

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

### 1. HEITI LYFS

Orfiril retard 300 mg forðatöflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðatafla inniheldur 300 mg af natríumvalpróati.

Hjálparefni með þekkta verkun

Orfiril retard forðatöflur innihalda 1,8 mmól (41,4 mg) af natríum í hverri töflu.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Forðatafla, filmuhúðuð

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Flogaveiki:

- Alflog (grand mal seizure), t.d. þankippaflog (tonic-clonic seizure), störflog og vöðvakippaflog.
- Hlutflog.

Geðhæðarlota í geðhvarfasýki:

- Meðferð við geðhæðarlota í geðhvarfasýki, þegar ekki má nota litíum eða það þolist ekki. Íhuga má áframhaldandi meðferð eftir geðhæðarlota hjá sjúklingum sem hafa svarað natríumvalpróati við bráðri geðhæð.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu í greiningu og meðferð við flogaveiki og geðhvarfasýki skal hefja og hafa eftirlit með meðferðinni.

Sólarhringsskammtinum er skipt upp í 2 skammta. Sambandið á milli skömmtunar og verkunar og á milli þéttni í plasma og verkunar hefur ekki verið skýrt að fullu.

Skammtar

Þegar skipt er af sýrupólum töflum yfir á forðatöflur eða forðahylki er mælt með því að haldið sé áfram að nota sama sólarhringsskammt.

### Flogaveiki:

*Einlyfjameðferð:* Hækkun smátt og smátt að u.þ.b. 10 mg/kg/sólarhring á 3-7 dögum. Skammtinn má hækka meira með 1 viku millibili, þar til fullnægjandi þéttni í sermi er náð eða aukaverkanir sem hindra frekari skammtahækkun koma fram.

*Samsett meðferð:* Hækkun smátt og smátt að u.þ.b. 20 mg/kg/sólarhring á 3-7 dögum. Frekari skammtaaðlögun eins og við einlyfjameðferð. Síðan eru skammtar af natríumvalpróati hækkaðir smám saman með 1 viku millibili til að ná stjórn á flogum, eða þar til aukaverkanir sem hindra frekari skammtahækkun koma fram.

Fylgjast skal með þéttni í sermi með blóðprufum sem taka skal að morgni áður en lyfið er tekið. Ef einkenni ofskömmunar koma fram (þreyta, ógleði, höfuðverkur, augntin, óöruggt göngulag o.fl.), skal mæla þéttni allra flogaveikilyfja í sermi til að fá vísbendingar varðandi skammtalækkun rétta lyfsins.

Hjá börnum sem ekki nota önnur flogaveikilyf: Upphafsskammtur 20-40 mg/kg/sólarhring.

### Geðhæðarlotur í geðhvarfasýki:

#### *Fullorðnir*

Læknirinn sem sér um meðferðina skal aðlaga dagsskammtinn og fylgjast með honum hjá hverjum og einum.

Ráðlagður upphafsskammtur er 750 mg. Auk þess hefur öryggismynstur af 20 mg upphafsskammti af natríumvalpróati/kg líkamsþyngdar reynst ásættanlegt í klínískum rannsóknum. Lyfjaform með hæga losun má gefa einu sinni eða tvisvar á dag. Skammtinn skal hækka eins hratt og hægt er til að finna lægsta virka dagsskammt sem hefur æskileg klínísk áhrif og hann skal aðlaga að klínískri svörun hvers sjúklings.

Meðaldagsskammtur er á milli 1.000 og 2.000 mg af valpróati. Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum sem fá dagsskammta yfir 45 mg/kg líkamsþyngdar.

Ef meðferð gegn geðhæðarlotum í geðhvarfasýki er framlengd skal gera það á einstaklingsbundinn hátt og með lægsta virka skammti.

#### *Börn og unglingar*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Orfiril retard til meðferðar við geðhvarfasýki hjá sjúklingum yngri en 18 ára.

### Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi getur verið nauðsynlegt að minnka skammt, eða auka skammt hjá sjúklingum í blóðskilun. Valpróat er fjarlægjanlegt með himnuskilun (sjá kafla 4.9). Skammtinum á að breyta í samræmi við klínískt eftirlit með sjúklingnum (sjá kafla 4.4).

### Lyfjagjöf

Forðatöflur skal gleypa heilar með nægilegum vökva (t.d. 1 glasi af vatni). Má taka óháð fæðu, en draga má úr meltingartruflunum með því að taka valpróat með máltíð.

Í einstaka tilvikum geta forðatöflurnar komið fram næstum óbreyttar í hægðum. Þetta hefur ekki áhrif á verkun Orfiril retard 300 mg, þar sem virka innihaldsefni frásogast að fullu á leiðinni um þarmana.

### Eftirlit með meðferð

Meðferðinni skal stýra samkvæmt klínískri svörun. Hafa skal eftirlit með þéttni valpróats í plasma. Blóðprufur fyrir slíkar mælingar skal taka að morgni áður en sjúklingurinn hefur borðað og aðeins eftir að þéttni í plasma hefur náð jafnvægi.

Kjörþéttni í plasma er einstaklingsbundin og breytist líklega með tímanum. Klínískt mat ákvarðar kjörplasmaþéttni fyrir hvern sjúkling (tegund flogaveiki, tíðni krampa, læknisfræðilegar, sálfræðilegar og félagslegar afleiðingar krampanna, aukaverkanir). Vegna hins tiltölulega stutta helmingunartíma getur verið um talsverðan breytileika að ræða á sólarhringsþéttnerli í plasma. Þéttni í plasma skal einnig mæla á öðrum tímum en að morgni, einkum ef meiri tilhneiging til aukaverkana eða floga kemur fram hjá sjúklingnum á ákveðnum tíma sólarhrings.

Auðveldast er að ná kjörþéttni í plasma ef lyfið er notað sem einlyfjameðferð. Almennt fást læknanði áhrif við plasmáþéttni á milli 300-700 míkromól/l ( $\approx$  43-100 míkrog/ml).

Áður en meðferð er hafin og fyrir skurðaðgerð og ef sjúklingurinn er með margúl eða blæðingatilhneigingu þarf að gera blóðsjúkdómafræðilegar rannsóknir. Rannsaka skal m.a.: blæðingatíma, storknunartíma, þátt VIII og blóðflögur. Þrátt fyrir að ónæmisfræðileg viðbrögð komi mjög sjaldan fyrir í tengslum við meðferð með valpróati, þarf að íhuga ávinning á móti hugsanlegri áhættu áður en meðferð er hafin hjá sjúklingum með helluroða.

Hafa skal eftirlit með blóðhag, einkum virkni blóðflagna, starfsemi í lifur og brisi hjá fullorðnum og börnum eftir þörfum og þegar meðferð er hafin. Þetta er sérlega mikilvægt snemma í meðferðinni. Sjá einnig kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun.

#### Unglingsstúlkur og konur á barneignaraldri

Sérfræðingur með reynslu af meðferð við flogaveiki eða geðhvarfasýki skal hefja og hafa eftirlit með meðferð með valpróati. Valpróat skal ekki notað hjá unglingsstúlkum og konum á barneignaraldri nema aðrar meðferðir hafi ekki skilað árangri eða þolast ekki.

Valpróati er ávísað og það afgreitt í samræmi við áætlun um forvarnir gegn þungun fyrir valpróat (kafla 4.3 og 4.4).

Valpróati skal helst ávísað sem einlyfjameðferð og í minnsta virka skammti, sem forðalyfi ef unnt er. Dagsskammtinum skal skipta í að minnsta kosti tvo staka skammta (sjá kafla 4.6).

#### Karlar

Mælt er með að meðferð með valpróati sé hafin og gefin undir eftirliti sérfræðilæknis með reynslu af meðferð flogaveiki eða geðhvarfasýki (sjá kafla 4.4 og 4.6).

### **4.3 Frábendingar**

Í eftirfarandi tilvikum skal ekki nota Orfiril retard:

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Lifrarsjúkdómur, saga um lifrarsjúkdóm og/eða skert starfsemi í lifur eða brisi
- Lifrarsjúkdómur í fjölskyldunni
- Systkini sem látist hafa vegna vanstarfsemi í lifur við meðferð með natríumvalpróati
- Porfýría
- Storknunartruflanir með aukinni blæðingatilhneigingu
- Röskun á þvagefnishring (sjá kafla 4.4)
- Sjúklingar með ómeðhöndlaðan altækan frumkominn karnítínskort (sjá kafla 4.4 „Sjúklingar í hættu á blóðkarnítínlækkun“)

#### Meðferð við flogaveiki

- Á meðgöngu nema engin önnur meðferð sé viðeigandi (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- Hjá konum á barneignaraldri nema skilyrði áætlunar um forvarnir gegn þungun séu uppfyllt (sjá kafla 4.4 og 4.6)

#### Meðferð við geðhvarfasýki

- Á meðgöngu (sjá kafla 4.4 og 4.6)
- Hjá konum á barneignaraldri nema skilyrði áætlunar um forvarnir gegn þungun séu uppfyllt (sjá kafla 4.4 og 4.6)

Ekki má nota valpróat handa sjúklingum með hvatberasjúkdóma (mitochondrial disorders) af völdum stökkbreytinga í frumukjarnaerfðavísi sem kóðar fyrir hvatberaensíminu pólýmerasa  $\gamma$  (POLG), t.d. Alpers-Huttenlocher heilkenni, og ekki handa börnum undir tveggja ára aldri sem grunur leikur á um að séu með POLG-tengdan sjúkdóm (sjá kafla 4.4).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gæta skal sérstakrar varúðar hjá:

- ungbörnum og börnum sem eru samtímis í meðferð með fleiri flogaveikilyfjum
- sjúklingum með skemmdir í beinmerg
- fjölfötluðum börnum og unglíngum með alvarlega flogaveiki
- sjúklingum með mjög sjaldgæfan arfgengan ensímskort
- sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi og skort á próteinum í blóði.

##### Skemmdir í lifur og brisi

Mjög sjaldan hafa komið fram alvarlegar lífshættulegar skemmdir í lifur og brisi. Þetta gerist oftast hjá smábörnum yngri en 3 ára sem fá alvarleg flogaköst, einkum ef um heilaskemmdir, þroskahömlun og/eða arfgengan efnaskiptasjúkdóm er að ræða, þar á meðal hvatberasjúkdóma á borð við karnítínskort, truflun á þvagefnishring, POLG-stökkbreytingar (sjá kafla 4.3 og 4.4) eða hrömunarsjúkdóma. Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun valpróats hjá þessum sjúklingum og nota lyfið eitt sér. Reynsla hefur sýnt að tíðni lifrarsjúkdóma er mun lægri hjá eldri börnum (sérstaklega eldri en 10 ára). Hjá flestum koma lifrarskemmdir fram innan fyrstu 6 mánaða meðferðarinnar, einkum á milli viku 2 og viku 12 og aðallega við samhliða notkun annarra flogaveikilyfja.

