

 22. april 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Valproat "Life Medical", injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

 30618

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Valproat "Life Medical"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Natriumvalproat 100 mg/ml.

Hver ampul med 3 ml opløsning indeholder 300 mg natriumvalproat.

Hver ampul med 4 ml opløsning indeholder 400 mg natriumvalproat.

Hver ampul med 10 ml opløsning indeholder 1.000 mg natriumvalproat.

Hver ml opløsning indeholder 100 mg natriumvalproat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Injektions-/infusionsvæske, opløsning

 Klar, partikelfri væske.

Osmolaritet: 1.600-1.800 mOsm/l

pH: 7,0-9,0

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Behandling af

* Primære generaliserede epileptiske anfald såsom absence, myokloniske tonisk-kloniske anfald.
* Partielle og sekundære generaliserede anfald.

Valproat "Life Medical" kan anvendes midlertidigt hos epileptiske patienter, hvor oral valproatbehandling ikke er mulig.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

 Dosering

 Den daglige dosis bør baseres på alder og legemsvægt. Det bør tages i betragtning, at der er stor individuel variation i følsomhed over for natriumvalproat.

 Forbindelsen mellem daglig dosis, serumkoncentrationer og terapeutisk effekt er ikke undersøgt til bunds, den optimale dosis bør således hovedsageligt bestemmes på baggrund af klinisk respons. Ud over klinisk overvågning kan bestemmelse af natriumvalproatets plasmaniveau tages i betragtning i tilfælde, hvor der ikke kan opnås tilstrækkelig kontrol med epileptiske anfald, eller hvis der er mistanke om bivirkninger.

 Normalt opnås terapeutisk effekt ved plasmakoncentrationer på 340-700 μmol/l.

Den anbefalede, gennemsnitlige, daglige dosis ved 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 en højere valproat-clearance hos disse patientgrupper. Hos spædbørn under 2 måneder skal det bemærkes, at halveringstiden for valproat kan være op til 67 timer, hvilket bør tages i betragtning ved forøgelse af doseringen med henblik på vedligeholdelsesbehandling.

 Introduktion til valproat behandling og vedligeholdelsesbehandling

 For en ny patient anbefales det først at give en natriumvalproat-bolusdosis på 5-10 mg/kg som en langsom intravenøs (i.v.) injektion over 3-5 minutter. Dosen skal forøges med 5 mg hver fjerde til syvende dag op til den anbefalede vedligeholdelsesdosis for pågældende aldersgruppe, eller indtil en tilfredsstillende klinisk respons er opnået. Den totale døgndosis skal fordeles over 3-4 enkelte indgivelser. For patienter, der tidligere har modtaget lægemidlet, anbefales det at give en dosis svarende til den normale enkeltdosis *per os* (mg) som en langsom intravenøs (i.v.) injektion over 3-5 minutter eller som en kortvarig infusion. Om nødvendigt fortsættes med gentagne injektioner hver sjette time elle langsom intravenøs infusion på 0,6-1 mg/kg/time, indtil patienten er i stand til at tage medicinen oralt. Hos børn anbefales vedligeholdelsesdosen med natriumvalproat på 30 mg/kg/24 timer. Men hvis der ikke opnås tilstrækkeligt kontrol med anfald, kan døgndosen øges til 40 mg/kg. I sådanne tilfælde bør plasmakoncentrationen af valproinsyre overvåges jævnligt.

 Den anbefalede maksimaldosis i døgnet for voksne er 2.400 mg.

 Det bør overvejes at fortsætte behandling med en oral formulering så hurtigt som muligt ved anvendelse af anbefalede standarddoser.

Særlige patientgrupper

*Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med nyresvigt skal der tages højde for stigningen i det frie plasmavalproat­niveau, og dosis reduceres tilsvarende. Se pkt. 5.2.

 *Pædiatrisk population*

 Eliminering af valproinsyre reduceres hos småbørn: Halveringstiden er omkring 60 timer. Koncentrationer af serumvalproinsyre skal overvåges nøje hos disse patienter.

*Piger og fertile kvinder*

Behandling med Valproat "Life Medical" skal initieres og overvåges af en specialist, der har erfaring med behandling af epilepsi. 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 (se 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).

Indgivelsesmåde

Intravenøs anvendelse.

Indgives som langsom intravenøs (i.v.) injektion over 3-5 minutter.

**4.3 Kontraindikationer**

Valproat "Life Medical" er kontraindiceret i følgende situationer:

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller nogen af hjælpestofferne angivet i pkt. 6.1.
* Nedsat lever- og/eller pankreatisk funktion
* Personlig eller families sygehistorie med svær hepatitis, især medicinrelateret.
* Leverporfyri
* Patienter med kendte lidelser i urinsyrecyklen (se pkt. 4.4).
* Valproat er kontraindiceret hos patienter med mitokondriale sygdomme forårsaget af mutationer i det nukleære gen, som koder for mitokondrieenzympolymerase y (POLG), f.eks. Alpers-Huttenlocher syndrom og hos børn under 2 år, der mistænkes for at have en POLG-relateret sygdom (se pkt. 4.4).
* Hæmoragisk diatese
* Trombocytopeni.
* 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).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

|  |
| --- |
| **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).Valproat "Life Medical" 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).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.• 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.GraviditetstestGraviditet 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.PræventionFertile 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 specialistSpecialisten 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 graviditetVed 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.I tilfælde af graviditetHvis 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.UddannelsesmaterialerFor 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. |

Leverskade

Natriumvalproat har haft ord for at kunne forårsage alvorlig, endog dødelig leverskade. Patienter med en særlig risiko for alvorlig leverskade omfatter patienter med tidligere leversygdom og børn under 3 år i multipel antikonvulsiv behandling, en genetisk metabolisk lidelse og svær epilepsi med hjerneskade og mental retardation. Der bør udvises særlig forsigtighed ved anvendelse af natriumvalproat hos disse patientgrupper. Efter 3-årsalderen formindskes risikoen væsentligt og reduceres gradvist med alderen. I de fleste tilfælde opstår leverskaden inden for de første 6 måneder af behandlingen.

