

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Valproat AL 300 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend 260,3 mg Valproinsäure).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 ml enthält ca. 43 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Lösung zum Einnehmen

Klare, farblose bis leicht gelbliche Lösung mit Orangengeruch.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von:

- generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen,
- fokalen und sekundär generalisierten Anfällen

und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z.B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatologie sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.

Hinweise

Bei Kleinkindern sind valproinsäurehaltige Arzneimittel nur in Ausnahmefällen Mittel der ersten Wahl; Valproat AL sollte nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst als Monotherapie angewendet werden.

Zur Anwendung während der Schwangerschaft siehe Abschnitte 4.4 und 4.6.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung ist individuell vom (Fach-)Arzt zu bestimmen und zu kontrollieren, wobei Anfallsfreiheit bei minimaler Dosis, insbesondere in der Schwangerschaft, angestrebt werden sollte.

Eine enge Korrelation zwischen der täglichen Dosis, der Serumkonzentration und der therapeutischen Wirkung ist nicht nachgewiesen worden. Die optimale Dosierung sollte daher im Wesentlichen anhand des klinischen Ansprechens festgelegt werden. Die Bestimmung des Valproinsäureserumspiegels kann zusätzlich zur klinischen Überwachung in Betracht gezogen werden, wenn eine angemessene Kontrolle der An-

fälle nicht erzielt wird oder unerwünschte Wirkungen vermutet werden. Der Wirkungsbereich liegt im Allgemeinen zwischen 40–100 mg/l (300–700 µmol/l). Die Serumkonzentration (bestimmt vor der ersten Tagesdosis) sollte 100 mg Valproinsäure/l nicht überschreiten.

Es empfiehlt sich ein stufenweiser (einschleichender) Aufbau der Dosierung bis zur optimal wirksamen Dosis.

Dosierung

In der Monotherapie beträgt die Initialdosis in der Regel 5–10 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht, die alle 4–7 Tage um etwa 5 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht erhöht werden sollte.

Die volle Wirkung ist in einigen Fällen erst nach 4–6 Wochen zu beobachten. Die Tagesdosen sollen deshalb nicht zu früh über mittlere Werte hinaus gesteigert werden.

Die mittlere Tagesdosis beträgt (während der Langzeitbehandlung) für:

- Erwachsene und ältere Patienten im Allgemeinen 20 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht,
- Jugendliche 25 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht,
- Kinder 30 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht.

Siehe Tabelle

Die Tagesdosis kann auf 2–4 Einzelgaben verteilt werden.

Kombinationstherapie

Wird Valproat AL in Kombination oder als Substitutionstherapie zu einer früheren Medikation gegeben, muss die Dosis der bis dahin eingenommenen Antiepileptika, insbesondere die von Phenobarbital, unverzüglich vermindert werden. Falls die vorausgegangene Medikation abgesetzt wird, hat dies ausschleichend zu erfolgen.

Da die enzyminduzierende Wirkung anderer Antiepileptika auf die Metabolisierung der Valproinsäure reversibel ist, ist etwa 4–6 Wochen nach der letzten Einnahme eines solchen Antiepileptikums der Valproinsäureserumspiegel zu kontrollieren

und die Tagesdosis gegebenenfalls zu reduzieren.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist individuell verschieden und wird vom behandelnden Arzt festgelegt.

Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie.

Über die Behandlungsdauer und das Absetzen von Valproat AL sollte im Einzelfall ein Facharzt entscheiden. Im Allgemeinen ist eine Dosisreduktion und ein Absetzen der Medikation frühestens nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwägen.

Das Absetzen muss in schrittweiser Dosisreduktion über ein bis zwei Jahre erfolgen, wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern sollte. Bei Kindern sollte bei der Dosisreduktion das Entwachsen der Dosis pro kg Körpergewicht berücksichtigt werden.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann es erforderlich sein, die Dosis zu verringern, oder bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, die Dosis zu erhöhen. Valproat ist dialysierbar (siehe Abschnitt 4.9). Die Dosierung sollte entsprechend der klinischen Überwachung des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Hypoproteinämie

Bei Patienten mit Hypoproteinämie muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Serum in Betracht gezogen und die Dosis gegebenenfalls reduziert werden. Entscheidend für eine Dosisanpassung sollte jedoch das klinische Bild sein, da eine Bestimmung der Valproinsäuregesamtkonzentration im Serum zu falschen Schlussfolgerungen führen kann (siehe auch Abschnitt 5.2).

Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter

Die Behandlung mit Valproat muss von einem in der Therapie von Epilepsie erfahrenen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. Valproat darf nur dann bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.

Lebensalter	Körpergewicht (kg)	Durchschnittliche Dosis* (mg/Tag)	Durchschnittliche Dosis* (ml/Tag)
Erwachsene	ab ca. 60	1.200–2.100	4–7
Jugendliche ab 14 Jahren	ca. 40–60	1.000–1.500	3,5–5
Kinder**			
3–6 Monate	ca. 5,5–7,5	150	0,5
6–12 Monate	ca. 7,5–10	150–300	0,5–1
1–3 Jahre	ca. 10–15	300–450	1–1,5
3–6 Jahre	ca. 15–25	450–750	1,5–2,5
7–14 Jahre	ca. 25–40	750–1.200	2,5–4

* Angaben bezogen auf mg Natriumvalproat.

** Hinweise:

Für Kinder bis zu 3 Jahren sollten vorzugsweise die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z.B. Lösung) verwendet werden.

Für Kinder bis zu 6 Jahren eignen sich besonders die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z.B. Lösung oder Tabletten zu 150 mg).