Alvarlegar eða lífshættulegar lifrarskemmdir geta komið fram í kjölfar ósértækra einkenna svo sem aukinnar tíðni floga, almennrar sjúkdómstilfinningar, lysterleysis, ógleði, uppkasta, uppmagálsverkja, staðbundins eða útbreidds bjúgs og svefnhöfga. Fylgjast skal náið með því hvort þessi einkenni koma fram.

Meðferð með natríumvalpróati skal hætta strax ef grunur leikur á að um alvarlega skerðingu á lifrarsarfsemi eða skemmdir í brisi sé að ræða. Ástæða er til að hætta meðferð ef ASAT og ALAT gildi þrefaldast, prótombíntími verður óeðlilega langur, ALP og bílirúbín hækka og breytingar verða á próteinum í sermi.

Sjúklingum skal benda á möguleikann á að líkamsþyngd aukist í upphafi meðferðar. Gera þarf viðeigandi ráðstafanir til að hafa eftirlit með líkamsþyngd.

##### Börn

Natríumvalpróat er aðeins í sérstökum tilvikum fyrsta val við meðferð ungbarna. Það má aðeins nota ef mikillar varúðar er gætt og eftir að ávinningur og áhætta hafa verið metin vandlega, sem einlyfjameðferð, ef hægt er.

##### **Áætlun um forvarnir gegn þungun**

Valpróat hefur mikla tilhneigingu til vanskapandi áhrifa og börn sem útsett hafa verið fyrir valpróati á meðgöngu eru í mikilli hættu á meðfæddum vansköpunum og röskunum á taugaproska (sjá kafla 4.6).

Orfiril retard skal ekki nota við eftirfarandi aðstæður:

##### Meðferð við flogaveiki

- á meðgöngu nema engin önnur meðferð sé viðeigandi (sjá kafla 4.3 og 4.6).
- hjá konum á barneignaraldri nema skilyrði áætlunar um forvarnir gegn þungun séu uppfyllt (sjá kafla 4.3 og 4.6).

##### Meðferð við geðhvarfasýki

- á meðgöngu (sjá kafla 4.3 og 4.6).

- hjá konum á barneignaraldri nema skilyrði áætlunar um forvarnir gegn þungun séu uppfyllt (sjá kafla 4.3 og 4.6).

#### Skilyrði áætlunar um forvarnir gegn þungun:

Sá sem ávísar verður að tryggja að

- einstaklingsbundnar aðstæður séu metnar í hverju tilviki, í umræðu með sjúklingnum, til að tryggja að hún sé þátttakandi, meðferðarmöguleikar ræddir og tryggt sé að hún skilji áhættu og hvaða aðgerðir séu nauðsynlegar til að halda áhættu í lágmarki.
- möguleikinn á þungun sé metin hjá öllum kvenkyns sjúklingum.
- sjúklingurinn hafi skilið og viðurkennt hættuna á meðfæddum vansköpunum og röskun á taugaþroska þ.m.t. umfang þessarar áhættu hjá börnum sem eru útsett fyrir valpróati á meðgöngu.
- sjúklingurinn skilji nauðsyn þess að framkvæmt sé þungunarpróf áður en meðferð er hafin og meðan á meðferð stendur eins og þörf krefur.
- sjúklingurinn fái ráðgjöf varðandi getnaðarvarnir og að sjúklingurinn sé fær um að fylgja eftir nauðsyn þess að öruggar getnaðarvarnir séu notaðar (varðandi frekari upplýsingar vinsamlega sjá undirkaflann getnaðarvarnir í þessum viðvörunarramma), án hléa meðan á öllu meðferðartímabilinu með valpróati stendur.
- sjúklingurinn skilji þörfina á reglubundnu (a.m.k. árlegu) endurmati meðferðar framkvæmdu af sérfræðingi með reynslu í meðferð flogaveiki, eða geðhvarfasýki.
- sjúklingurinn skilji nauðsyn þess að ráðfæra sig við lækinn um leið og hún ráðgerir þungun til að tryggja að tímanlega umræðu og að skipt sé í aðra meðferðarmöguleika áður en getnaður á sér stað og áður en notkun getnaðarvarna er hætt.
- sjúklingurinn skilji nauðsyn þess að hafa tafarlaust samband við lækinn ef þungun á sér stað.
- sjúklingurinn hafi fengið leiðbeiningar fyrir sjúkling.
- sjúklingurinn hafi staðfest að hún hafi skilið hættuna og nauðsynlegar varúðarráðstafanir tengdar notkun valpróats (árlegt staðfestingareyðublað um áhættu).

Þessi skilyrði eiga einnig við um konur sem ekki stunda kynlíf núna nema sá sem ávísar líti svo á að ríkar ástæður bendi til þess að engin hættu sé á þungun.

#### Unglingsstúlkur

- Sá sem ávísar verður að tryggja að foreldrar/umönnunaraðilar unglingsstúlkna skilji nauðsyn þess að hafa samband við sérfræðinginn þegar unglingsstúlkna hefur fyrstu tíðir.
- Sá sem ávísar verður að tryggja að foreldrar/umönnunaraðilar unglingsstúlkna sem hafa haft fyrstu tíðir fái ítarlegar upplýsingar um hættuna á meðfæddum vansköpunum og röskun á taugaþroska þ.m.t. umfang þessarar áhættu hjá börnum sem eru útsett fyrir valpróati á meðgöngu.
- Hjá sjúklingum sem fengið hafa fyrstu tíðir verður sérfræðingurinn sem ávísar að endurmeta árlega þörfina á meðferð með valpróati og íhuga aðra meðferðarmöguleika. Ef valpróat er eini hentugi meðferðarkosturinn skal ræða nauðsyn þess að nota örugga getnaðarvörn og ræða öll önnur skilyrði áætlunar um forvarnir gegn þungun. Sérfræðingurinn skal leita allra leiða til að breyta meðferð hjá unglingsstúlkum í aðra meðferð áður en þær verða fullorðnar.

#### Þungunarpróf

Útiloka skal þungun áður en meðferð með valpróati er hafin. Ekki má hefja meðferð með valpróati hjá konum á barneignaraldri án þess að fyrir liggi neikvæð niðurstaða þungunarprófs (þungunarpróf á plasma), staðfest af heilbrigðisstarfsmanni til að útiloka óviljandi notkun á meðgöngu.

#### Getnaðarvörn

Konur á barneignaraldri sem er ávísað valpróati verða að nota örugga getnaðarvörn, án hléa meðan á öllu meðferðartímabilinu með valpróati stendur. Þessir sjúklingar verða að fá ítarlegar upplýsingar um forvarnir gegn þungun og skal vísa þeim áfram til að fá ráðleggingar um getnaðarvarnir ef þær eru ekki að nota öruggar getnaðarvarnir. Nota skal að minnsta kosti eina örugga getnaðarvörn (helst leið sem er óháð notanda eins og tæki inni í legi eða vefjalyf) eða tvær leiðir sem bæta hvor aðra upp þ.m.t. hindrunarvörn. Meta skal einstaklingsbundnar aðstæður í hverju tilviki, þegar aðferð til

getnaðarvarna er valin, í umræðu með sjúklingnum, til að tryggja að hún sé þátttakandi og fylgi þeim leiðum sem valdar eru. Þó að hún sé með tíðateppu verður hún að fylgja öllum leiðbeiningum um örugga getnaðarvörn.

#### *Lyf sem innihalda estrógen*

Samhliða notkun með lyfjum sem innihalda estrógen, þ.m.t. hormónagetnaðarvörnum sem innihalda estrógen, getur hugsanlega dregið úr verkun valpróats (sjá kafla 4.5). Læknar sem ávísa lyfinu skulu fylgjast með klínískri svörun (stjórn á flogum eða skapbrigðum) þegar notkun lyfja sem innihalda estrógen er hafin eða henni er hætt.

Aftur á móti dregur valpróat ekki úr verkun hormónagetnaðarvarna.

#### Árlegt endurmat sérfræðings

Sérfræðingurinn skal endurmeta að minnsta kosti árlega hvort valpróat sé hentugasta meðferð fyrir sjúklinginn. Sérfræðingurinn skal ræða árlega staðfestingareyðublaðið um áhættu þegar meðferð er hafin og við hvert árlegt endurmat og tryggja að sjúklingurinn hafi skilið innihald þess.

#### Þungun fyrirhuguð

Við ábendinguna flogaveiki ef kona fyrirhugar að verða þunguð verður sérfræðingur með reynslu í meðferð á flogaveiki að endurmeta meðferð með valpróati og íhuga aðra meðferðarmöguleika. Leita skal allra leiða til að skipta í aðra meðferðarmöguleika áður en getnaður á sér stað og áður en notkun getnaðarvarna er hætt (sjá kafla 4.6). Ef ekki er hægt að skipta skal veita konunni frekari ráðgjöf um áhættu vegna valpróats fyrir ófædda barnið til að styðja við upplýsta ákvörðun hennar hvað varðar fjölskylduáætlanir.

Við ábendinguna/-arnar geðhvarfasýki ef kona fyrirhugar að verða þunguð skal leita ráðgjafar hjá sérfræðingi með reynslu í meðferð á geðhvarfasýki og hætta skal meðferð með valpróati og ef þörf krefur skipta í aðra meðferðarmöguleika áður en getnaður á sér stað og áður en notkun getnaðarvarna er hætt.

#### Ef þungun á sér stað

Ef kona sem notar valpróat verður þunguð þarf tafarlaust að vísa henni áfram til sérfræðings til að endurmeta meðferð með valpróati og íhuga aðrar leiðir. Sjúklingum sem hafa verið útsettir fyrir valpróati á meðgöngu og mökum þeirra skal vísa áfram til sérfræðings með reynslu á sviði vansköpunarfræða til mats og ráðgjafar varðandi meðgönguna sem er útsett (sjá kafla 4.6).

#### Lyfjafræðingur verður að tryggja að

- sjúklingakort sé afhent við hverja afgreiðslu á valpróati og að sjúklingarnir skilji innihald þess
- sjúklingum er ráðlagt að stöðva ekki notkun valpróats og hafa tafarlaust samband við sérfræðing ef fyrirhuguð eða grunur um þungun verður.