 *Tegn, der tyder på leverskade*

 Kliniske symptomer er afgørende for en tidlig diagnose. Ikke-specifikke symptomer såsom utilpashed, asteni, døsighed, anoreksi, sløvhed, opkastning, mavesmerter samt nedsættelse af natriumvalproat-medicinens virkning kan gå forud for alvorlig leverskade. Symptomerne starter gerne helt spontant. Hvis det sker, skal medicineringen standses.

Hos patienter med epilepsi kan tilbagefald i anfald være et tegn på leverskade.

Patienterne (eller hos børn, forældrene) bør instrueres i straks at indberette sådanne tegn til en læge, hvis de skulle forekomme. Der bør øjeblikkeligt foretages undersøgelser, herunder klinisk undersøgelse og testning af leverfunktionen.

*Påvisning af leverskade*

Der bør udføres tests af leverfunktionen før påbegyndelse af behandling (se pkt. 4.3) og herefter regelmæssigt i de første 6 måneder af behandlingen, især hos patienter med forhøjet risiko. Som med andre antiepileptika kan der observeres svage, forbigående stigninger i enkelte leverenzymer, især i begyndelsen af behandlingen. Der anbefales mere omfattende biologiske undersøgelser for disse patienter. De mest almindelige relevante tests er dem, der afspejler proteinsyntese, især protrombinhastighed. Behandlingen skal standses, hvis der bekræftes en unormalt lav protrombinhastighed, især i forbindelse med andre biologiske abnormiteter (signifikant fald i fibrinogen og koagulationsfaktorer, øget bilirubinniveau og hævede transaminaser). Som en forsigtighedsforanstaltning, og hvis de tages samtidig, bør salicylater også seponeres, da disse anvender samme metaboliske bane. Der bør foretages dosisjusteringer som relevant, og om nødvendigt gentagelse af tests.

Pancreatitis

Natriumvalproat bør anvendes med forsigtighed hos patienter med betændelse i bugspytkirtlen. Af samme grund bør patienter, der oplever akutte mavesmerter, modtage omhyggelig medicinsk vurdering. Hvis der diagnosticeres pancreatitis, skal medicinering med natriumvalproat seponeres.

Der har været indberettet meget svære tilfælde af pancreatitis, som kunne være livstruende. Små børn er især i farezonen; denne risiko reduceres med alderen. Vanskelige anfald, alvorlige neurologiske abnormiteter eller anden samtidig antikonvulsiv behandling kan øge risikoen for pancreatitis. Leversvigt med pancreatitis øger risikoen for dødelig udgang.

 Selvmordstanker og -adfærd

 Der har været indberettet selvmordstanker og -adfærd hos patienter, behandlet med antiepileptiske præparater for flere indikationer. En meta-analyse af randomiserede placebo-kontrollerede forsøg med antiepileptiske lægemidler har også vist en mindre øget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen for denne risiko er ikke kendt, men de tilgængelige data udelukker ikke muligheden for en øget risiko med natriumvalproat. Derfor skal patienten overvåges for tegn på selvmordstanker og -adfærd, og der bør overvejes passende behandling. Patienten (og dennes plejere) bør rådes til at søge lægehjælp, hvis der opstår tegn på selvmordstanker eller -adfærd.

*Patienter med kendt eller mistænkt mitokondriel sygdom*

 Valproat kan udløse eller forværre kliniske tegn på latente mitokondriale sygdomme forårsaget af mutationer af mitokondrie DNA såvel som det nuklearkodede POLG-gen. Der er specielt indrapporteret valproat-induceret akut leversvigt og leverrelaterede dødsfald især hos patienter med arvelige neurometaboliske syndromer forårsaget af mutationer i genet for mitokondrie-POLG-enzymet, f.eks. Alpers-Huttenlocher Syndrom. Der bør mistænkes POLG-relaterede lidelser hos patienter med familiehistorie eller tegn på symptomer på en POLG-relateret lidelse, herunder uforklarlig encefalopati, refraktær epilepsi (fokal, myoklon), status epilepticus, udviklingshæmning, psykomotorisk regression, axon sensorimotorisk neuropati, myopati, ataksi cerebellaris, opthalmoplegi eller kompliceret migræne med aura occipital. Der bør udføres POLG-mutationstest i henhold til almindelig klinisk praksis til diagnostisk vurdering af sådanne lidelser (se pkt. 4.3).

Forværrede konvulsioner

Som med andre antiepileptika kan visse patienter på valproat opleve reversibel forværring i konvulsionsfrekvens og sværhedsgrad (inklusive status epilepticus) eller påbegyndelsen af nye typer konvulsioner i stedet for forbedring. I tilfælde af forværrede konvulsioner bør patienten rådes til straks at konsultere sin læge (se pkt. 4.8).