Valproat AL 300 mg/ml Lösung zum Einnehmen

ALIUD PHARMA

Valproat wird entsprechend dem Valproat-Schwangerschaftsverhütungsprogramm verordnet und abgegeben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Nutzen und Risiko sollten bei regelmäßigen Überprüfungen der Behandlung sorgfältig abgewogen werden.

Valproat sollte vorzugsweise als Monotherapie und in der niedrigsten wirksamen Dosis verordnet werden, wenn möglich als Retardformulierung. Die tägliche Dosis sollte in zwei bis vier Einzeldosen aufgeteilt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Männer

Es wird empfohlen, dass Valproat AL von einem in der Behandlung von Epilepsie erfahrenen Spezialisten eingeleitet und überwacht wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Valproat AL sollte während oder nach den Mahlzeiten nach Verdünnung in einem halben Glas Zuckerwasser oder Ähnlichem eingenommen werden. Es wird empfohlen, keine kohlen säurehaltigen Getränke wie Mineralwasser oder Ähnliches zu verwenden.

Zur genauen Dosierung liegt der Packung eine skalierte Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen bei.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Lebererkrankungen in der eigenen oder Familienanamnese und manifeste schwerwiegende Leber- und Pankreasfunktionsstörungen,
- Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Ausgang während einer Valproinsäuretherapie bei Geschwistern,
- hepatische Porphyrie,
- Blutgerinnungsstörungen,
- mitochondriale Erkrankungen, die durch Mutationen in dem das mitochondriale Enzym Polymerase-Gamma (POLG) kodierenden Kernen verursacht sind, wie beispielsweise das Alpers-Huttenlocher-Syndrom, sowie bei Kindern unter 2 Jahren, bei denen der Verdacht auf eine POLG-verwandte Erkrankung besteht (siehe Abschnitt 4.4),
- bekannte Störungen des Harnstoffzyklus (siehe Abschnitt 4.4),
- während der Schwangerschaft, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6),
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leber- und/oder Pankreasschädigung

Gelegentlich sind schwere Schädigungen der Leber, selten Schädigungen des Pan-

kreas beobachtet worden. Am häufigsten betroffen sind Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren, die an schweren epileptischen Anfällen leiden.

Das Risiko einer Leber- oder Pankreasschädigung ist, insbesondere bei Kombinationsbehandlung mit mehreren Antiepileptika oder wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, mentale Retardierung und/oder eine angeborene Stoffwechselerkrankung oder degenerative Erkrankung vorliegen, erhöht. Bei diesen Patienten sollte die Anwendung von Valproinsäure mit besonderer Vorsicht und als Monotherapie erfolgen.

Leberschäden wurden in der Mehrzahl der Fälle innerhalb der ersten 6 Monate der Therapie beobachtet, insbesondere zwischen der 2. und 12. Woche. Bei Kindern über 3 Jahre und vor allem jenseits des 10. Lebensjahres nimmt die Häufigkeit der Erkrankungen beträchtlich ab.

Der Verlauf dieser Erkrankungen kann letal sein. Ein gemeinsames Auftreten von Hepatitis und Pankreatitis erhöht das Risiko eines letalen Verlaufs.

Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung

Schwerwiegenden oder tödlichen Leber- und/oder Pankreasschädigungen können unspezifische Symptome vorausgehen, die meistens plötzlich auftreten, wie erneutes Auftreten oder Zunahme der Häufigkeit oder der Schwere von epileptischen Anfällen, Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Unruhe, Bewegungsstörungen, körperlichem Unwohlsein und Schwächegefühl, Appetitverlust, Abneigung gegen gewohnte Speisen, Abneigung gegen Valproinsäure, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Lethargie, Schläfrigkeit und, insbesondere bei Leberschädigung, auffällig häufig Hämatome, Nasenbluten sowie unterschiedlich lokalisierte oder generalisierte Ödeme. Hinsichtlich dieser Anzeichen sollten Patienten, vor allem Säuglinge und Kleinkinder, engmaschig überwacht werden.

Sind die oben erwähnten Beschwerden anhaltend oder schwerwiegend, so sind neben einer gründlichen Untersuchung auch entsprechende Laboruntersuchungen (siehe unten „Maßnahmen zur Früherkennung“) vorzunehmen. Da jedoch die Blutwerte bei Erkrankung nicht in allen Fällen auffällig sein müssen, sollte der behandelnde Arzt sich nicht ausschließlich auf veränderte Blutwerte verlassen. Insbesondere zu Beginn der Behandlung können in Einzelfällen Werte der Leberenzyme auch unabhängig von einer Leberfunktionsstörung vorübergehend erhöht sein. Deshalb sind stets Anamnese und klinisches Bild von entscheidender Bedeutung für die Beurteilung.

Falls zusätzlich begleitend Salicylate eingenommen werden, sollten diese als Vorsichtsmaßnahme abgesetzt werden, da sie über denselben Weg wie Valproinsäure metabolisiert werden.

Maßnahmen zur Früherkennung einer Leberschädigung und/oder Pankreasschädigung

Vor Behandlungsbeginn sind eine ausführliche Anamnese, insbesondere hinsicht-

lich Stoffwechselstörungen, Hepatopathien, Pankreasaffektionen und Gerinnungsstörungen, klinische und laborchemische Untersuchungen (z.B. PTT, Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren, INR, Gesamteiweiß, Bestimmung von Blutbild mit Thrombozyten, Bilirubin, SGOT, SGPT, Gamma-GT, Lipase, Alpha-Amylase, Blutzucker) durchzuführen. Vier Wochen nach Behandlungsbeginn sollte eine laborchemische Kontrolle mit Bestimmung der Gerinnungsparameter wie INR und PTT, SGOT, SGPT, Bilirubin und Amylase durchgeführt werden.

Bei klinisch unauffälligen Kindern sollten das Blutbild mit Thrombozyten, SGOT und SGPT regelmäßig bestimmt werden, z.B. bei jeder zweiten ärztlichen Untersuchung.