#### Fræðsluefni

Til þess að aðstoða heilbrigðisstarfsfólk og sjúklinga við að forðast útsetningu fyrir valpróati á meðgöngu hefur markaðsleyfishafinn útbúið fræðsluefni til að styrkja varnaðarorðin og veita leiðbeiningar varðandi notkun valpróats hjá konum á barneignaraldri og upplýsingar um áætlunina um forvarnir gegn þungun. Allar konur á barneignaraldri sem nota valpróat skulu fá leiðbeiningar fyrir sjúkling og sjúklingakort.

Árlegt staðfestingareyðublað um áhættu þarf að nota þegar meðferð er hafin og við sérhvert árlegt endurmat sérfræðings á meðferð með valpróati.

#### Notkun hjá karlkyns sjúklingum

Afturskyggn áhorfsrannsókn gefur til kynna aukna hættu á taugaproskaröskunum hjá börnum feðra sem fengu meðferð með valpróati á síðustu þremur mánuðunum fyrir getnað samanborið við börn feðra sem fengu meðferð með lamotrigíni eða levetírasetami (sjá kafla 4.6).

Sem varúðarráðstöfun skulu lækningar sem ávísa lyfinu upplýsa karlkyns sjúklinga um þessa hugsanlegu áhættu (sjá kafla 4.6) og ræða þörfina á að nota öruggar getnaðarvarnir, einnig fyrir kvenkyns maka, meðan á notkun valpróats stendur og í a.m.k. þrjá mánuði eftir að meðferð er hætt. Karlkyns sjúklingar skulu ekki gefa sæði meðan á meðferð með valpróati stendur og í a.m.k. þrjá mánuði eftir að meðferð er hætt.

Læknirinn sem ávísar lyfinu skal endurmeta reglulega karlkyns sjúklinga sem fá meðferð með valpróati til að meta hvort valpróat er enn hentugasta meðferðin fyrir sjúklinginn. Ef karlkyns sjúklingar fyrirhuga að geta barn skal íhuga önnur hentug meðferðarúrræði og ræða þau við þá. Meta skal hvert tilvik fyrir sig. Mælt er með að leita ráða hjá sérfræðilækni með reynslu af meðferð flogaveiki eða geðhvarfasýki eftir því sem við á.

Fræðsluefni er aðgengilegt fyrir heilbrigðisstarfsmenn og karlkyns sjúklinga. Afhenda skal karlkyns sjúklingum sem nota valpróat leiðbeiningabækling fyrir sjúklinga.

#### Tímaáætlun fyrir klínískar skoðanir og mælingar (sjá hér fyrir neðan):

##### Börn:

Áður en meðferð er hafin, síðan mánaðarlega í 6 mánuði og svo tvisvar með þriggja mánaða millibili. Auk þess er mælt með því að foreldrar/forráðamenn séu í reglulegu símasambandi við lækni sem stýrir meðferðinni, á milli mælinga á rannsóknastofu, til að tryggja að einkenni eiturvekana eða önnur klínísk einkenni uppgötvist tímanlega.

##### *Rannsóknir sem gera skal áður en meðferð er hafin:*

Heildarmynd af blóðhag þ.m.t. blóðflögum, storkuprófum (tromboplastíntími = aPTT, SPA, fibrínógen), amýlase í sermi, ASAT, ALAT, ALP, heildarbilirúbíni, próteini í sermi, glúkósa í blóði.

##### *Rannsóknir meðan á meðferð stendur:*

Þegar ekki er um nein klínísk frávik að ræða nægir að hafa eftirlit með blóðhag (þ.m.t. blóðflögum) og lifrarpófum. Í annað hvert skipti skal hins vegar einnig gera storkupróf.

##### *Eftir meðferð í 12 mánuði:*

Þegar ekki er um nein klínísk frávik að ræða nægir yfirleitt að gera 2 til 3 rannsóknir á ári (klínískar og mælingar).

##### Unglingar og fullorðnir

Hættan á alvarlegum eða lífshættulegum fylgikvillum er mjög lítil. Því er mælt með því að þegar sjúklingurinn er rannsakaður nákvæmlega bæði klínískt og gerðar mælingar áður en meðferð hefst (eins og hjá börnum hér að framan), sé blóðhagur rannsakaður (þ.m.t. blóðflögur) og gerðar prófanir á starfsemi lifrar og briss reglulega, einkum fyrstu sex mánuðina.

Ekki má hins vegar alltaf miða eingöngu við niðurstöður úr blóðprófum, þar sem þær eru ekki endilega óeðlilegar í öllum tilfellum. Sjúkrasaga og klínísk skoðun skipta verulegu máli við matið. Einnig skal hafa í huga að hjá sumum getur skammvinn hækkun lifrarsímá komið fram án þess að skerðing á lifrarstarfsemi sé staðfest, einkum við upphaf meðferðar.

Þegar gerðar eru breytingar á samhliða lyfjameðferð (skammtar auknir eða bætt við þá) sem þekkt er að hafi áhrif á lifur skal hefja eftirlit með lifrarstarfsemi á ný, eins og við á (sjá einnig kafla 4.5 um hættu á lifrarskemmdum með salisýlötum, öðrum krampaleysandi lyfjum, þ.m.t. kannabídíól).

##### Hækkun ammóníaks í blóði

Meðferð með Orfiril getur valdið blóðammóníakhækkun. Því skal hafa eftirlit með þéttni ammóníaks og natríumvalpróats í sermi ef sinnuleysi, svefnhöfgi, uppköst, lágþrýstingur í slagæðum, ásamt aukinni tíðni floga koma fram hjá sjúklingi og e.t.v. lækka skammta af Orfiril.

##### Truflun á þvagefnishring og hætta á blóðammóníakhækkun

Ef grunur er um ensímtruflun í þvagefnishring þarf að rannsaka efnaskipti sjúklingsins áður en meðferð með valpróati hefst (sjá kafla 4.3 og 4.4 „Sjúklingar í hættu á blóðkarnítínlækkun“ og „Alvarlegar lifrarskemmdir“).

#### Sjúklingar í hættu á blóðkarnítínlækkun

Gjöf valpróats getur komið blóðkarnítínlækkun af stað eða gert slíka lækkun verri, sem getur leitt af sér blóðammóníakhækkun (sem aftur getur valdið heilabólgu af völdum blóðammóníakhækkunar). Önnur einkenni svo sem eiturvekanir á lifur, blóðsykurlækkun með lækkun ketóna (hypoketotic hypoglycaemia), vöðvakvilli (þ.á m. hjartavöðvakvilli), rákvöðvalýsa og Fanconi heilkenni hafa komið fram, fyrst og fremst hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir blóðkarnítínlækkun eða fyrirbyggjandi blóðkarnítínlækkun. Sjúklingar í aukinni hættu fyrir blóðkarnítínlækkun með einkennum samhliða meðferð með valpróati eru meðal annars sjúklingar með efnaskiptasjúkdóma, þar á meðal hvatberakvilla sem tengjast karnítíni (sjá einnig kafla 4.4 „Sjúklingar með hvatberasjúkdóm og sjúklingar sem grunur leikur á um að séu með slíkan sjúkdóm“ og „Truflun á þvagefnishring og hætta á blóðammóníakhækkun“), sjúklingar með truflun á næringarupptöku karnítíns, sjúklingar yngri en 10 ára, og sjúklingar sem nota pívalat-tengd lyf eða önnur flogaveikilyf samhliða.

Sjúklingar skulu fá fyrirmæli um að tilkynna tafarlaust sérhver einkenni blóðammóníaklækkunar, svo sem hreyfiglöp, skerta meðvitund og uppköst. Karnítínuppbótarmeðferð skal íhuguð þegar einkenni blóðkarnítínlækkunar koma fram. Sjúklingar með altækan frumkominn karnítínskort og sjúklingar sem hafa fengið meðferð vegna blóðkarnítínlækkunar mega eingöngu fá meðferð með valpróati ef ávinningur meðferðar með valpróati vegur þyngra en áhætta hjá þessum sjúklingum og enginn annar meðferðarvalkostur er til staðar. Fylgjast skal með karnítín-gildum hjá þessum sjúklingum.

Gera skal sjúklingum með karnítín palmitóyl transferasa II skort grein fyrir aukinni hættu á rákvöðvalýsu í meðferð með valpróínsýru. Íhuga skal karnítínuppbótarmeðferð hjá þessum sjúklingum. Sjá einnig kafla 4.5, 4.8 og 4.9.

#### Helluroði

Notkun natríumvalpróats veldur mjög sjaldan viðbrögðum í ónæmiskerfi. Hjá sjúklingum með einkenni helluroða skal samt sem áður aðeins gefa það eftir að áhætta og ávinningur hafa verið metin nákvæmlega.

#### Alvarlegar aukaverkanir í húð og ofnæmisbjúgur

Tilkynnt hefur verið um alvarlegar aukaverkanir í húð (SCAR) eins og Stevens-Johnson heilkenni (SJS), húðþekjudrepslos (TEN) og lyfjaviðbrögð með eósínfíklafjöld og altækum einkennum (DRESS), regnbogaroða og ofnæmisbjúg, í tengslum við meðferð með valpróati. Upplýsa skal sjúklinga um teikn og einkenni alvarlegra húðviðbragða og fylgjast náið með þeim. Ef einkenni alvarlegra aukaverkana í húð eða ofnæmisbjúgs koma fram, þarf að greina það tafarlaust og hætta meðferð ef alvarlegar aukaverkanir í húð eða ofnæmisbjúgur er staðfestur.

#### Versnandi flog

Eins og við á um önnur lyf gegn flogaveiki geta sumir sjúklingar fundið fyrir versnandi flogum við notkun valpróats.

#### Blóðstorknun

Lenging blæðingatíma og/eða blóðflagnafæð koma mjög sjaldan fyrir, sérstaklega við háa skammta. Því skal rannsaka nánar sjúklinga sem fá óvæntar blæðingar í slímhúð eða hafa aukna tilhneigingu til að mynda margúla.

Gæta skal sérstakrar varúðar ef tromboplastíntími er verulega lengdur ásamt öðrum breytingum á rannsóknaniðurstöðum, svo sem lækkun fibrínógens og storkuþátta (sérstaklega þáttar VIII) eða ef bílírúbín eða lifrarsím eru hækkuð. Mælt er með eftirliti með blóðflögum, tromboplastíntíma, blæðingatíma og fibrínógeni fyrir skurðaðgerðir eða tannaðgerðir.

#### Beinmergsskemmdir

Hafa skal nákvæmt eftirlit með sjúklingum með þekktar beinmergskemmdir.

#### Nýrnabilun

Meta skal hækkun natríumvalpróats í sermi hjá sjúklingum með nýrnabilun og aðlaga skammtinn samkvæmt því.