Andre forholdsregler

Det anbefales at tage blodprøver (antal blodlegemer, inklusive blodpladetal-, blødningstid- og koagulationstidstests) inden behandlingens start eller før en operation, og i tilfælde af spontane blå mærker eller blødning (se pkt. 4.8).

Natriumvalproat bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion. Binding til serumalbumin er nedsat, mens fordelingsvolumen er forøget. Det kan være nødvendigt at nedsætte dosis. Dosis bør justeres i henhold til klinisk respons, da overvågning af plasmakoncentrationer kan være vildledende.

Nedsat leverfunktion

Valproat "Life Medical" elimineres hovedsageligt gennem nyrerne, dels i form af ketonlegemer, som kan påvirke test af urinketonbestemmelse og give falske positiver hos diabetespatienter.

Insufficiens i enzymatisk urinsyrekredsløb

Hvis der er mistanke om insufficiens i det enzymatiske urinstofkredsløb, bør blodets amoniakniveau bestemmes forud for behandlingens start på grund af risikoen for hyperammonæmi med natriumvalproat.

Vægtforøgelse

Patienten bør advares om risiko for vægtøgning ved indledning af behandling, da vægtforøgelse er en risikofaktor for polycystisk ovariesyndrom (se pkt. 4.8). Der bør anvendes passende strategier for at minimere en sådan risiko. Der bør også holdes øje med eventuelle ændringer i menstruationscyklus. Hvis vægtforøgelse fortsætter til trods for fornuftig kost, bør behovet for behandling genvurderes i hvert enkelt tilfælde.

Lidelser i immunsystemet

Selvom immunforstyrrelser kun er konstateret i usædvanlige tilfælde under brug af natriumvalproat, bør den potentielle fordel ved natriumvalproat vejes mod den potentielle risiko hos patienter med systemisk lupus erythematosus.

Seponering af natriumvalproat eller omskiftning til anden antiepileptisk medicin skal gøres med forsigtighed og kun gradvist. For hurtige ændringer kan føre til pludselig stigning i anfald.

Det er blevet konstateret i visse *in vitro* undersøgelser, at natriumvalproat kan stimulere HI-virusreplikation. Denne effekt er imidlertid beskeden og afhænger af de anvendte undersøgelsesmodeller og/eller individuel cellerespons til natriumvalproat. Den kliniske relevans er uklar. Ikke desto mindre bør dette tages i betragtning ved tolkning af resultaterne af virusprøveovervågning af hiv-positive patienter, der modtager behandling med natriumvalproat.

Carnitin palmitoyltransferase (CPT), type II, insufficiens

Patienter med en underliggende carnitin palmitoyltransferase (CPT) type II-mangel bør advares om den større risiko for rabdomyolyse, når de får natriumvalproat.

Børn

Hos små børn vil behandling med natriumvalproat kun i exceptionelle tilfælde være det første valg. Det bør anvendes med ekstrem forsigtighed og efter omhyggelig overvejelse af fordel/risikoratio, og så vidt muligt kun administreres som monoterapi.

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

Natriumvalproats indvirkning på andre lægemidler

*Neuroleptika, MAO-hæmmere, antidepressiva og benzodiazepiner*

Natriumvalproat kan forstærke virkningen af andre psykotropiske midler, såsom neuroleptika, MAO-hæmmere, antidepressiva og benzodiazepiner; Derfor anbefales klinisk overvågning med dosisjustering når relevant.

*Litium*

Natriumvalproat har ingen effekt på niveauet af serumlitium.

*Fenobarbital*

Natriumvalproat øger fenobarbitale plasmakoncentrationer (på grund af hæmning af leverkatabolisme), og der kan forekomme sedation, især hos børn. Derfor anbefales klinisk overvågning i de første 15 dage af kombinationsbehandling, med øjeblikkelig reduktion af fenobarbitaldoser, hvis sedation forekommer, og bestemmelse af fenobarbital-plasmaniveau, når relevant.

*Primidon*

Natriumvalproat øger primidon plasmakoncentrationer med forværring af dets bivirkninger (såsom sedation); disse tegn ophører ved langvarig behandling. Der anbefales klinisk overvågning, især i begyndelsen af kombinationsbehandling, og dosisjustering når relevant.

*Phenytoin*

Natriumvalproat nedsætter den samlede plasmakoncentration i phenytoin. På den anden side øger natriumvalproat phenytoin fri form med mulige symptomer på overdosering (valproinsyre fortrænger phenytoin fra dets plasmaproteinbindingssteder og reducerer dets leverkatabolisme). Derfor anbefales klinisk overvågning. Når plasmaniveau for phenytoin bestemmes, skal den frie form evalueres.

*Ethosuximid*

Natriumvalproat øger plasmaniveau i ethosuximid med op til 50 %. Ved kombinationsbehandling anbefales overvågning af plasmaniveau for ethosuximid.

*Carbamazepin*

Der har været indrapporteret klinisk toksicitet, når natriumvalproat blev administreret samtidigt med carbamazepin, da natriumvalproat kan forstærke carbamazepins toksiske virkninger. Der anbefales klinisk overvågning, især i begyndelsen af kombinations­behandling samt dosisjustering når relevant.