Bei klinisch unauffälligen Patienten mit krankhaft erhöhten 4-Wochen-Werten sollte eine Verlaufskontrolle drei Mal im Abstand von maximal 2 Wochen, dann ein Mal pro Monat bis zum 6. Behandlungsmonat durchgeführt werden.

Bei Jugendlichen (≥ 15 Jahre) und Erwachsenen sind im ersten Halbjahr monatliche Kontrollen des klinischen Befundes und der Laborparameter sowie vor Therapiebeginn anzuraten.

Nach 12-monatiger Therapie ohne Auffälligkeiten sind nur noch 2–3 ärztliche Kontrollen pro Jahr erforderlich.

Eltern sind auf mögliche Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung hinzuweisen und angehalten, bei klinischen Auffälligkeiten unabhängig von diesem Zeitplan sofort den behandelnden Arzt zu informieren.

Ein sofortiger Therapieabbruch ist zu erwägen, wenn eines der folgenden Symptome auftritt:

nicht erklärbarer Störung des Allgemeinbefindens, klinischen Zeichen einer Leber- oder Pankreasaffektion, Blutungsneigung, mehr als 2- bis 3-fache Erhöhung von SGPT oder SGOT auch ohne klinische Zeichen (Leberenzyminduktion durch evtl. Begleitmedikation ist zu bedenken), mäßige (1- bis 1,5-fache) Erhöhung von SGPT oder SGOT bei gleichzeitigem, akut fieberhaftem Infekt, ausgeprägter Störung des Gerinnungsstatus, Auftreten von dosisunabhängigen Nebenwirkungen.

Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Valproat hat ein hohes teratogenes Potenzial, und bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind, besteht ein hohes Risiko für angeborene Missbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitt 4.6).

Valproinsäure ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

Behandlung von Epilepsie

- während der Schwangerschaft, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6),
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms:

Der verordnende Arzt muss sicherstellen,

- dass die jeweils individuellen Umstände der Patientin berücksichtigt werden, wobei sie in diesen Prozess mit einzubinden ist, um ihre Mitwirkung sicherzustellen, und dass Therapieoptionen besprochen werden und gewährleistet ist, dass sie sich der Risiken bewusst ist und die Maßnahmen verstanden hat, die zur Minimierung der Risiken erforderlich sind.
- dass alle Patientinnen hinsichtlich ihrer Gebärfähigkeit eingeschätzt werden.
- dass die Patientin die Risiken hinsichtlich angeborener Missbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen verstanden und bestätigt hat, einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, sich vor Beginn und (soweit erforderlich) während der Behandlung Schwangerschaftstests zu unterziehen.
- dass die Patientin bezüglich Empfängnisverhütung beraten wird und dass die Patientin in der Lage ist, während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden (weitere Informationen sind im Unterabschnitt „Empfängnisverhütung“ in diesem eingerahmten Warnhinweis zu finden).
- dass die Patientin die Notwendigkeit einer regelmäßigen (mindestens jährlichen) Überprüfung der Behandlung versteht, die von einem in der Behandlung von Epilepsie erfahrenen Spezialisten durchzuführen ist.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, ihren Arzt aufzusuchen, sobald sie eine Schwangerschaft plant, um eine rechtzeitige Diskussion und Umstellung auf alternative Behandlungsoptionen, noch vor der Empfängnis und vor Beendigung der Empfängnisverhütung, sicherzustellen.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, im Falle einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen.
- dass die Patientin den Leitfaden für Patienten erhalten hat.
- dass die Patientin bestätigt, dass sie die Gefahren und erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat verstanden hat (jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoauflklärung).

Diese Bedingungen treffen auch auf Frauen zu, die zurzeit nicht sexuell aktiv sind, es sei denn, dem verordnenden Arzt liegen triftige Gründe vor, die eine mögliche Schwangerschaft ausschließen.

Mädchen

- Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass die Eltern/Betreuer von Mädchen die Notwendigkeit verstehen, den Spezialisten zu informieren, sobald beim Mädchen, das Valproat anwendet, die erste Regelblutung einsetzt.

- Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass die Eltern/Betreuer von Mädchen, bei denen die erste Regelblutung eingesetzt hat, umfassend über die Risiken hinsichtlich angeborener Missbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen informiert werden, einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind.
- Bei Patientinnen, bei denen die erste Regelblutung eingesetzt hat, muss der verordnende Spezialist die Notwendigkeit der Therapie mit Valproat jährlich neu beurteilen und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung ziehen. Stellt Valproat die einzige geeignete Behandlungsoption dar, müssen die notwendige Anwendung zuverlässiger Verhütungsmethoden und alle anderen Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms besprochen werden. Der Spezialist sollte alles daransetzen, Mädchen auf alternative Behandlungen umzustellen, bevor sie das Erwachsenenalter erreichen.

Schwangerschaftstest

Vor Beginn der Behandlung mit Valproat muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Um eine unbeabsichtigte Anwendung während einer Schwangerschaft auszuschließen, darf mit der Behandlung mit Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter erst begonnen werden, wenn ein zuvor durchgeführter Schwangerschaftstest (Blutplasma-basierter Schwangerschaftstest) negativ ausgefallen ist und das Ergebnis durch medizinisches Fachpersonal bestätigt wurde.

Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter, denen Valproat verordnet wird, müssen während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Diese Patientinnen müssen umfassend über schwangerschaftsverhütende Maßnahmen informiert werden und sollten an eine Beratungsstelle zur Empfängnisverhütung verwiesen werden, wenn sie keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden. Mindestens eine zuverlässige Verhütungsmethode (vorzugsweise eine anwenderunabhängige Form der Verhütung, wie etwa ein Intrauterinpessar oder Implantat) oder zwei einander ergänzende Formen der Empfängnisverhütung, einschließlich einer Barrieremethode, sind anzuwenden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sind die jeweils individuellen Umstände der Patientin zu berücksichtigen, wobei sie in diesen Prozess mit einzubinden ist, um ihre Mitwirkung und Einhaltung der gewählten Maßnahmen sicherzustellen. Selbst bei einer vorliegenden Amenorrhö muss die Patientin sämtliche Empfehlungen für eine zuverlässige Verhütung befolgen.

Östrogenhaltige Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung mit östrogenhaltigen Arzneimitteln, einschließlich östrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva, kann zu einer verminderten Wirksamkeit

von Valproat führen (siehe Abschnitt 4.5). Der verordnende Arzt sollte zu Beginn bzw. beim Beenden der Anwendung von östrogenhaltigen Arzneimitteln das klinische Ansprechen (Anfallskontrolle) überwachen. Auf der anderen Seite kommt es durch Valproat nicht zu einer verminderten Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva.

Jährliche Beurteilung der Behandlung durch einen Spezialisten

Der Spezialist hat mindestens einmal jährlich eine Beurteilung vorzunehmen, ob Valproat die geeignete Behandlung für die Patientin darstellt. Der Spezialist sollte das jährlich auszufüllende Formular zur Bestätigung der Risikoauflklärung zu Behandlungsbeginn und während jeder jährlichen Beurteilung mit der Patientin besprechen und sicherstellen, dass sie den Inhalt verstanden hat.

Schwangerschaftsplanung

Für die Indikation Epilepsie muss für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, ein in der Behandlung von Epilepsie erfahrener Spezialist die Therapie mit Valproat erneut beurteilen und alternative Behandlungsoptionen erwägen. Es sollte alles darangesetzt werden, vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisverhütung beendet wird, auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen (siehe Abschnitt 4.6). Ist eine Umstellung nicht möglich, ist die Frau weiter zu den von Valproat ausgehenden Risiken für das ungeborene Kind aufzuklären, um sie bei der fundierten Entscheidungsfindung hinsichtlich der Familienplanung zu unterstützen.

Schwangerschaft

Wenn eine Frau während der Anwendung von Valproat schwanger wird, muss sie unverzüglich an einen Spezialisten überwiesen werden, damit die Behandlung mit Valproat erneut beurteilt und alternative Optionen erwogen werden können. Patientinnen, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt sind, sollten gemeinsam mit ihren Partnern an einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin überwiesen werden, damit er die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären kann (siehe Abschnitt 4.6).

Apotheker müssen sicherstellen,

- dass die Patientenkarte bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt wird und dass die Patientinnen deren Inhalt verstehen.
- dass Patientinnen darüber informiert sind, die Anwendung von Valproat nicht abbrechen und im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft unverzüglich einen Spezialisten aufzusuchen.

Schulungsmaterial

Um Angehörigen von Gesundheitsberufen und Patientinnen dabei zu helfen, eine Valproat-Exposition während der Schwangerschaft zu vermeiden, stellt der Zulassungsinhaber Schulungsmaterial zur Verfügung, das entsprechende Warnhinweise enthält, sowie Leitlinien zur Anwendung von Val-

proat bei Frauen im gebärfähigen Alter und Einzelheiten zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm. Allen Frauen im gebärfähigen Alter, die Valproat anwenden, ist ein Leitfaden für Patienten und eine Patientenkarte auszuhändigen.

Ein jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung ist vom Spezialisten zu Behandlungsbeginn und während jeder jährlichen Beurteilung der Behandlung mit Valproat zu verwenden.

Anwendung bei männlichen Patienten

Eine retrospektive Beobachtungsstudie weist auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern hin, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, im Vergleich zu Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.6).

Als Vorsichtsmaßnahme sollten verschreibende Ärzte männliche Patienten über dieses potenzielle Risiko informieren (siehe Abschnitt 4.6) und mit ihnen die Notwendigkeit besprechen, während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung für ihn und seine Partnerin in Betracht zu ziehen. Männliche Patienten sollten während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach Beendigung der Behandlung keine Samenspende durchführen.

Bei männlichen Patienten, die mit Valproat behandelt werden, sollte regelmäßig vom verschreibenden Arzt überprüft werden, ob Valproat weiterhin die geeignetste Behandlung für den Patienten ist. Bei männlichen Patienten, die planen ein Kind zu zeugen, sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen und mit dem männlichen Patienten besprochen werden. Die individuellen Umstände sollten im Einzelfall evaluiert werden. Es wird empfohlen, gegebenenfalls den Rat eines in der Behandlung von Epilepsie erfahrenen Spezialisten einzuholen.

Es stehen Schulungsmaterialien für Angehörige der Heilberufe und männliche Patienten zur Verfügung. Männlichen Patienten, die mit Valproat behandelt werden, sollte ein Leitfaden für Patienten ausgehändigt werden.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Valproinsäure nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezo-

gen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Carbapeneme

Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure/Valproaten und Carbapenemen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Alkohol

Während der Behandlung mit Valproat sollte Alkohol vermieden werden.

Migräneprophylaxe

Valproinsäure darf nicht angewendet werden zur Migräneprophylaxe (siehe auch Abschnitt 4.6).

Metabolische Erkrankungen, insbesondere angeborene Enzymopathien

Unter der Behandlung mit valproinsäurehaltigen Arzneimitteln kann es zu einem Anstieg des Ammoniakserumspiegels (Hyperammonämie) kommen. Deshalb sind beim Auftreten von Symptomen wie Apathie, Somnolenz, Erbrechen, Hypotension sowie bei der Zunahme der Anfallsfrequenz die Serumspiegel von Ammoniak und Valproinsäure zu bestimmen; ggf. ist die Dosis des Arzneimittels zu reduzieren.