#### Notkun hætt

Ef notkun natríumvalpróats er hætt eða skipt yfir á aðra meðferð við flogaveiki skal það gert smám saman og gæta varúðar. Tíðni floga getur aukist skyndilega ef meðferð er hætt skyndilega.

#### Áhrif á rannsóknaniðurstöður

Þar sem natríumvalpróat er að hluta umbrotið í ketóna, verður að hafa í huga hugsanleg fölsk jákvæð svör við mælingar á ketónum í þvagi hjá sykursýkisjúklingum ef grunur er um ketónblóðsýringu.

#### ATH:

Sýnt hefur verið fram á að natríumvalpróat örvar eftirmyndun HIV veiru í sumum *in vitro* rannsóknum. Klínísk þýðing þessa er ekki þekkt.

#### Sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígshögðun

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígstengdri hegðun hjá sjúklingum í meðferð með flogaveikilyfjum við ýmsum ábendingum. Safngreining á slembuðum rannsóknum á flogaveikilyfjum með samanburði við lyfleysu hefur sýnt fram á lítið aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígstengdri hegðun. Ekki er vitað hvað veldur þessari áhættu og upplýsingar sem liggja fyrir geta ekki útilokað hugsanlega aukna hættu við meðferð með natríumvalpróati.

Því skal hafa eftirlit með einkennum sjálfsvígshugsana eða sjálfsvígstengdrar hegðunar hjá sjúklingum og íhuga nauðsynlega meðferð. Sjúklinga (og aðstandendur) skal hvetja til að leita strax læknaaðstoðar ef sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígstengd hegðun koma fram.

#### Karbapenem lyf

Ekki er mælt með samhliða notkun natríumvalpróats og karbapenema (sjá kafla 4.5).

#### Sjúklingar með hvatberasjúkdóm og sjúklingar sem grunur leikur á um að séu með slíkan sjúkdóm

Valpróat getur hrundið af stað eða valdið versnun á undirliggjandi hvatberasjúkdómum af völdum stökkbreytinga í DNA í hvatberum eða POLG erfðavísinum sem kóðað er fyrir í frumukjarna. Sér í lagi hefur verið greint frá hærri tíðni bráðrar lifrabilunar og lifrartengdra dauðsfalla hjá sjúklingum með arfgenga efnaskiptasjúkdóma sem valda taugakerfiseinkennum og stafa af stökkbreytingum á erfðavísinum fyrir hvatberaensímið polymerasa  $\gamma$  (POLG), t.d. Alpers-Huttenlocher heilkenni.

Hafa skal í huga möguleikann á POLG-tengdum sjúkdómum hjá sjúklingum með fjölskyldusögu eða einkennum POLG-tengdra sjúkdóma, þ.m.t. en þó ekki einskorðað við óútskýrðan heilakvilla, þráláta flogaveiki (staðtengd flogaveiki, kippaflogaveiki), síflog þegar sjúkdómseinkenni koma fram í fyrsta skipti, þroskatarfir, tap á skynhreyfiþroska, taugahreyfikvilla í taugapráðum, vöðvakvilla, hnykilslingur, augnvöðvalömun og mígreni með fylgikvilla og hnakkafyrirboða. Rannsaka skal hvort POLG stökkbreyting er til staðar og skal það gert samkvæmt gildandi klínískum venjum við sjúkdómsgreiningu slíkra sjúkdóma (sjá kafla 4.3).

#### Natríum innihald

Lyfið inniheldur 41,4 mg af natríum í hverri töflu sem jafngildir 2% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðismálastofnuninni (WHO).

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Skammtaaðlögun getur verið nauðsynleg við notkun eftirfarandi lyfja samhliða valpróati: acetýlsalicýlsýru, címetidíns, etósúximíðs, fenýtóíns, fenóbarbitals, karbamazepíns, primidons, lamótrigíns, lórazepam, felbamats, warfaríns og nimódipíns. Valpróat getur aukið slævandi áhrif áfengis.

Valpróat getur aukið slævandi áhrif þunglyndislyfja.

Ef natríumvalpróat er notað samhliða öðrum flogaveikilyfjum geta komið fram sameiginleg áhrif á þéttni í plasma. Ensímörvandi flogaveikilyf svo sem fenóbarbital, fenýtóín og karbamazepín geta aukið útskilnað natríumvalpróats og þar með dregið úr áhrifum þess. Við samhliða notkun með fenýtóíni eða fenóbarbitali geta komið fram hækkun gildi umbrotsefna valpróínsýru. Samhliða notkun örvandi lyfja getur aukið hættuna á eiturveikunum á lifur og hækkun ammóníaks í blóði.

#### Felbamat

Felbamat veldur línulegri, skammtaháðri u.þ.b. 18% hækkun á þéttni óbundins valpróats í plasma.

Valpróat getur aukið þéttni felbamats í plasma um u.þ.b. 50%.

#### Meflókin

Meflókin eykur umbrot valpróats og getur jafnvel aukið tíðnið krampa. Samtímis meðferð getur því valdið flogakasti.

#### Címetidín, flúoxetín og erytrómýcín

Þéttni valpróats í sermi getur hækkað við samhliða gjöf címetidíns, flúoxetíns og erytrómýcíns.

#### Sýklalyf í flokki karbapenema (svo sem ímipenem, merópenem, panipenem)

Greint hefur verið frá lækkun í þéttni valpróats í blóði við samhliða gjöf karbapenema, sem olli 60-100% lækkun á þéttni valpróats eftir u.þ.b. 2 daga. Vegna þessarar hröðu lækkunar valpróats og umfangs hennar er samhliða gjöf karbapenema hjá sjúklingum með sjúkdóm í jafnvægi við meðferð með valpróati ekki talin valda viðráðanlegri milliverkun og hana skal því forðast (sjá kafla 4.4).

#### Fenóbarbital

Hækkun á þéttni fenóbarbitals af völdum valpróats, sem getur valdið alvarlegum slævandi áhrifum er klínískt sérlega mikilvæg. Ef þetta kemur fram skal lækka skammtinn af fenóbarbitali eða prímidóni (prímidón er umbrotið að hluta í fenóbarbital).

#### Lítíum

Við notkun samhliða lítíum skal hafa reglulegt eftirlit með þéttni beggja lyfja í plasma.

#### Fenýtóín

Valpróat getur valdið skammvinnri en verulegri aukningu á óbundnu fenýtóíni í sermi, en við samhliða notkun lækkar heildarþéttni fenýtóíns. Þetta hefur yfirleitt enga klíníska þýðingu þar sem magn óbundins fenýtóíns helst fullnægjandi.

#### Karbamazepín

Þegar meðferð með karbamazepíni er hætt eftir meðferð samhliða valpróati, getur þéttni valpróats í plasma hækkað þar sem örvun lifrarensíma er hætt. Valpróat hemur aftur á móti ensímið epoxíðhýdrólasa, sem veldur umbrotum karbamazepínepoxíðs sem er virka umbrotsefni karbamazepíns. Þetta eykur magn epoxíðs í plasma. Valpróat getur aukið þéttni karbamazepín-10,11-epoxíðs að eiturmörkum, jafnvel þó þéttni karbamazepíns sé á ráðlögðu bili.

#### Nimodipín

Þéttni nimodipíns getur aukist um u.þ.b. 50% vegna hömlunar á umbrotum.

#### Barbitúröt, benzódíazepín, geðrofslyf og þunglyndislyf

Við notkun samhliða barbitúrötum, benzódíazepínum (t.d. díazepamí, lórazepamí, klónazepamí), geðrofslyfjum og þunglyndislyfjum aukast bælandi áhrif þessara lyfja á miðtaugakerfi.

#### Olanzapín

Valpróínsýra getur dregið úr þéttni olanzapíns í plasma.

### Rúfínamíð

Valpróínsýra getur hækkað plasmagildi rúfínamíðs. Hækkunin er háð styrk valpróínsýrunnar. Gæta þarf sérstakrar varúðar hjá börnum þar sem áhrifin eru ákveðnari hjá þessum aldurshópi.

### Própofól

Valpróínsýra getur hækkað gildi própofóls í blóði. Meta þarf hvort draga skuli úr skömmtun própofóls ef það er gefið samhliða valpróati.

### Segavarnarlyf (warfarín) og acetýlsalisýlsýra

Samtímis notkun natríumvalpróats og segavarnarlyfja (warfaríns) eða acetýlsalisýlsýru getur aukið blæðingatilhneigingu. Auk þess minnkar acetýlsalisýlsýra próteinbindingu valpróats í plasma. Reglulegt eftirlit með storkubreytum er því ráðlagt. Ekki skal gefa natríumvalpróat og acetýlsalisýlsýru samtímis við hita og verkjum, sérstaklega hjá ungum börnum og ungbörnum.

### Kódein

Samtímis notkun valpróats getur haft áhrif á umbrot kódeins og próteinbindingu þess í plasma.

### Lamótrigín

Valpróat hemur umbrot lamótrigíns. Þess vegna skal lækka skammtinn af lamótrigíni við samtímis notkun.

Hætta á viðbrögðum í húð virðist aukast ef lyf sem innihalda valpróat eru notuð ásamt lamótrigíni.

### Etósúximíð

Natríumvalpróat eykur þéttni etósúximíðs í plasma og þar með hættu á aukaverkunum. Mælt er með eftirliti með etósúximíði í plasma við samhliða meðferð.

### Zídóvúdín

Valpróat getur aukið þéttni zídóvúdíns í plasma og þannig aukið hættu á eiturvefnum.

### Rífampicín

Rífampicín getur lækkað þéttni valpróats í blóði og þar með dregið úr læknanði verkun. Skammtaaðlögun valpróats getur því verið nauðsynleg þegar það er gefið samhliða rífampicíni.

### Próteasahemlar

Plasmagildi valpróats lækka við samhliða gjöf próteasahemla eins og lopinavírs eða ritonavírs.

### Colestýramín

Samhliða gjöf colestýramíns getur lækkað plasmagildi valpróats.

### Pívalat-tengd lyf

Forðast skal samhliða gjöf valpróats og pívalat-tengdra lyfja (eins og cefditóren pívoxíl, adefóvír dípívoxíl, pívmecillinam og pívampicillin) vegna aukinnar hættu á karnítíneyðingu (sjá kafla 4.4 „Sjúklingar í hættu á blóðkarnítínlækkun“). Hjá sjúklingum þar sem ekki er hægt að komast hjá samhliða gjöf skal fylgjast vandlega með teiknum og einkennum blóðkarnítínlækkunar.