*Lamotrigin*

Natriumvalproat reducerer metabolismen i lamotrigin og øger lamotrigins gennemsnits­halveringstid med næsten to gange. Denne interaktion kan føre til forhøjet lamotrigin-toksitet, især svært hududslæt. Derfor anbefales klinisk overvågning, og lamotrigindosen bør nedsættes eller standses, hvis relevant.

*Zidovudin*

Natriumvalproat kan øge plasmakoncentration i zidovudin og føre til forhøjet ziduvudin-toksicitet. Det kan være nødvendigt at reducere zidovudindosen.

*Felbamat*

Valproinsyre kan forhøje serumniveauet på felbamat med ca. 30-50 %.

*Olanzapin*

Valproinsyre kan nedsætte plasmaniveauet i olanzapin.

*Rufinamid*

Valproinsyre kan forhøje plasmaniveauet i rufinamid. Stigningen afhænger af valproinsyrens koncentration. Det er nødvendigt at udvise forsigtighed, især for børn, da denne effekt er større hos børn.

*Propofol*

Valproinsyre kan forhøje plasmaniveau i zidovudins. Der bør overvejes reduktion af propofoldosis, når det anvendes samtidigt med valproat.

*Nimodipin*

Hos patienter, der behandles samtidigt med natriumvalproat og nimodipin, kan eksponeringen for nimodipin forøges 50 %. Nimodipindosen bør derfor nedsættes i tilfælde af hypotension.

Andre lægemidlers indvirkning på natriumvalproat

Antiepileptika med enzyminducerende virkninger *(herunder phenytoin, fenobarbital, carmazepin)* reducerer valproinsyrens serumkoncentrationer. Dosis bør ved kombinationsbehandling justeres i henhold til klinisk respons og bestemmelse af serumkoncentrationer.

På den anden side nedsætter kombinationen af *felbamat* og natriumvalproat valproinsyrens clearance med 22 % - 50 % og øger dermed plasmakoncentrationerne i valproinsyre. Natriumvalproatdosen bør overvåges.

Koncentrationen af valproinsyremetabolitter kan øges ved samtidig anvendelse af phenytoin eller fenobarbital. Derfor skal patienter, der behandles med disse to lægemidler, overvåges omhyggeligt for tegn og symptomer på hyperammoniæmi.

*Mefloquin* forøger valproinsyrens metabolisme og har konvulsiv effekt. Derfor kan epileptiske anfald forekomme under kombinationsbehandling.

I tilfælde af samtidig anvendelse af natriumvalproat og *højt proteinbundne præparater (acetylsalisylsyre) øges* serumniveauet.

Protrombin-niveauet bør overvåges nøje ved samtidig anvendelse med K-vitamin-afhængige faktor antikoagulantia.

*Cimetidin* eller *erythromycin*

Serumkoncentration i valproinsyren kan stige (som resultat af reduceret levermetabolisme) i tilfælde af samtidig anvendelse af *cimetidin* eller *erythromycin.*

*Carbapenemer (såsom panipenem, meropenem, imipenem):* Der er indberettet fald i serumniveau i valproinsyre, når det administreres samtidigt med carbapenemer, hvilket resulterer i et fald på 60 % - 100 % i valproinsyre-niveauet i løbet af to dage. På grund af den hurtige indtræden samt omfanget af faldet er samtidig administration af carbapenemer hos patienter på valproinsyre vanskeligt at gennemføre, og bør derfor undgås (se pkt. 4.4).

*Rifampicin*

Rifampicin kan forringe blodets niveau af valproinsyre, hvilket resulterer i manglende terapeutisk effekt. Derfor kan dosisjustering af valproat blive nødvendig, når det administreres samtidigt med rifampicin.

*Proteasehæmmere*

Proteasehæmmere, såsom lopinavir og ritonavir, nedsætter valproatplasmakoncentrationen ved samtidig anvendelse.

*Colestyramin*

Colestyramin kan nedsætte valproatplasmakoncentrationen ved samtidig anvendelse.

*Cisplatin*

Cisplatin kan nedsætte serumkoncentrationen i valproat. Derfor er nøje overvågning af valproatkoncentrationen nødvendig under cisplatinbaseret kemoterapi, fordi anticancermidler kan reducere serumkoncentrationen og valproats antiepileptiske aktivitet.

Andre interaktioner

*Topiramat*

Samtidig administration af valproat og topiramat har været associeret med encephalopati og/eller hyperammonæmi. Patienter, der behandles med disse to lægemidler, bør overvåges omhyggeligt for tegn og symptomer på hyperammonæmisk encephalopati.

*Quetiapin*

Samtidig administration med natriumvalproat og quetiapin kan forhøje risiko for neutropeni/leukopini.

*Alkohol*

Der har været tale om, at natriumvalproat kan forstærke virkningerne af CNS-depressiva.

**4.6 Graviditet og amning**

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

Graviditet

*Teratogenicitet og effekt på udvikling*

Valproat passerer placenta.

*Eksponeringsrisiko relateret til antiepileptika*

Misdannelser har overordnet set vist sig at være to til tre gange mere almindeligt hos børn født af mødre, der modtager behandling med antiepileptika, sammenlignet med indrapporterede niveauer i befolkningen generelt (3 %). De mest almindeligt indrapporterede misdannelser er mundspalte, kardiovaskulære misdannelser og defekt neuralrørlukning.