Bei Verdacht auf eine bereits bestehende enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte bereits vor Beginn einer Valproinsäuretherapie eine genaue Abklärung eventueller Stoffwechselabweichungen erfolgen, um das Auftreten einer Hyperammonämie zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Bekannte mitochondriale Erkrankung oder Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung

Valproat kann die klinischen Anzeichen für zugrunde liegende mitochondriale Erkrankungen, die durch Mutationen der mitochondrialen DNA oder auch des kernkodierten POLG-Gens verursacht werden, auslösen oder verstärken. So wurde von Patienten mit angeborenen neurometabolischen Erkrankungen, die durch Mutationen im Gen für das mitochondriale Enzym Polymerase Gamma (POLG) verursacht werden, wie beispielsweise das Alpers-Huttenlocher-Syndrom, eine höhere Rate an durch Valproat induzierten Fällen von akutem Leberversagen und leberbedingten Todesfällen gemeldet.

POLG-verwandte Erkrankungen sollten vermutet werden bei Patienten mit entsprechender familiärer Belastung oder Symptomen, die auf eine POLG-verwandte Erkrankung hinweisen, einschließlich nicht geklärter Enzephalopathie, refraktärer Epilepsie (fokal, myoklonisch), Status epilepticus bei Vorstellung, Entwicklungsverzögerung, psychomotorischer Regression, axonaler sensorischer Neuropathie, Myopathie, zerebellärer Ataxie, Ophthalmoplegie oder komplizierter Migräne mit okzipitaler Aura. Die Untersuchung auf POLG-Mutationen sollte in Einklang mit der derzeitigen klinischen Praxis für die diagnostische Bewertung solcher Erkrankungen erfolgen (siehe Abschnitt 4.3).

Carnitin-Palmitoyl-Transferase-(CPT-)-II-Mangel

Patienten mit einem bestehenden Carnitin-Palmitoyl-Transferase-(CPT-)-II-Mangel sollten auf das erhöhte Risiko einer Rhabdomyolyse unter der Behandlung mit Valproinsäure hingewiesen werden.

Verschlimmerung von Krampfanfällen

Bei einigen Patienten kann es unter Valproat statt zu einer Verbesserung zu einer reversiblen Verschlimmerung der Häufigkeit und Schwere von Krampfanfällen kommen (einschließlich Status epilepticus) oder es können neue Arten von Krampfanfällen auftreten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, im Falle einer Verschlimmerung der Krampfanfälle umgehend ihren Arzt zu kontaktieren.

Knochenmarkschädigung

Patienten mit einer vorausgegangenen Knochenmarkschädigung müssen streng überwacht werden.

Reaktionen des Immunsystems

Obwohl Störungen des Immunsystems während der Anwendung von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln nur selten beobachtet wurden, sollen diese bei Patienten mit einem systemischen Lupus erythematoses nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Schwere Hautreaktionen und Angioödem

Schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Erythema multiforme und Angioödem wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Valproat berichtet. Patienten sollten über die Symptome schwerer Hautreaktionen informiert und engmaschig überwacht werden. Wenn Symptome schwerer Hautreaktionen oder eines Angioödems beobachtet werden, ist eine sofortige Abklärung erforderlich und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Diagnose einer schweren Hautreaktion oder eines Angioödems bestätigt wird.

Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Serum in Betracht gezogen und die Dosis entsprechend reduziert werden (siehe auch Abschnitt 4.2). Da die Überwachung der Plasmakonzentration allein irreführend sein kann, sollte die Dosisanpassung entsprechend dem klinischen Bild erfolgen.

Untersuchungen

Zu beachten ist, dass zu Beginn einer Valproinsäurebehandlung, ähnlich wie bei anderen Antiepileptika, eine passagere Transaminasenerhöhung ohne klinische Symptome auftreten kann. In diesen Fällen werden weitergehende Laboruntersuchungen (inkl. INR) empfohlen. Selten kann auch eine harmlose, meist vorübergehende Übelkeit, manchmal auch mit Erbrechen und Appetitlosigkeit, auftreten, die sich von selbst oder bei einer Verminderung der Dosis wieder zurückbildet.

Vor einem operativen Eingriff und im Fall von Verletzungen oder spontanen Blutungen ist der Gerinnungsstatus (inkl. Blutbild mit Thrombozyten, Blutungszeit und Gerinnungsparametern) zu überprüfen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten wird eine engmaschige Kontrolle des INR-Wertes empfohlen.

Patienten sollen auf eine mögliche Gewichtszunahme zu Beginn der Behandlung hingewiesen werden. Geeignete Maßnahmen zur Gewichtskontrolle sind zu ergreifen.

Sonstiger Hinweis:

Bei der Beobachtung nicht dosisabhängiger Nebenwirkungen ist das Absetzen des Arzneimittels angezeigt.

Diabetiker mit Verdacht auf Ketoazidose

Da Valproinsäure teilweise zu Ketonkörpern metabolisiert wird, sollte bei Diabetikern mit Verdacht auf Ketoazidose eine mögliche falsch positive Reaktion eines Tests auf Ketonkörperausscheidung berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 3 Jahren wird im Falle einer Behandlung mit Valproinsäure eine Monotherapie empfohlen. Dabei ist vor Beginn der Therapie der potenzielle Nutzen gegenüber den möglichen Risiken wie Leberschädigungen oder Pankreatitis abzuwägen (siehe oben unter „Leber- und/oder Pankreasschädigung“).