### Tópíramat

Samhliða gjöf valpróínsýru og tópíramats hefur í sumum tilvikum verið tengd blóðammóníakshækkun með og án heilakvilla.

### Acetazólamíð

Hækkun ammóníaks í blóði getur einnig komið fram við samhliða gjöf valpróínsýru og acetazólamíðs og orsakað aukna hættu á heilakvilla.

Fylgjast þarf náið með sjúklingum sem fá meðferð með þessum tveimur virku efnum m.t.t. merkja um heilakvilla vegna hækkunar ammóníaks í blóði.

### Quetíapín

Aukin hættu getur verið á daufkyrningafæð/hvítfrumnafæð þegar valpróinsýra er gefin samhliða quetíapíni.

#### Díazepam

Valpróat losaði díazepam úr tengingunni við albúmín í plasma hjá heilbrigðum einstaklingum í rannsókn og hindraði umbrot þess. Við samhliða meðferð getur þéttni óbundins díazepams aukist og úthreinsun úr plasma og dreifingarrúmmál fría díazepam hlutans lækkað (um 25%; 20%). Helmingunartíminn breytist hins vegar ekki.

#### Lórazepam

Samtímismeðferð með valpróati og lórazepami minnkaði úthreinsun lórazepams úr plasma um allt að 40% hjá heilbrigðum einstaklingum.

#### Lyf sem innihalda estrógen, þ.m.t. hormónagetnaðarvarnir sem innihalda estrógen

Estrógen virkja ísóform UDP-glúkúronósýltransferasa (UGT) sem taka þátt í glúkúroníðun valpróats og kann að auka úthreinsun valpróats, sem gæti valdið minni þéttni valpróats í sermi og hugsanlega minni verkun valpróats (sjá kafla 4.4). Íhuga skal að hafa eftirlit með gildum valpróats í sermi. Aftur á móti hefur valpróat engin virkjandi áhrif á ensím. Þar af leiðandi dregur valpróat ekki úr verkun samsettra lyfja sem innihalda estrógen og prógesterón hjá konum sem taka hormónagetnaðarvarnir.

#### Metamízól

Metamízól (hvati umbrotsensíma þar á meðal CYP2B6 og CYP3A4) getur lækkað gildi valpróats í sermi við samhliða gjöf sem getur hugsanlega leitt til minni klínískrar virkni valpróats. Læknar sem ávísa lyfinu skulu fylgjast með klínískri svörum (stjórn á flogum eða skapbrigðum) og íhuga að fylgjast með gildum valpróats í sermi, eftir því sem við á.

#### Metótrexat

Sumar tilvikaskýrslur lýsa marktækri lækun á sermisgildum valpróats eftir gjöf metótrexats, ásamt tilvikum floga. Læknar sem ávísa lyfinu skulu fylgjast með klínískum viðbrögðum (flogastjórnun eða skapstjórnun) og íhuga að fylgjast með sermisgildum valpróats eins og við á.

#### Clozapin

Samhliða meðferð með valpróati og clozapini getur aukið hættuna á daufkyrningafæð og hjartavöðvabólgu af völdum clozapins. Ef samhliða notkun valpróats og clozapins er nauðsynleg, þarf að fylgjast náið með báðum þessum einkennum.

#### Hætta á lifrarskemmdum

Forðast skal samhliða gjöf með salisýlötum hjá börnum yngri en 3 ára vegna hættu á eiturverkun á lifur (sjá kafla 4.4). Samhliða notkun valpróats og margra krampaleysandi meðferða eykur hættu á lifrarskemmdum, einkum hjá ungum börnum (sjá kafla 4.4). Samhliða notkun með kannabídíóli eykur tíðni hækkunar transamínasa-ensíma. Í klínískum rannsóknum með sjúklingum á öllum aldri sem fengu meðferð með kannabídíóli í skömmtunum 10 til 25 mg/kg samhliða valpróati hefur verið greint frá ALAT-hækkunum sem voru meira en þreföld efri mörk eðlilegra gilda hjá 19% sjúklinga. Beita skal viðeigandi eftirliti með lifrarstarfsemi þegar valpróat er notað samhliða öðrum krampaleysandi lyfjum sem hugsanlega valda eiturverkun á lifur, þ.m.t. kannabídíól, og íhuga skammtaminnkun eða að hætta meðferð ef um er að ræða umtalsverð frávik í lifrargildum (sjá kafla 4.4).

Lyf sem hugsanlega hafa eiturverkanir á lifur, þ.m.t. áfengi, geta hugsanlega aukið eiturverkanir natríumvalpróats á lifur.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga og konur sem geta orðið þungaðar

#### Meðferð við flogaveiki

- Valpróat má ekki nota á meðgöngu, nema enginn annar meðferðarkostur sé fyrir hendi

- Konur sem geta orðið þungaðar mega ekki nota valpróat, nema skilyrði áætlunar til að koma í veg fyrir þungun hafi verið uppfyllt (sjá kafla 4.3 og 4.4)

#### Meðferð við geðhvarfasýki

- Valpróat má ekki nota á meðgöngu
- Konur sem geta orðið þungaðar mega ekki nota valpróat, nema skilyrði áætlunar til að koma í veg fyrir þungun hafi verið uppfyllt (sjá kafla 4.3 og 4.4)

#### Vanskapanir og áhrif á þroska eftir útsetningu í móðurkviði

##### *Áhætta á útsetningu fyrir valpróati á meðgöngu*

hefur oft verið sýnt fram á tengsl bæði einlyfjameðferðar með valpróati og fjöllyfjameðferðar með valpróati og öðrum flogaveikilyfjum við óeðlilega útkomu meðgöngu. Fyrirliggjandi upplýsingar sýna fram á aukna hættu á alvarlegum fæðingargöllum og taugaþroskafrávikum, bæði í einlyfja- og fjöllyfjameðferð með valpróati, samanborið við hópa sem ekki fengu valpróat.

Í ljós hefur komið að valpróat berst yfir fylgju bæði hjá dýrum og mönnum (sjá kafla 5.2).

Dýrarannsóknir: Sýnt hefur verið fram á vanskapani áhrif hjá músunum, rottum og kanínum (sjá kafla 5.3).

##### *Fæðingargallar eftir útsetningu í móðurkviði*

Safngreining (þ.m.t. skráningar- og ferilrannsóknir) sýndi að u.þ.b. 11% barna flogaveikra kvenna, sem útsett voru fyrir einlyfjameðferð með valpróati á meðgöngu fæddust með alvarlega fæðingargalla. Þetta er meira en almenn hættu á alvarlegum fæðingargöllum (um 2-3%). Hættan á alvarlegum fæðingargöllum hjá börnum eftir útsetningu á meðgöngu fyrir fjöllyfjameðferð við flogaveiki, þ.m.t. með valpróati, er meiri en þegar notuð er fjöllyfjameðferð við flogaveiki sem ekki inniheldur valpróat. Þessi hættu er skammtaháð í einlyfjameðferð með valpróati og fyrirliggjandi upplýsingar benda til þess að hún sé skammtaháð í fjöllyfjameðferð með valpróati. Þó er ekki hægt að áætla lágmarksskammt, þar sem engin hættu er tengd minni en þeim skammti.

Fyrirliggjandi upplýsingar sýna aukna tíðni vægra og alvarlegra fæðingargalla. Algengustu fæðingargallarnir eru m.a. gallar í taugapípu, andlitsgallar, skarð í vör og klofinn gómur, kúpubeinasamvöxtur, hjarta-, nýrna- og þvag- og kynfæragallar, útlimagallar (þ.m.t. tvíhliða vaxtarskerðing hverfileggs (radius)) og margþættir gallar í mismunandi líffærakerfum.

##### *Truflanir á taugaþroska eftir útsetningu í móðurkviði*

Upplýsingar hafa sýnt að útsetning fyrir valpróati á meðgöngu getur haft óæskileg áhrif á andlegan og líkamlegan þroska barnanna sem útsett eru. Hættan á taugaþroskatruflunum (þ.m.t. einhverfa) virðist vera skammtaháð þegar valpróat er notað í einlyfjameðferð en út frá fyrirliggjandi gögnum er ekki hægt að áætla lágmarksskammt, þar sem engin hættu er tengd minni en þeim skammti. Þegar valpróat var gefið í fjöllyfjameðferð með öðrum flogaveikilyfjum á meðgöngu jókst hættan á taugaþroskatruflunum hjá börnum einnig umtalsvert samanborið við börn úr almennu þýði eða börn mæðra með flogaveiki sem ekki fengu meðferð. Ekki er ljóst nákvæmlega á hvaða tímabili meðgöngunnar hættu er á þessum aukaverkunum og ekki er hægt að útiloka áhættu alla meðgönguna.

Þegar valpróat er gefið í einlyfjameðferð sýna rannsóknir hjá börnum á leikskólaaldri sem útsett voru fyrir valpróati á meðgöngu að hjá allt að 30-40% þeirra verður seinkun í upphafi þroskaferils, svo sem að þau fari að tala og ganga seinna, eru með skerta greind, lítinn málþroska (tal og skilningur) og minnisvandamál.

Greindarvísitala sem var mæld hjá börnum á skólaaldri (6 ára), með sögu um útsetningu fyrir valpróati á meðgöngu, var að meðaltali 7-10 stigum lægri en hjá börnum sem útsett höfðu verið fyrir öðrum flogaveikilyfjum. Þó ekki sé hægt að útiloka truflun af völdum annarra þátta, er vísbending um að hættu á greindarskerðingu hjá börnum, sem útsett eru fyrir valpróati, getur verið óháð greindarvísitölu móður.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um langtímaáhrif.

Tiltæk gögn úr hóprannsókn benda til þess að aukin hættu sé á að fram komi röskun á einhverfurófi (u.þ.b. þreföld aukning) og einhverfa á barnaldri (u.þ.b. fimmföld aukning) hjá börnum sem útsett eru fyrir valpróati á meðgöngu, borið saman við þátttakendur í rannsókninni sem ekki voru útsettir fyrir lyfinu.

Tiltæk gögn úr annarri hóprannsókn benda til þess að hættu sé á að ofvirkni með athyglisbresti (ADHD) sé aukin (u.þ.b. 1,5-föld aukning) hjá börnum sem útsett eru fyrir valpróati á meðgöngu, borið saman við þátttakendur í rannsókninni sem ekki voru útsettir fyrir lyfinu.

Útsetning fyrir valpróati í móðurkviði getur einnig valdið skertri heyrn eða heyrnarleysi vegna vanskapanana í eyra og/eða nefi (afleidd áhrif) og/eða beinna eiturverkana á heyrn. Bæði er greint frá tilfellum heyrnarleysis eða heyrnarskerðingar á öðru eyra og báðum eyrum. Ekki var tilkynnt um útkomu í öllum tilfellum. Í flestum tilfellum þar sem tilkynnt var um útkomu var ekki um bata að ræða.