Et fosters eksponering for antiepileptisk medicin kan være forbundet med forsinket udvikling, hvilket har været indberettet om børn født af mødre med epilepsi. Udover brug af epileptisk medicin under graviditeten omfatter andre faktorer, der påvirker forsinket udvikling, genetiske faktorer, forældrenes intelligenskvotient (IQ), epilepsi hos moderen, miljøforhold og social baggrund.

Ubehandlet epilepsi og brat seponering af antiepileptisk behandling kan medføre alvorlige anfald, som udgør en risiko for moderen og fosteret.

*Graviditetseksponeringsrisiko relateret til valproat*

Både monoterapi og kombinationsbehandling med valproat har været forbundet med unormale graviditetsudfald. Tilgængelige data antyder, at antiepileptisk kombinationsbehandling med valproat er forbundet med større risiko for medfødte misdannelser end monoterapi med valproat.

*Medfødte misdannelser*

Data, der hidrører fra en meta-analyse (herunder registre og kohortestudier) har vist, at 10,73 % af børn født af kvinder med epilepsi, der blev eksponeret for valproat under graviditeten, lider af medfødte misdannelser (95 % CI:8,16-13,29). Dette udgør en større risiko for væsentlige misdannelser sammenlignet med den almindelige befolkning, hvor risikoen er omkring 2-3 %. Selv om risikoen er dosisafhængig, kan der ikke angives nogen tærskel-dosis, under hvilken der ikke foreligger nogen risiko.

Tilgængelige data viser øget forekomst af mindre og større misdannelser. De mest almindelige typer af misdannelser omfatter neuralrørdefekt, ansigtsdysmorfisme, hareskår og ganespalte, craniostenose, hjerte-, nyre- og urogenitale skavanker, defekte ekstremiteter (herunder bilaterale aplasi i radiussen) og flere anomalier i forskellige kropssystemer.

*Udviklingsforstyrrelser*

Data har vist, at fosterets eksponering for valproat *in utero* kan have skadelig virkning på barnets mentale og fysiske udvikling. Selv om risikoen er dosisafhængig, kan der ikke angives nogen tærskel-dosis, under hvilken der ikke foreligger nogen risiko. Den nøjagtige risikoperiode med disse virkninger under svangerskabet er usikker, og muligheden for en risiko gennem hele graviditeten kan ikke udelukkes.

Undersøgelser af børn i førskolealderen udsat for valproat *in utero* viser, at op til 30-40 % oplever forsinkelser i den tidlige udvikling; de er f.eks. sene til at tale og gå, har ringere intellektuelle evner, dårlige sprogfærdigheder (tale og forståelse) samt hukommelsesbesvær.

Intelligenskvotienten (IQ) målt hos skolebørn (6 år) som har været eksponeret for valproat som foster var i gennemsnit 7-10 point lavere end hos børn udsat for andre antiepileptika. Selv om andre forstyrrende faktorer ikke kan udelukkes, er der tegn på, at risikoen for nedsat intellektuel funktion hos børn udsat for valproat kan være helt uafhængig af moderens IQ.

Der er kun begrænsede data om langsigtede resultater.

Tilgængelige data viser, at børn, udsat for valproat *in utero* har forhøjet risikofor lidelser inden for det autistiske spektrum (ca. tre gange risiko) og infantil autisme (ca. fem gange risiko) sammenlignet med den generelle studiepopulation.

Begrænsede data tyder på, at børn udsat for valproat *in utero* kan være mere tilbøjelige til at udvikle symptomer på opmærksomhedssvigt/hyperaktivitet (ADHD).

*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.

*Gravide kvinder*

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 neuralrørdefekter, som kan opstå under alle graviditeter. Den foreliggende evidens tyder dog ikke på, at det forhindrer fosterskader eller misdannelser som følge af valproateksponering.

Risiko hos nyfødte

* + Der har været indrapporteret meget sjældne tilfælde med hæmoragisk syndrom hos nyfødte, hvis mødre havde taget valproat under graviditeten. Dette hæmoragiske syndrom er relateret til trombocytopeni, hyperfibrinogenæmi og/eller til fald i andre koagulationsfaktorer. Der er også blevet rapporteret om afibrinogenæmi, hvilket kan være dødeligt. Dette syndrom skal imidlertid skelnes fra faldet i K-vitaminfaktorer induceret af fenobarbitale og enzymatiske induktorer. Derfor skal blodpladetal, fibrinogen-plasmaniveau, koagulationstest og koagulationsfaktorer undersøges hos de nyfødte.
	+ Der er blevet indrapporteret tilfælde af hypoglykæmi hos nyfødte, hvis mødre havde taget valproat under det tredje trimester af graviditeten.
	+ Der er blevet indrapporteret tilfælde af hypotyreroidisme hos nyfødte, hvis mødre havde taget valproat under graviditeten.
	+ Abstinenssymptomer (som f.eks. agitation, irritabilitet, overspændthed, skælven, hyperkinesi, tonicitetsforstyrrelser, rysten, kramper og spiseforstyrrelser) kan forekomme hos nyfødte, hvis mødre har taget valproat i det sidste trimester af graviditeten.

Amning

Valproat udskilles i modermælken med en koncentration på mellem 1 % - 10 % af moderens serumniveauer. Der er observeret hæmatologiske lidelser hos nyfødte/spædbørn, der blev ammet af behandlede kvinder (se pkt. 4.8).

Der må træffes en beslutning om enten at afbryde amning eller afbryde/afstå fra behandling med Valproat "Life Medical" ved at sammenholde fordelene ved amning for barnet og fordelene ved behandling for kvinden.

