke.

I fertilitetsstudier med rotter ændrede valproat-doser på op til 350 mg/kg/dag ikke reproduktionsevnen hos hanner. Mandlig infertilitet er imidlertid blevet identificeret som en bivirkning hos mennesker (se pkt. 4.6 og 4.8).

*Akut toksicitet*

Studier af akut toksicitet hos forskellige dyrearter har påvist LD50-værdier på mellem 1200 og 1600 mg/kg legemsvægt og 750 og 950 mg/kg legemsvægt efter henholdsvis oral og intravenøs administration.

*Kronisk toksicitet*

Testikelatrofi, degeneration af vas deferens og utilstrækkelig spermatogenese samt forandringer i lunger og prostatakirtel er påvist ved studier af kronisk toksicitet ved doseringer på mere end 250 mg/kg hos rotter og 90 mg/kg hos hunde.

Mutagent og karcinogent potentiale

I studier af karcinogenicitet hos rotter og mus sås en øget incidens af subkutane fibrosarkomer hos hanrotter ved høje doser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

* 1. **Hjælpestoffer**

Calciumstearat; silica, hydrofob kolloid; ammoniummethacrylat copolymer type B; ethylcellulose; dibutylsebacat; oliesyre, sorbinsyre, natriumhydroxid.

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

Orfiril Long 500 mg og 1000 mg: 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale beholder. Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30°C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Orfiril Long 500 mg: Enkeltdosisbeholder

50 stk.

100 stk.

200 stk.

Hospitalspakker: 10 x 50 stk.

Orfiril Long 1000 mg: Enkeltdosisbeholder

50 stk.

100 stk.

200 stk.

Hospitalspakker: 10 x 50 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

D-22335 Hamburg

Tyskland

**Repræsentant**

# Desitin Pharma A/S

Automatikvej 1, 4.

2860 Søborg

**8. MarkedsføringstilladelsesnumMER (-NUMRE)**

500 mg: 19055

1000 mg: 19056

**9. Dato for første markedsføringstilladelse**

24. oktober 1979

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. marts 2025