Útsetning fyrir valpróati í móðurkviði getur valdið vansköpun augna (m.a. augnloksglufu, smáeygð) sem greint hefur verið frá í tengslum við aðra meðfædda vansköpun. Þessi vansköpun á augum getur haft áhrif á sjón.

#### *Unglingsstúlkur og konur á barneignaraldri*

Sjá hér að framan og kafla 4.4.

#### *Ef kona fyrirhugar að verða þunguð*

Við ábendinguna flogaveiki, ef kona fyrirhugar að verða þunguð, verður sérfræðingur með reynslu í meðferð á flogaveiki að endurmeta meðferð með valpróati og íhuga aðra meðferðarmöguleika. Leita skal allra leiða til að skipta í aðra meðferðarmöguleika áður en getnaður á sér stað og áður en notkun getnaðarvarna er hætt (sjá kafla 4.4). Ef ekki er hægt að skipta skal veita konunni frekari ráðgjöf um áhættu vegna valpróats fyrir ófædda barnið til að styðja við upplýsta ákvörðun hennar hvað varðar fjölskylduáætlanir.

Við ábendinguna/-arnar geðhvarfasýki ef kona fyrirhugar að verða þunguð skal leita ráðgjafar hjá sérfræðingi með reynslu í meðferð á geðhvarfasýki og hættu skal meðferð með valpróati og ef þörf krefur skipta í aðra meðferðarmöguleika áður en getnaður á sér stað og áður en notkun getnaðarvarna er hætt.

#### *Þungaðar konur*

Valpróat skal ekki nota til meðferðar við geðhvarfasýki á meðgöngu. Valpróat skal ekki nota til meðferðar við flogaveiki á meðgöngu nema engin önnur meðferð sé viðeigandi (sjá kafla 4.3 og 4.4). Ef kona sem notar valpróat verður þunguð verður tafarlaust að vísa henni áfram til sérfræðings til að íhuga aðra meðferðarkosti. Á meðgöngu geta krampaflog og síflog ásamt súrefnisskortri hjá móður valdið sérstakri hættu á dauðsfalli móður og ófædda barnsins.

Ef, þrátt fyrir þekktu áhættu við notkun valpróats á meðgöngu og eftir vandlega íhugun á öðrum meðferðarmöguleikum, í undantekningartilvikum þunguð kona verður að fá valpróat við flogaveiki, er ráðlagt að:

- Nota minnsta virka skammtinn og skipta dagsskammtinum af valpróati í nokkra litla skammta sem dreifa skal yfir daginn. Notkun forðalyfs getur verið æskilegra en notkun annarra lyfjaforma til að forðast háa þéttitoppa í plasma (sjá kafla 4.2).

Öllum sjúklingum sem hafa verið útsettir fyrir valpróati á meðgöngu og mökum þeirra skal vísa áfram til sérfræðings með reynslu á sviði vansköpunarfræða til mats og ráðgjafar varðandi meðgönguna sem er útsett. Sérhæft eftirlit skal fara fram á meðgöngu til að greina hugsanlega taugapípugalla eða aðrar vanskapanir. Notkun fólát-bætiefna fyrir meðgönguna getur minnkað hættu á göllum í taugapípu sem geta orðið á öllum meðgöngum. Fyrirliggjandi gögn benda hins vegar ekki til að það komi í veg fyrir fæðingargalla eða vansköpun vegna útsetningar fyrir valpróati.

#### Áhætta fyrir nýbura

- Örsjaldan hefur verið greint frá blæðingaheilkenni hjá nýburum mæðra sem tekið hafa valpróat á meðgöngu. Þetta blæðingaheilkenni tengist blóðflagnafæð, blóðfibrínógenlækkun og/eða lækkun annarra storkuþátta. Einnig hefur verið greint frá fibrínógenþurrð sem getur verið

lífshættuleg. Heilkennið þarf hins vegar að aðgreina frá lækun K-vítamínþátta af völdum fenóbarbitals og ensímörva. Því ætti að mæla blóðflagnafjölda, þéttni fíbrínógens í plasma, gera storkupróf og mæla storkubætti hjá nýburum.

- Greint hefur verið frá tilvikum um blóðsykurslækun hjá nýburum mæðra sem tekið hafa valpróat á þriðja þriðjungi meðgöngu.
- Greint hefur verið frá tilvikum um skjaldvakabrest hjá nýburum mæðra sem tekið hafa valpróat á meðgöngu.
- Fráhvarfsheilkenni (svo sem og sérstaklega æsingur, pirringur, ofurviðkvæmni, taugaspena, ofhreyfni, vöðvaspennutruflanir, skjálfti, krampar og næringarvandamál) getur komið fram hjá nýburum mæðra sem tekið hafa valpróat á síðasta þriðjungi meðgöngu.

#### Karlar og hugsanleg hættu á taugaþroskaröskunum hjá börnum feðra sem fengu valpróat á síðustu þremur mánuðum fyrir getnað

Afturskyggn áhorfsrannsókn sem framkvæmd var í þremur af Norðurlöndunum gefur til kynna aukna hættu á taugaþroskaröskunum hjá börnum (frá 0 til 11 ára) karla sem fengu meðferð með valpróati á síðustu þremur mánuðunum fyrir getnað samanborið við börn karla sem fengu einlyfjameðferð með lamotriginu eða levetúrasetami og var samanlagt leiðrétt hættuhlutfall 1,50 (95% CI: 1,09-2,07). Leiðrétt uppsöfnuð áhætta á taugaþroskaröskunum var á bilinu 4,0% til 5,6% hjá hópnum sem fékk valpróat samanborið við 2,3% til 3,2% hjá blandaða hópnum sem fékk lamotrigin/levetúrasetam. Rannsóknin var ekki nógu yfirgripsmikil til að hægt væri að rannsaka samhengi við tilteknar undirgerðir taugaþroskaraskana og takmarkanir á rannsókninni voru m.a. mögulega truflandi þættir vegna ábendingar og mismunandi eftirfylgnitíma hjá útsettum hópnum. Meðallengd eftirfylgni hjá börnum í hópnum sem fékk valpróat var á bilinu 5,0 til 9,2 ár samanborið við 4,8 til 6,6 ár hjá börnum í hópnum sem fékk lamotrigin/levetúrasetam. Á heildina litið er mögulegt að hættan á taugaþroskaröskunum sé aukin hjá börnum feðra sem fá meðferð með valpróati á síðustu þremur mánuðunum fyrir getnað en orsakasamhengi við valpróat er ekki staðfest. Að auki var áhættan á taugaþroskaröskunum hjá börnum karla sem hættu notkun valpróats lengur en í þrjá mánuði fyrir getnað (þ.e. eftir nýja sæðismyndun án útsetningar fyrir valpróati) ekki metin í rannsókninni.

Sem varúðarráðstöfun skulu lækningar sem ávísa lyfinu upplýsa karlkyns sjúklinga um þessa hugsanlegu áhættu og ræða þörfina á að nota öruggar getnaðarvarnir, einnig fyrir kvenkyns maka, meðan á notkun valpróats stendur og í a.m.k. þrjá mánuði eftir að meðferð er hætt (sjá kafla 4.4). Karlkyns sjúklingar skulu ekki gefa sæði meðan á meðferð með valpróati stendur og í a.m.k. þrjá mánuði eftir að meðferð er hætt.

Læknirinn sem ávísar lyfinu skal endurmeta reglulega karlkyns sjúklinga sem fá meðferð með valpróati til að meta hvort valpróat er enn hentugasta meðferðin fyrir sjúklinginn. Ef karlkyns sjúklingar fyrirhuga að geta barn skal íhuga önnur hentug meðferðarúrræði og ræða þau við þá. Meta skal hvert tilvik fyrir sig. Mælt er með að leita ráða hjá sérfræðilækni með reynslu af meðferð flogaveiki eða geðhvarfasýki eftir því sem við á.

#### Brjóstagjöf

Valpróat er skilið út í brjóstamjólk í þéttni sem er á bilinu frá 1% til 10% af þéttni í sermi móður. Truflanir á blóðgildum hafa komið fram hjá nýburum/ungbörnum sem konur í meðferð hafa á brjósti (sjá kafla 4.8).

Taka skal ákvörðun um hvort hættu eigi brjóstagjöf eða hættu/gera hlé á meðferð með Orfiril retard að teknu tilliti til ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af meðferð fyrir konuna.

#### Frjósemi

Greint hefur verið frá tíðateppu, fjölblöðrueggjastokkum og aukinni þéttni testósteróns hjá konum sem nota valpróat (sjá kafla 4.8). Valpróatgjöf getur einnig haft áhrif á frjósemi hjá körlum (sjá kafla 4.8). Truflanir á frjósemi ganga í sumum tilfellum til baka a.m.k. 3 mánuðum eftir að meðferð er hætt. Takmarkaður fjöldi tilfellarannsóknna bendir til þess að mikil skammtaminnkun geti aukið frjósemi. Hins vegar var í nokkrum öðrum tilfellum ekki þekkt hvort ófrjósemi karla gekk til baka.

## 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Valpróat getur haft áhrif á hæfni til aksturs eða stjórnunar véla. Gæta þarf varúðar þar til viðbrögð sjúklingsins við lyfinu eru ljós.

## 4.8 Aukaverkanir

Algengustu aukaverkanir natríumvalpróats eru meltingartruflanir, sem koma fram hjá u.þ.b. 20% sjúklunga. Meltingartruflanir eru oft skammvinnar. Þreyta kemur frekar fram við samhliða meðferð með öðrum flogaveikilyfjum. Alvarleg tilfelli lifrarskaða hafa komið fram, einkum hjá börnum í meðferð með háum skömmtum eða samhliða öðrum flogaveikilyfjum.

Aukaverkanir hafa verið flokkaðar samkvæmt tíðni á eftirfarandi hátt:

Mjög algengar ( $\geq 1/10$ )

Algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ )

Sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ )

Mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ )

Koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ )

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

### Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)

Tíðni ekki þekkt: Mergrangvöxtur.

### Blóð og eitlar

Algengar: Blóðflagnafæð, hvítornafæð.

Sjaldgæfar: Blæðing.

Koma örsjaldan fyrir: Truflanir á starfsemi beinmergs, lækkuð þéttni fíbrínógens og/eða storkuþáttar VIII, skert samloðun blóðflagna, lengdur blæðingatími, fækkun eitilfrumna, daufkyrningafæð, blóðfrumnafæð, blóðleysi eða vanmyndun rauðra blóðkorna.