Fertilitet

Der er blevet indrapporteret amenorré, polycystiske æggestokke og forhøjet testosteronniveau hos kvinder, der anvender valproat (se pkt. 4.8). Administration af valproat kan muligvis også nedsætte den mandlige forplantningsevne (se pkt. 4.8). Sagsrapporter tyder på, at fertilitetsdysfunktioner er reversible efter seponering af behandlingen.

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

Mærkning.

Lægemidlet kan svække evnen til at køre bil og udføre opgaver, der kræver præcision (risiko for døsighed, især ved kombinationsbehandling eller med benzodiazepiner, se pkt. 4.3). Ved behandlingens indledning skal patienten lade være med at køre bil eller anvende farlige maskiner, indtil virkningen af medicinen er kendt.

**4.8 Bivirkninger**

Gastrointestinale symptomer er de mest almindelige bivirkninger forbundet med natriumvalproat hos voksne og ses i begyndelsen af behandlingen. Disse er normalt milde eller moderate, forbigående og kræver sjældent seponering af behandling. De kan måske undgås ved at tage medicinen sammen med maden.

Bivirkninger klassificeres som følger

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)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Meget almindelig | Almindelig | Ikke almindelig | Sjælden | Meget sjælden |
| Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl.cyster og polypper) |  |  |  | Myelodysplastisk syndrom  |  |
| Blod og lymfesystem |  | Anæmi, trombocytypeni (se pkt. 4.4) | Pancytopeni, leukopeni | Knoglemarvsuppression, erythrogenesis imperfecta, agranulocytose, makrocytisk anæmi, makrocytose | Eosinofili, nedsat ibrin-ogen-niveau |
| Det endokrine system |  |  | Syndrom med uhensigtsmæssig sekretion af ADH (SIADH), hyperandrogenisme (behåring, virilitet, skaldethed hos mænd og overproduktion af androgen) | Hypotyreoidisme |  |
| Metabolisme og ernæring  |  | Hyponatriæmi, hyperinsulinæmi, HDL-kolesterol-reduktion, vægtforøgelse7  |  | Hyperammonæmi1, adipositas |  |
| Psykiske forstyrrelser |  | Forvirrings-tilstand, hallucinationer, aggression2,agitation2, koncentrationsbesvær2, anoreksi |  | Unormal adfærd2, psykomotorisk hyperaktivitet2, indlæringsvanskelig-heder2, problemer med at falde i søvn | Psykose, angst, depression |
| Nervesystemet  | Tremor | Ekstrapyramidale lidelser, stupor2, døsighed, kramper3, nedsat hukommelse, hovedpine nystagmus, svimmelhed4 | Koma3, encefalopati2, letargi3, forbigående parkinsonisme, ataksi, paræstesi, forværrede konvulsioner (se pkt. 4.4) | Transient demens med forbigående hjerneatrofi, diplopi, dysartri, koordinationsforstyrrelser |  |
| Øre og labyrint  |  | Døvhed |  |  |  |
| Vaskulære sygdomme  |  | Blødning (se pkt. 4.4 og 4.6) | Vasculitis |  |  |
| Luftveje, thorax og mediastinum  |  |  | Pleuraekssudat  |  |  |
| Mave-tarm-kanalen  | Kvalme5 | Opkastning, tandkøds-lidelser (hovedsageligt gingival hyperplasi), stomatitis, smerter i øvre abdomen5, diarré5 | Pancreatitis (undertiden dødelig, se pkt. 4.4) |  |  |
| Lever og galdeveje |  | Leverskade (se pkt. 4.4) |  |  |  |
| Hud og subkutane væv |  | Alopeci (forbigående og/eller dosisrelateret), lidelse i negle og neglebånd, allergiske hudreaktioner i form af eksantem | Angioødem, udslæt, hårlidelser (såsom abnorm struktur, misfarvning, unormal hårvækst) | Toksisk epidermal nekrolyse, Stevens-Johnsons Syndrom, erythema multiforme, lægemiddel-reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |  |
| Knogler, led, muskler og bindevæv |  |  | Nedsat knoglemineral-tæthed6, knoglenedbryd-ning6,osteoporose6, og frakturer | Lupus erythematosus systematicus (se pkt. 4.4), rabdomyolyse (se pkt. 4.4) |  |
| Nyrer og urinveje  |  |  | Nedsat nyrefunktion | Enuresis, tubulointerstitial nefritis, reversibelt Fanconi syndrom |  |
| Det reproduktive system og mammae  |  | Dysmenoré | Amenorré | Mandlig infertilitet, polycystiske æggestokke |  |
| Medfødte, familiære og genetiske sygdomme | Medfødte misdannelser og udviklingsforstyrrelser (se pkt. 4.4 og pkt. 4.6) |  |  |  |  |
| Medfødte, familiære og genetiske sygdomme |  | Hypersensitivitet | Hypotermi, ikke-alvorligt perifert ødem |  |  |
| Undersøgelser  |  |  |  | Nedsatte koagulationsfaktorer, unormale koagulationstests (såsom prolrombintid forlænget, aktiveret partiel tromboplastintid forlænget, trombintid forlænget, INR forøget), mangel på biotin eller biotinidase  |  |

1 Der kan forekomme isolerede tilfælde af moderat hyperammonæmi uden ændringer i leverfunktionstest, hvilket ikke bør føre til afbrydelse af behandlingen. Der har været rapporteret om tilfælde af hyperammonæmi i forbindelse med neurologiske symptomer. I sådanne tilfælde bør der overvejes yderligere undersøgelser.