Aufgrund des Risikos von Leberschädigungen sollte die gleichzeitige Einnahme von Valproinsäure mit Salicylaten bei Kindern unter 12 Jahren unterbleiben (siehe auch Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Natrium: Valproat AL enthält 42,9 mg Natrium pro ml, entsprechend 2,15% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Valproinsäure

Enzyminduzierende Antiepileptika wie **Phenobarbital**, **Primidon**, **Phenytoin** und **Carbamazepin** erniedrigen die Valproinsäureserumspiegel und vermindern dadurch die Wirkung. Im Falle einer kombinierten Therapie sollte die Dosierung unter Berücksichtigung der klinischen Wirksamkeit und des Serumspiegels angepasst werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Phenytoin** oder **Phenobarbital** kann die Menge an Metaboliten von Valproinsäure zunehmen. Daher sollten Patienten, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, sorgfältig hinsichtlich Symptomen einer Hyperammonämie überwacht werden.

Mefloquin verstärkt den Abbau von Valproinsäure und besitzt außerdem potenziell krampfauslösende Wirkungen. Eine gleichzeitige Anwendung kann daher zu epileptischen Anfällen führen.

Ein Absinken der Serumkonzentrationen von Valproinsäure wurde beschrieben, wenn gleichzeitig **Carbapeneme** angewendet

wurden, was zu einer 60- bis 100%igen Senkung der Valproinsäurespiegel in etwa 2 Tagen führte. Aufgrund des raschen Eintritts und des Ausmaßes des Absinkens werden die Folgen einer Wechselwirkung zwischen Valproinsäure und Carbapenemen bei Patienten, die stabil auf Valproinsäure eingestellt sind, als nicht kontrollierbar angesehen und eine gleichzeitige Anwendung sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die Behandlung mit diesen Antibiotika nicht vermieden werden kann, sollte der Blutspiegel von Valproinsäure eng überwacht werden.

Die Valproinsäurekonzentration im Serum kann durch gleichzeitige Gabe von **Cimetidin** oder **Erythromycin** als Folge einer verminderten Verstoffwechselung in der Leber erhöht werden.

Durch gleichzeitige Gabe von **Fluoxetin** kann die Valproinsäurekonzentration im Serum ebenfalls erhöht werden; es sind jedoch auch Fälle beschrieben, in denen sie erniedrigt wurde.

Felbamat erniedrigt die Ausscheidung von Valproinsäure um 22% bis 50% und erhöht demzufolge dosisabhängig die Serumkonzentration von freier Valproinsäure linear um 18%. Der Valproatspiegel sollte überwacht werden.

Arzneimittel mit einer hohen Bindung an Plasmaproteine, wie z.B. **Acetylsalicylsäure**, können die Valproinsäure kompetitiv aus ihrer Proteinbindung verdrängen und die Konzentration freier Valproinsäure im Serum erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und Acetylsalicylsäure sollte bei fieberhaften Erkrankungen bei Säuglingen und Kindern unterbleiben und bei Jugendlichen nur auf ausdrückliche ärztliche Anweisung erfolgen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von **Vitamin-K-Antagonisten** wird eine engmaschige Kontrolle des INR-Wertes empfohlen.

Rifampicin kann den Valproinsäureserumspiegel erniedrigen, was zu einem fehlenden therapeutischen Effekt führt. Daher kann bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin eine Dosisanpassung von Valproinsäure notwendig sein.

Der Plasmaspiegel von Valproat wird bei gleichzeitiger Anwendung von Protease-Inhibitoren wie **Lopinavir** oder **Ritonavir** erniedrigt.

Die gleichzeitige Anwendung von **Colestyramin** kann den Plasmaspiegel von Valproat erniedrigen.

Östrogenhaltige Arzneimittel, einschließlich östrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva:

Östrogene sind Induktoren von UDP-Glucuronosyltransferase-(UGT)-Isoenzymen, die an der Glucuronidierung von Valproat beteiligt sind. Sie können die Clearance von Valproat erhöhen mit der Folge erniedrigter Valproat-Serumkonzentrationen und somit einer möglicherweise verminderten Wirksamkeit von Valproat (siehe Abschnitt 4.4). Eine Kontrolle der Valproatserumspiegel sollte in Erwägung gezogen werden.

Auf der anderen Seite besitzt Valproat keinen enzyminduzierenden Effekt; demzufolge vermindert Valproat nicht die Wirksamkeit von Östrogenen bzw. Gestagenen bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva erhalten.

Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure mit Metamizol, einem Induktor metabolisierender Enzyme einschließlich CYP2B6 und CYP3A4, kann eine Reduktion der Plasmakonzentration von Valproinsäure mit einer potenziellen Abnahme der klinischen Wirksamkeit bewirken. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Metamizol und Valproinsäure Vorsicht geboten; das klinische Ansprechen und/oder die Wirkstoffspiegel sollten entsprechend überwacht werden.

Auswirkungen von Valproinsäure auf andere Arzneimittel

Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Erhöhung der **Phenobarbitalkonzentration** durch Valproinsäure, was sich in einer starken Sedierung (besonders bei Kindern) äußern kann. Falls diese auftritt, muss die Phenobarbital- oder Primidondosis erniedrigt werden (Primidon wird zum Teil zu Phenobarbital metabolisiert). Deshalb ist insbesondere innerhalb der ersten 15 Tage einer Kombinationstherapie eine sorgfältige Überwachung empfehlenswert.

Bei bestehender Therapie mit **Phenytoin** kann durch die zusätzliche Gabe oder eine Dosiserhöhung von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln die Menge von freiem Phenytoin ansteigen (Konzentration des nicht eiweißgebundenen wirksamen Anteils), ohne dass der Serumspiegel des Gesamtphenytoins erhöht ist. Dadurch kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere einer Hirnschädigung, erhöht werden (siehe Abschnitt 4.8). Daher wird ein klinisches Monitoring empfohlen; wenn Phenytoinplasmakonzentrationen erhoben werden, sollte die freie Form bestimmt werden.