Tíðni ekki þekkt: Kyrningahrap, risarauðkornablóðleysi, risarauðkornager.

### Ónæmiskerfi

Mjög sjaldgæfar: Helluroði.

Tíðni ekki þekkt: Ofnæmisviðbrögð (sjá einnig Húð og undirhúð), ofsabjúgur, lyfjaútbrot með eósíníklafjöld og almennum einkennum (DRESS heilkenni).

### Innkirtlar

Mjög sjaldgæfar: Aukning karlhormóna (hyperandrogenism: ofhæring, karlgerð, gelgjuþrymlar, hármisur með dæmigerðum karlkynseinkennum og/eða hækkuð andrógengildi).

Tíðni ekki þekkt: Skjaldvakabrestur.

### Efnaskipti og næring

Algengar: Blóðammóníakhækkun<sup>\*1</sup>, þyngdaraukning (áhættuþáttur fyrir fjölblöðrueggjastokkaheilkenni), nákvæmt eftirlit nauðsynlegt, sjá kafla 4.4) eða þyngdartap, aukin matarlyst eða lystarleysi.

Mjög sjaldgæfar: Blóðinsúlínhækkun, lág þéttni insúlínlíks vaxtarbindandipróteins-I, offita.

Koma örsjaldan fyrir: Blóðnatríumlækkun, óeðlilegar niðurstöður skjaldkirtilsprófa (klínísk þýðing er ekki ljós).

Tíðni ekki þekkt: Heilkenni óeðlilegrar seytingar þvagstemmaþvaka (SIADH), blóðkarnítínlækkun (sjá kafla 4.3 og 4.4).

### Geðræn vandamál

Mjög sjaldgæfar: Pírringur, ofskynjanir, rugl.  
Tíðni ekki þekkt: Árásargirni\*<sup>2</sup>, æsingur\*<sup>2</sup>, athyglisbrestur\*<sup>2</sup>, afbrigðileg hegðun\*<sup>2</sup>, skynhreyfiofyrirni\*<sup>2</sup>, námsörðugleikar\*<sup>2</sup>.

#### Taugakerfi

Algengar: Syfja, skjálfti, náladofi.  
Sjaldgæfar: Svefnhöfgi, skammvinnt dá, í sumum tilfellum í tengslum við aukna tíðni flogakasta.

Mjög sjaldgæfar: Höfuðverkur, ofvirkni, síbeygjukrampar, hreyfiglöp, hugstol, tvísýni.  
Koma örsjaldan fyrir: Heilakvilli\*<sup>3</sup>, vitglöp tengd heilarynun, utanstrýtuinkenni t.d. afturkræfur Parkinsonsjúkdómur.

Tíðni ekki þekkt: Versnandi flog, slæving, skert minni, augntinun, sundl, vitsmunakvilli.

#### Eyru og völungarhús

Koma örsjaldan fyrir: Heyrnarskerðing, eyrnasuð.

#### Æðar

Mjög sjaldgæfar: Æðabólga.

#### Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti

Sjaldgæfar: Fleiðruvökvi (eósínfíklafjöld).

#### Meltingarfæri

Mjög algengar: Verkir, ógleði, uppköst.

Algengar: Niðurgangur.

Mjög sjaldgæfar: Brisbólga, of mikil munnvatnsframleiðsla.

Tíðni ekki þekkt: Tannholdskvilli (aðallega ofvöxtur), munnbólga

#### Lifur og gall

Algengar: Breytingar á lifrarprófum.

Mjög sjaldgæfar: Alvarlegar lifrarskemmdir\*<sup>4</sup>, þ.m.t. lifrabílan.

#### Húð og undirhúð

Algengar: Skammvinnur hármisur, upplitun og krullun hárs, nagla- og naglabeðskvillar.

Mjög sjaldgæfar: Útbrot, regnbogaroði.

Koma örsjaldan fyrir: Stevens-Johnson heilkenni, Lyells heilkenni.

Tíðni ekki þekkt: Ofloðna (t.d. sem afleiðing af fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum), Ofplitun húðar

#### Stoðkerfi og bandvefur

Tíðni ekki þekkt: Rákvöðvalýsa (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá minnkaðri beinþéttni, beinrýrð, beinþynningu og beinbrotum hjá sjúklingum í langtímameðferð með natríumvalpróati. Ekki er vitað hvernig natríumvalpróat hefur áhrif á efnaskipti beina.

#### Nýru og þvaggfæri

Koma örsjaldan fyrir: Ósjálfráð þvagliát, Fanconi heilkenni (galli í virkni nærlægra nýrnarpípla sem veldur sykursmigu, amínósýrumigu, fosfatmigu og þvaggsumigu) sem tengist meðferð með valpróati, en verkunarháttur þess er enn óljós).

Tíðni ekki þekkt: Nýrnabilun, millivefsbólga í nýra, versnandi nýrnastarfsemi, þvagleki.

#### Æxlunarfæri og brjóst

Algengar: Tíðateppa.

Mjög sjaldgæfar: Fjölblöðruheilkenni í eggjastokkum, tíðaþrautir, ófrjósemi hjá körlum (sjá kafla 4.6).

Tíðni ekki þekkt: Óeðlileg sæðisframleiðsla (með lækkandi sæðisfrumutölu og/eða hreyfanleika).

#### Meðfætt og fjölskyldubundið/arfgengt ástand

Tíðni ekki þekkt: Fæðingargallar og þroskatruflanir (sjá kafla 4.4 og kafla 4.6).

#### Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Mjög sjaldgæfar: Lækkun líkamshita, bjúgur.

#### Rannsóknaniðurstöður

Tíðni ekki þekkt: Minnkun storkupátta (minnst eins), afbrigðileg storkupróf (svo sem lengdur próþrombínímtími, lenging á aPTT (activated partial thromboplastin time), lengdur þrombínímtími, hækkað INR gildi, sjá kafla 4.4 og kafla 4.6), bíótín/bíótíníðasa skortur.

\*<sup>1</sup> Einstök tilvik um miðlungsmikla hækkun ammóníaks í blóði án breytinga á lifrarprófum geta komið fram og ættu ekki að leiða til þess að meðferð sé hætt. Ef um er að ræða hækkun ammóníaks í blóði sem tengist taugaeinkennum, þarf að íhuga frekari rannsókn (sjá kafla 4.3 og 4.4 Truflun á þvagefnishring og hætta á blóðammóníakhækkun og Sjúklingar í hættu á blóðkarnítínhækkun).

\*<sup>2</sup> Þessar aukaverkanir hafa aðallega komið fram hjá börnum.

\*<sup>3</sup> Mjög sjaldan hafa komið fram tilfelli heilakvilla án þekktra orsaka stuttu eftir að notkun valpróats var hafin, sem gekk til baka þegar notkun var hætt. Í nokkrum slíkra tilfella er greint frá hækkun ammóníaks í sermi og við notkun ásamt fenóbarbitali hækkun fenóbarbitals í sermi. Örsjaldan hefur verið greint frá tilfellum langvinnis heilakvilla, einkum við háa skammta eða notkun ásamt öðrum flogaveikilyfjum. Í þessum tilfellum sáust einkenni frá taugum og truflanir á æðri heilastarfsemi án þess að orsökinni væri þekkt.

\*<sup>4</sup> Sérstaka athygli skal veita eftirfarandi einkennum lifrarskemmda: skerðingu á verkun gegn flogaveiki sem einkennist af endurkomu eða aukningu flogakasta, máttleysistilfinningu, lystarleysi, ógleði eða endurteknum uppköstum, uppmagálsverkjum af óþekktri orsök, útbreiddum eða staðbundnum bjúgi, sinnuleysi, skert meðvitund ásamt rugli, æsingi, hreyfingartruflunum. Mjög sjaldan koma fram skemmdir í brisi ásamt svipuðum klínískum einkennum. Fylgjast skal nákvæmlega með þessum einkennum hjá börnum og ungbörnum. Ef einkennin eru viðvarandi eða alvarleg skal framkvæma rannsóknir auk nákvæmrar klínískrar skoðunar (sjá kafla 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun).

#### Börn

Öryggismynstur valpróats er sambærilegt hjá börnum og hjá fullorðnum en sumar aukaverkanir eru alvarlegri eða mun algengari hjá börnum. Hættan er sérstaklega mikil á alvarlegum lifrarskaða hjá ungbörnum og einkum ungum börnum yngri en 3 ára. Ung börn eiga einnig frekar á hættu að fá brisbólgu. Slík hætta minnkar með hækkuðum aldri (sjá kafla 4.4). Geðraskanir á borð við árásargirni, óeirð, athyglisröskun, óeðlilega hegðun, skynhreyfiofyrirbætur og námsörðugleika koma að mestu fram hjá börnum.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmun**

Við rannsókn á hugsanlegri eitrun skal íhuga möguleikann á eitrun vegna inntöku fleiri lyfja (t.d. sjálfsvígstilraun).

Eiturverkanir natríumvalpróats við ráðlagða þéttni í plasma (50-100 míkróg/ml) eru tiltölulega litlar.

Bráð eitrun af völdum natríumvalpróats við þéttni yfir 100 míkróg/ml hefur mjög sjaldan komið fram hjá bæði fullorðnum og börnum. Heimildir greina frá einstökum tilfellum bráðrar og langvinnrar ofskömmtnar sem leitt hefur til dauða.

Einkenni eitrunar eru aðallega rugl, slæving allt að dáí, vöðvaslen og vanviðbrögð eða viðbragðsleysi. Sleikja, vöðvabólga, truflanir í hjarta- og æðakerfi og öndunarfærum, bjúgur í heila, efnaskiptablóðsýring, blóðkalsíumlækkun og blóðnatríumhækkun koma einnig fram í stöku tilfellum.

Há þéttni í plasma veldur óeðlilegum taugaviðbrögðum og hegðunarbreytingum hjá bæði fullorðnum og börnum.

Ekkert sértækt mótylf er þekkt. Meðferð þarf því að felast í almennum aðgerðum til að fjarlægja virka efnið úr líkamanum og styðja lífsnauðsynlega starfsemi. Ef mögulegt er skal framkalla uppköst eða framkvæma magaskolon og gefa lyfjakol innan 30 mínútna frá inntöku. Í slíkum tilfellum er eftirlit á gjörgæslu nauðsynlegt.

Blóðskilun getur komið að gagni. Kviðskilun hefur lítill áhrif.

Reynsla af blóðsfun eða algerum plasmaskiptum og blóðgjöf er ekki fullnægjandi. Af þessum ástæðum er mælt með gjörgæslu á sjúkrahúsi án sérstakrar afeitrunar, en ásamt eftirliti með þéttni í plasma, sérstaklega hjá börnum.