2 Disse bivirkninger er hovedsageligt set hos børn.

3 Der er rapporteret om få tilfælde af sløvhed og apati, hvilket i visse tilfælde førte til forbigående koma/encephalopati. Dette var isolerede tilfælde eller forbundet med stigning i anfald under behandling og aftog ved seponering af behandling eller dosisreduktion. Disse tilfælde fandt hovedsageligt sted i forbindelse med kombinationsbehandling (især med fenobarbital eller topiramat) eller efter en brat forøgelse af natruimvaproatdosen.

4 Svimmelhed nogle få minutter efter administration af intravenøs injektion, hvilket forsvinder spontant i løbet af nogle minutter.

5 Der forekommer kvalme, smerter i øvre abdomen og diarré hos visse patienter, ofte i begyndelsen af behandlingen. Disse symptomer forsvinder sædvanligvis i løbet af få dage og kræver ikke seponering af behandlingen. Der har også været observeret kvalme i de første minutter efter administration af intravenøs injektion, dette forsvinder spontant i løbet af kort tid.

6 Der er indberettet nedsat knoglemineraltæthed, osteopeni, osteoporose og knoglebrud ved langsigtet behandling med natriumvalproat. Det er ikke kendt, hvordan natriumvalproat indvirker på knoglemetabolismen.

7 Da vægtforøgelse udgør en risikofaktor for polycystisk ovariesygdom, skal den overvåges nøje (se pkt. 4.4).

Bivirkninger, der er indrapporteret efter markedsføring

*Lidelser i blod og lymfe*

Der har været indrapporteret isolerede tilfælde af nedsat trombocytaggregation og langvarig blødningstid, normalt uden kliniske tegn. Disse har været forbundet med høje doser, (natriumvalproat i særdeleshed har en hæmmende virkning på anden fase af trombocytaggregation, se også pkt. 4.6).

Pædiatrisk population

Valproats sikkerhedsprofil hos den pædiatriske population er sammenlignelig med den hos voksne, men nogle bivirkninger er mere alvorlige 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). Psykiatriske 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 evaluering af forgiftning bør muligheden for flere toksiciteter på grund af indtagelse af flere forskellige præparater altid overvejes - for eksempel i forbindelse med selvmordsforsøg.

 Tegn og symptomer

 I tilfælde af overdosering er de mest almindeligt beskrevne virkninger CNS-symptomer, lige fra døsighed til dyb bevidstløshed. Følgende symptomer er mulige: kvalme, opkastning, svimmelhed (dosis overskredet 5-6 gange) og depression i centralnervesystemet, dyb bevidstløshed og nedsat respirationsfunktion (dosis oversteget 10-20 gange), hypotension og kredsløbssammenbrud eller chok. Der har været indberettet metabolisk acidose i forbindelse med massiv overdosis. Massiv overdosis kan resultere i dødsfald, men er ualmindeligt.

Tilstedeværelsen af natriumvalproat kan føre til hypernatremi, hvis der tages overdosis.

Behandling

Overvågning af patientens kliniske og mentale tilstand, respiratoriske tilstand, hjertefunktion (EKG, telemetri) og monitorering af laboratorieparametre, herunder elektrolytter, syre-base status, hæmatologi, nyreparametre og leverenzymer, skal udføres. Nøje overvågning er nødvendig for at vurdere patientens tilstand og reagere hurtigt efter behov. Ved oral indtagelse kan absorption forhindres ved indgift af aktivt kul, som derfor altid bør overvejes efter indtagelse. Der skal udvises forsigtighed for at forhindre aspiration forbundet med absorption-hæmmende foranstaltninger, der kan forekomme, muligvis ved anæstesiologisk assistance.

Forgiftning er underlagt generel understøttende og symptomatisk behandling. Tilstrækkelig diurese bør sikres. I alvorlige tilfælde kan hæmodialyse eller hæmoperfusion øge elimineringen. Naloxon er blevet anvendt med succes i nogle tilfælde.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode N 03 AG 01. Antiepileptika, fedtsyrederivater.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Natriumvalproat har vist sig at have antiepileptisk effekt i dyreforsøgsmodeller. Det har også vist sig at være effektivt til behandling af epilepsi hos mennesker. Virkningsmekanismen for natriumvalproat er ikke kendt. Der har været præsenteret adskillige hypoteser vedrørende virkningsmekanismen. Effekten antages at være, i det mindste delvist, grundet stigning i niveauet af den inhibitoriske neurotransmitter gamma-aminosmørsyre (GABA) i hjernen. Natriumvalproat har vist sig at have en virkning på elektrofilfalogrammet (EEG) hos epileptiske patienter. Det er eksempelvis konstateret at kunne reducere paroksystiske udladninger hos patienter med generaliseret absence. Det er ikke fundet, at natriumvalproat har nogen væsentlig søvnfremkaldende effekt eller nogen nævneværdig indvirkning på respiration, blodtryk, nyrefunktion eller kropstemperatur.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Optagelse

Efter oral eller intravenøs administration er den gennemsnitlige biotilgængelighed for natriumvalproat 90 % - 100 %, og der er ingen signifikante forskelle mellem raske frivillige og patienter, der får behandling med antiepileptika. Forbindelsen mellem den administrerede dosis og effektivitet eller plasmakoncentrationen af lægemidlet og effektivitet er ikke undersøgt grundigt.