In der Kombinationstherapie **Carbamazepin** und Valproinsäure wurden Symptome beschrieben, die möglicherweise auf die Potenzierung des toxischen Effektes von Carbamazepin durch Valproinsäure zurückzuführen sind. Klinisches Monitoring ist insbesondere zu Beginn der Kombinationstherapie angezeigt; die Dosis sollte bei Bedarf angepasst werden.

Valproinsäure hemmt den Metabolismus von **Lamotrigin** und erhöht dessen durchschnittliche Halbwertszeit auf fast das Doppelte. Bei einer Kombination von Lamotrigin und valproinsäurehaltigen Arzneimitteln kann das Risiko von Hautreaktionen erhöht sein; einzelne Fälle schwerer Hautreaktionen wurden berichtet, die innerhalb von 6 Wochen nach Beginn einer Kombinationstherapie auftraten und sich teilweise nach Absetzen der Medikation oder erst nach entsprechender Behandlung zurückbildeten. Es wird daher eine klinische Überwachung empfohlen, und die Dosierung von Lamotrigin sollte gegebenenfalls angepasst werden (Reduktion der Lamotrigindosierung).

Valproinsäure kann die durchschnittliche **Felbam**atclearance um bis zu 16% reduzieren und den Serumspiegel von Felbam

In Kombination mit **Benzodiazepinen**, **Barbituraten** sowie **Neuroleptika**, **MAO-Hemmern** und **Antidepressiva** kann Valproinsäure die zentraldämpfende Wirkung dieser Arzneimittel verstärken. Bei entsprechenden Kombinationen sollten die Patienten sorgfältig beobachtet und die Dosierungen gegebenenfalls angepasst werden.

Valproinsäure hat keinen Effekt auf den **Lithiumserumspiegel**.

Auch der Metabolismus und die Proteinbindung von anderen Wirkstoffen wie **Cocain** werden beeinflusst.

Valproinsäure erhöht möglicherweise die Serumkonzentration von **Zidovudin**, was zu einem Ansteigen der Toxizität von Zidovudin führen kann.

Bei gleichzeitiger Einnahme von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und **Antikoagulantien** oder **Antithrombotika** kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen. Deshalb werden bei gleichzeitiger Anwendung regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnungswerte (siehe auch Abschnitt 4.4) empfohlen.

Valproat verdrängt bei gesunden Probanden **Diazepam** aus der Plasmaproteinbindung und hemmt seinen Metabolismus. Bei einer Kombinationsbehandlung kann die Konzentration von ungebundenem Diazepam erhöht sowie die Plasmaclearance und das Verteilungsvolumen der freien Diazepamfraktion (um 25%; 20%) reduziert sein. Die Halbwertszeit bleibt jedoch unverändert.

Die gleichzeitige Behandlung mit Valproat und **Lorazepam** hatte bei Gesunden eine Erniedrigung der Plasmaclearance von Lorazepam um bis 40% zur Folge.

Der Serumspiegel von **Phenytoin** bei Kindern kann nach gleichzeitiger Anwendung von Clonazepam und Valproinsäure erhöht werden.

Valproinsäure kann die Plasmakonzentration von **Olanzapin** erniedrigen.

Valproinsäure kann den Plasmaspiegel von **Rufinamid** erhöhen. Dieser Anstieg ist von der Valproinsäurekonzentration abhängig. Insbesondere bei Kindern ist Vorsicht geboten, da der Effekt bei diesen stärker ist.

Valproinsäure kann zu einem erhöhten Blutspiegel von **Propofol** führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Valproat sollte eine Dosisreduktion von Propofol in Erwägung gezogen werden.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Valproinsäure und **Nimodipin** behandelt werden, kann die Exposition gegenüber Nimodipin um 50% ansteigen. Daher sollte im Falle einer Hypotonie die Nimodipin-Dosis reduziert werden.

Sonstige Wechselwirkungen

Es wird darauf hingewiesen, dass potenziell hepatotoxische Arzneimittel sowie auch Alkohol die Lebertoxizität von Valproinsäure verstärken können.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Valproinsäure und **Topiramat** ist über Enzephalopathie und/oder einen Anstieg des Ammoniakserumspiegels (Hyperammonämie) berichtet worden. Zu einer Hyperammonämie kann es auch bei Anwendung von Valproin-

säure zusammen mit **Acetazolamid** kommen, wodurch das Risiko für eine Enzephalopathie erhöht sein kann. Patienten, die mit diesen beiden Wirkstoffen behandelt werden, sollten sorgfältig hinsichtlich Anzeichen für eine hyperammonämische Enzephalopathie überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Valproinsäure und **Quetiapin** kann das Risiko einer Neutropenie/Leukopenie erhöht sein.

Die Wirkung von empfängnisverhütenden Hormonpräparaten („Pille“) wird durch Valproinsäure nicht vermindert, da Valproinsäure keine enzyminduzierende Wirkung besitzt.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und **Clonazepam** trat bei Patienten mit Anfällen vom Absence-Typ in der Vorgeschichte ein Absence-Status auf.

Clozapin

Die gleichzeitige Behandlung mit Valproat und Clozapin kann das Risiko für eine Neutropenie und eine clozapininduzierte Myokarditis erhöhen. Falls die gleichzeitige Anwendung von Valproat und Clozapin erforderlich ist, ist eine sorgfältige Überwachung in Bezug auf beide Nebenwirkungen erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Frauen im gebärfähigen Alter

Behandlung von Epilepsie

- Valproat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung.
- Valproat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Teratogenität und Auswirkungen auf die Entwicklung durch eine Exposition im Mutterleib **Risiko einer Exposition gegenüber Valproat während der Schwangerschaft**

Bei Frauen ist Valproat sowohl bei alleiniger Gabe als auch bei Gabe in Kombination mit anderen Arzneimitteln mit Anomalien des Neugeborenen assoziiert. Die verfügbaren Daten legen nahe, dass bei der Behandlung von Epilepsie die Anwendung von Valproat zusammen mit anderen Arzneimitteln zu einem höheren Risiko für angeborene Missbildungen führt als eine Valproat-Monotherapie.