Í einu tilviki hefur innrennsli naloxons í bláæð skilað árangri gegn skertri meðvitund.

Ef um ofskömmtnun er að ræða leiðir til blóðammóníakshækkunar má gefa karnítín í bláæð til að reyna að staðla ammoníakmagn.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

*Flokkun eftir verkun:* Flogaveikilyf, fitusýruafleiður, valpróínsýra + sölt, ATC-flokkur: N03A G01.

Valpróínsýra er flogaveikilyf með byggingu sem er ólík virku efnunum í öðrum krampaleysandi lyfjum. Valpróínsýra hefur sýnt krampaleysandi áhrif í dýrarannsóknum og hjá mönnum. Aukning á hömlun fyrir tilstilli GABA með áhrifum framan taugamóta á umbrot GABA og/eða beinum áhrifum aftan taugamóta á jónaganga í hinnum taugafrumna er yfirleitt talin skýringin.

Forklínískar rannsóknir benda til að valpróat sé ekki fjarlægt úr heila með fjöllyfja flutningsefnum.

Valpróat leysist að litlu leyti í vatni (1:800) en natríumvalpróat er verulega vatnsleysanlegt (1:0,4).

### **5.2 Lyfjahvörf**

#### Frásog

Við inntöku frásogast valpróat og natríumsaltið hratt og að fullu úr maga og þörmum.

#### Dreifing

Hámarksþéttni í plasma næst innan 7-8 klst. Sambandið á milli skammta og þéttni í plasma er ekki línulegt. Læknandi þéttni er að meðaltali 50-100 míkróg/ml. Við meira en 100 míkróg/ml má búast við auknum aukaverkunum eða eiturverkunum. Jafnvægisþéttni í plasma næst innan 3-4 daga.

Þéttni valpróats í heila- og mænuvökva er 10% af þéttinni í plasma.

Dreifingarrúmálið er háð aldri og er yfirleitt 0,13-0,23 l/kg, 0,13-0,19 l/kg hjá unglingum.

Allt að 90% af valpróati er bundið próteinum í plasma, aðallega albúmíni. Próteinbindingin minnkar við hærri skammta. Próteinbinding í plasma er lægri hjá öldruðum og hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi. Í einni rannsókn kom fram meira af óbundnu virku efni (8,5 til yfir 20%) hjá sjúklingum með alvarlega skerðingu á nýrnastarfsemi.

#### Flutningur um fylgju (sjá kafla 4.6)

Valpróat berst yfir fylgju hjá dýrum og mönnum. Þegar þéttni valpróats var metin í sermi í naflastreng hjá fósturum reyndist hún svipuð eða örlítið meiri en hjá mæðrum.

#### Umbrot, brotthvarf

Umbrot verða með samtengingu við glúkúróníð og beta-, omega- og omega-1-oxun. U.þ.b. 20% af gefnum skammti eru skilin út í þvagi sem glúkúróníðester. Umbrotsefnin eru yfir 20 og þau sem myndast við omega-oxun eru talin hafa eiturverkanir á lifur. Innan við 5% af gefnum skammti af valpróati endurheimtist óbreyttur í þvagi.

Aðalumbrotsefnið er 3-ketóvalpróat, allt að 3-60% þess skiljast út í þvagi. Þetta umbrotsefni hefur krampaleysandi áhrif hjá músum, en áhrif þess hjá mönnum hafa ekki verið rannsökuð.

Í einni rannsókn var úthreinsun úr plasma 12,7 ml/mín hjá sjúklingum með flogaveiki og 5-10 ml/mín hjá heilbrigðum einstaklingum. Úthreinsun eykst við inntöku ensímörvandi flogaveikilyfja. Þegar valpróat er notað sem einlyfjameðferð er helmingunartími í plasma 12-16 klst. sem breytist ekki við langtímameðferð.

Þegar lyfið er notað ásamt öðrum lyfjum (primidoni, fenýtóíni, fenóbarbitali eða karbamazepíni), lækkar helmingunartíminn niður í gildi á milli 4 og 9 klst. háð ensímörvun.

Eftir 10 ára aldur er úthreinsun valpróats hjá börnum og unglingum sambærileg við það sem tilkynnt hefur verið um hjá fullorðnum. Hjá börnum yngri en 10 ára er altæk úthreinsun valpróats mismunandi eftir aldri. Hjá nýburum og ungbörnum allt að 2 mánaða er úthreinsun valpróats minni en hjá fullorðnum og minnst strax eftir fæðingu. Við mat á vísindalegum heimildum reyndist helmingunartími valpróats hjá ungbörnum yngri en tveggja mánaða mjög breytilegur og var á bilinu 1 til 67 klst. Hjá börnum á aldrinum 2-10 ára er úthreinsun valpróats 50% meiri en hjá fullorðnum.

Helmingunartíminn lengist hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Við ofskömmun hefur komið fram helmingunartími allt að 30 klst.

Á meðgöngu eykst úthreinsun um lifur og nýru samfara auknu dreifingarrúmmáli á síðasta þriðjungi meðgöngunnar, sem getur valdið falli á plasmabéttni þrátt fyrir óbreytta skömmun.

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Rannsóknir á bráðum eiturverkunum hjá mismunandi dýrategundum sýna ekkert sérstakt næmi. LD<sub>50</sub> er á milli 0,5 og 1,5 g/kg líkamsþyngdar, mismunandi eftir dýrategund.

Eistnarýrnun, hrörnun sáðrásar og ófullnægjandi sæðismyndun ásamt breytingum í lungum og blöðruhálskirtli hafa komið fram í rannsóknum á langvinnum eiturverkunum við skammta yfir 250 mg/kg hjá rottum og 90 mg/kg hjá hundum.

#### Krabbameinsvaldandi áhrif, stökkbreytandi áhrif

Valpróat hafði hvorki stökkbreytandi áhrif í bakteríum né í prófum í eitilfrumuæxlum úr músum *in vitro* og örvaði ekki viðgerðir á DNA í ræktuðum lifrarfrumum úr rottum. Misvísandi niðurstöður fengust þó við gjöf vanskapandi skammta *in vivo*, eftir íkomuleið. Eftir inntöku, sem er helsta íkomuleið hjá mönnum, olli valpróat ekki litningabreytingum í beinmerg hjá rottum eða ríkjandi banvænum stökkbreytingum hjá músum. Inndæling valpróats í kviðarhol jók fjölda rofa á DNA-þáttum og litningaskemmdir hjá nagdýrum.

Auk þess hefur verið tilkynnt um aukningu á víxlun milli systurlitningsþráða (sister chromatid exchanges) í birtum rannsóknum á sjúklingum með flogaveiki sem voru útsettir fyrir valpróati, borið saman við ómeðhöndlaða heilbrigða einstaklinga. Misvísandi niðurstöður fengust þó þegar gögn um sjúklinga með flogaveiki sem fengu meðferð með valpróati voru borin saman við gögn um ómeðhöndlaða sjúklinga með flogaveiki. Klínísk þýðing þessara niðurstaðna varðandi DNA/litninga er ekki þekkt.

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á krabbameinsvaldandi áhrifum.

Í rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum hjá rottum og músum hefur komið fram aukin tíðni trefjasarkmeina (fibrosarcoma) undir húð við háa skammta hjá karlrottum.

### Eituráhrif á æxlun

Valpróat hafði vanskapani áhrif (vanskapanir í ýmsum líffæraakerfum) hjá músum, rottum og kanínum.

Tilkynnt hefur verið um óeðlilega hegðun hjá fyrstu kynslóð afkvæma hjá músum og rottum eftir útsetningu á meðgöngu. Sumar breytingar á atferli sáust einnig hjá annarri kynslóð og í minna mæli hjá þriðju kynslóð hjá músum, eftir bráða útsetningu fyrstu kynslóðar fyrir vanskapani skömmum af valpróati á meðgöngu. Verkunarháttur að baki þessum niðurstöðum og klínísk þýðing þeirra er ekki þekkt.

Í rannsóknum á eiturverkunum eftir endurtekna skammta var greint frá hrörnun/rýrnun eista eftir inntöku 400 mg/kg/dag skammta eða óeðlilegri sæðismyndun og minnkaðri þyngd eistna eftir inntöku 150 mg/kg/dag skammta hjá fullorðnum rottum og hundum með tengdum NOAEL-gildum fyrir niðurstöður eistna upp á 270 mg/kg/dag hjá fullorðnum rottum og 90 mg/kg/dag hjá fullorðnum hundum.

Samanburður á öryggismörkum sem byggður er á framreiknuðu AUC hjá rottum og hundum benda til þess að engin öryggismörk gætu verið til staðar.

Hjá stálpuðum rottum kom minnkuð þyngd eistna eingöngu fram við skammta sem voru stærri en hámarksskammtur sem þolist (frá 240 mg/kg/dag með gjöf í kviðarhol eða í bláæð) án vefjameinafræðilegra breytinga. Engin áhrif á æxlunarferri karlrotta komu fram við skammta sem þoldust (allt að 90 mg/kg/dag). Samkvæmt þessum upplýsingum er ekki talið að stálpuð dýr séu næmari fyrir áhrifum á eistu en fullorðin dýr. Hvaða þýðingu þessar niðurstöður varðandi eistu hafa hjá börnum er ekki þekkt.

Í rannsókn á frjósemi hjá rottum hafði valpróat í skömmum sem voru allt að 350 mg/kg/dag engin áhrif á æxlun hjá karldýrum. Ófrjósemi hjá körlum hefur samt sem áður verið staðfest sem aukaverkun hjá mönnum (sjá kafla 4.6 og 4.8).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Töflukjarni:

Kalsíumsúlfat hemihýdrat

Kalsíumbehenat

Talkúm

Metakrýlsýruetýlakrýlat fjölliða (1:1) dreifa

Metýleruð vatnsfrí kísilkvoða

Gelatína.

Hjúpur:

Metakrýlsýruetýlakrýlat fjölliða (1:1) dreifa

Talkúm

Tríasetín

Títantvíoxíð

Makrógól.

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum umbúðum.

Geymið við lægri hita en 25°C.

Geymið plastglasið vel lokað til varnar gegn raka.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

100 forðatöflur, filmuhúðaðar í plastglasi.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Desitin Arzneimittel GmbH  
Weg beim Jäger 214  
22335 Hamburg  
Þýskaland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

920075 (IS)

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 1. júlí 1993.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 25. apríl 2007.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

27. janúar 2025.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á <http://www.serlyfjaskra.is>.