Pr. definition er biotilgængeligheden 100 % ved intravenøs indgivelse.

Distribution

Fordelingsvolumenet af natriumvalproat ligger i området fra 0,1-0,4 l/kg. Fordelingsvolumenet er primært begrænset til intravaskulært rum, hvorfra der er hurtig transport til ekstracellulær væske. Ca. 90 % natriumvalproat er bundet til serumproteiner, hovedsageligt albumin. Proteinbindingen er dosisafhængig og mættelig. Stærke proteinbindinger kan øge risikoen for klinisk signifikante interaktioner med andre antiepileptika, især med phenytoin (se pkt. 4.5).

På grund af stigningen i fordelingsvolumen under graviditetens tredje trimester stiger lever- og nyre-clearance, mens plasmakoncentrationen kan falde på trods af uændret dosering. Endvidere er en ændring i plasmaproteinbinding blevet observeret under graviditet med en stigning i frit (terapeutisk aktivt) valproat.

Plasmaproteinbindingen er lavere hos ældre mennesker og patienter med nedsat lever- og nyrefunktion.

Koncentrationen af valproinsyre i cerebrospinalvæske ligger tæt på den frie koncentration, der observeres i plasma. Valproat "Life Medical" passerer placenta. Hvis Valproat "Life Medical" gives til ammende mødre, udskilles det i meget små mængder i modermælken

(1 % - 10 % af den samlede serumkoncentration).

Små mængder natriumvalproat udskilles i spyttet.

Koncentrationen af natriumvalproat i spyttet er uafhængig af plasmakoncentrationen.

Halveringstiden er ca. 8-20 timer og normalt kortere hos børn.

Halveringstiden forlænges, hvis nyrefunktionen er nedsat.

Efter oral indgift opnås hurtigt stabil plasmakoncentratoion (inden for 3 til 4 dage).

Efter intravenøs administration kan *steady state*-koncentrationer i plasma opnås inden for få minutter og derefter opretholdes ved intravenøs infusion.

Biotransformering

Natriumvalproat metaboliseres primært i leveren. Det øger hverken sin egen metabolisme eller nedbrydningen af andre stoffer, såsom østrogen-progestin kombinationspræparater. Dette skyldes manglen på en enzymfremkaldende effekt på cytokrom P450. Andre lægemidler kan fremskynde metabolismen af natriumvalproat ved at øge hepatisk mikrosomal enzymaktivitet.

Eliminering

Natriumvalproat udskilles hovedsageligt i urinen efter metabolisme via glucuronid-konjugering og betaoxidering.

Kun små mængder natriumvalproat udskilles i uændret form i urinen.

Natriumvalproatmolekylet er dialyserbart, men kun dets frie form udskilles (ca. 10 %).

Pædiatrisk population

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, fra1 til 67 timer. Hos børn i alderen 2-10 år er valproat-clearance 50 % højere end hos voksne.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Natriumvalproat har vist sig at være teratogent, hvilket kan forårsage medfødte abnormiteter, såsom nyre- og knoglefejl, hos både mus, rotter og kaniner. Kroniske toksicitetsundersøgelser hos rotter og hunde afslørede reduktion i spermatogenese og testikelatrofi. Natriumvalproats påvirkning af testikeludvikling, sædproduktion og fertilitet hos mennesker kan ikke udelukkes.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Vand til injektionsvæsker

Kaliumdihydrogenfosfat, til pH-justering

Dinatriumphosphatdodecahydrat, til pH-justering

Nitrogen

**6.2 Uforligeligheder**

 Valproat "Life Medical" bør ikke administreres sammen med andre stoffer gennem samme intravenøse drop, og må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er beskrevet i pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

 48 måneder.

Holdbarhed efter fortynding i henhold til anvisningerne. Kemisk og fysisk stabilitet under brug er påvist at vare 24 timer ved 2-8 °C. Ud fra et mikrobiologisk perspektiv, medmindre metoden til åbning/rekonstituering/fortynding udelukker risiko for mikrobiologisk kontaminering, skal produktet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes med det samme, er opbevaringstider og -betingelser på brugerens eget ansvar.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Type I transparente glasampuller med 5 ml og 10 ml kapacitet.

3 ml opløsning er pakket i 5 ml glasampul.

4 ml opløsning er pakket i 5 ml glasampul.

10 ml opløsning er pakket i 10 ml glasampul.

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

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Valproat "Life Medical" er en færdigblandet opløsning. Den skal injiceres langsomt i en vene (i.v.) eller gives som en intravenøs infusion efter fortynding med 0,9 % saltvand, 5 % dextrose eller Ringers laktatopløsning.

Se pkt. 6.3 vedrørende det fortyndede lægemiddels holdbarhed og opbevaringsbetingelser.

Fortyndingerne fremstilles i overensstemmelse med aseptiske metoder.

Valproat "Life Medical" er beregnet til enkeltdosering. Ubrugt opløsning skal bortskaffes.

Før brug skal den fortyndede opløsning inspiceres visuelt. Kun klare opløsninger uden partikler må anvendes.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Life Medical ApS

 Måløv Byvej 229

 2760 Måløv

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 58947

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 18. maj 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 22. april 2022