Es wurde gezeigt, dass Valproat sowohl bei Tieren als auch beim Menschen die Plazentaschranke passiert (siehe Abschnitt 5.2).

Angeborene Missbildungen durch eine Exposition im Mutterleib

Daten aus einer Metaanalyse (einschließlich Registern und Kohortenstudien) haben gezeigt, dass es bei 10,73% der Kinder von Frauen, die an Epilepsie leiden und während der Schwangerschaft eine Monotherapie mit Valproat erhalten haben, zu angeborenen Missbildungen gekommen ist (95%-KI: 8,16–13,29). Dies stellt ein höheres Risiko für schwerwiegende Missbil-

dungen als in der Allgemeinbevölkerung dar, in der das Risiko bei ca. 2–3% liegt. Das Risiko ist dosisabhängig, doch es lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen.

Die verfügbaren Daten zeigen eine erhöhte Inzidenz von leichteren und schwerwiegenderen Missbildungen. Zu den häufigsten Arten von Missbildungen zählen Neuralrohrdefekte, faciale Dysmorphien, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Kraniostenose, Schädigungen des Herzens, der Nieren, des Urogenitaltraktes, der Extremitäten (einschließlich bilateraler Aplasie des Radius) sowie zahlreiche Anomalien verschiedener Körpersysteme.

Im Mutterleib kann die Exposition gegenüber Valproat auch zu Hörstörungen oder Taubheit führen durch Fehlbildungen des Ohres und/oder der Nase (Sekundäreffekt) und/oder durch direkte Toxizität auf die Hörfunktion. Es wurden Fälle sowohl mit unilateraler als auch mit bilateraler Taubheit oder Hörstörung beschrieben. Über den Ausgang wurde nicht bei allen Fällen berichtet. Wenn dazu berichtet wurde, erfolgte bei der Mehrzahl der Fälle keine Wiederherstellung.

Im Mutterleib kann die Exposition gegenüber Valproat zu Augenfehlbildungen (einschließlich Kolobom, Mikrophthalmus) führen, die in Verbindung mit anderen angeborenen Fehlbildungen gemeldet wurden. Diese Augenfehlbildungen können das Sehvermögen beeinträchtigen.

Entwicklungsstörungen durch eine Exposition im Mutterleib

Die Daten zeigen, dass es bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, zu unerwünschten Wirkungen in Hinblick auf deren geistige und körperliche Entwicklung kommen kann. Das Risiko scheint dosisabhängig zu sein, doch anhand der verfügbaren Daten lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen. Über den genauen Schwangerschaftsabschnitt, in dem ein Risiko für diese Wirkungen besteht, gibt es keine gesicherten Erkenntnisse, und die Möglichkeit, dass das Risiko während der gesamten Schwangerschaft besteht, kann nicht ausgeschlossen werden.

Studien mit Vorschulkindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, zeigen, dass es bei bis zu 30–40% zu Verzögerungen in der frühkindlichen Entwicklung kommt. Sie fangen zum Beispiel später an zu sprechen und zu laufen, haben geringere geistige Fähigkeiten, eine geringe Sprachkompetenz (Sprechen und Verstehen) und leiden unter Gedächtnisproblemen.

Der Intelligenzquotient (IQ), der bei Kindern im Alter von 6 Jahren mit einer Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib bestimmt wurde, war um durchschnittlich 7–10 Punkte niedriger als bei Kindern, die anderen Antiepileptika ausgesetzt waren. Obwohl die Bedeutung von Störfaktoren nicht ausgeschlossen werden kann, steht jedoch fest, dass das Risiko einer intellektuellen Beeinträchtigung bei Kindern, die Valproat ausgesetzt waren, unabhängig vom IQ der Mutter erhöht sein kann.

Über die langfristigen Auswirkungen liegen nur begrenzte Daten vor.

Die verfügbaren Daten zeigen, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zur allgemeinen Studienpopulation ein erhöhtes Risiko für Störungen des autistischen Formenkreises (ca. 3-fach erhöht) und frühkindlichen Autismus (ca. 5-fach erhöht) aufweisen.

Begrenzte Daten legen nahe, dass bei Kindern, die Valproat im Mutterleib ausgesetzt waren, eine höhere Wahrscheinlichkeit vorliegt, dass bei ihnen die Symptome einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) auftreten.

Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant

Bei der Indikation Epilepsie muss für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, ein in der Behandlung von Epilepsie erfahrener Spezialist die Therapie mit Valproat erneut beurteilen und alternative Behandlungsoptionen erwägen. Es sollte alles darangesetzt werden, vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisverhütung beendet wird, auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen (siehe Abschnitt 4.4). Ist eine Umstellung nicht möglich, ist die Frau weiter zu den von Valproat ausgehenden Risiken für das ungeborene Kind aufzuklären, um sie bei der fundierten Entscheidungsfindung hinsichtlich der Familienplanung zu unterstützen.

Schwangere

Valproat ist während der Schwangerschaft zur Behandlung von Epilepsie kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Wenn eine Frau während der Anwendung von Valproat schwanger wird, muss sie unverzüglich an einen Spezialisten überwiesen werden, damit dieser alternative Behandlungsoptionen erwägen kann. Während der Schwangerschaft stellen bei der Mutter auftretende tonisch-klonische Anfälle und Status epilepticus, verbunden mit Hypoxie, ein besonderes Risiko dar, welches zum Tod der Mutter und des ungeborenen Kindes führen kann.

Wenn trotz der bekannten Risiken von Valproat während der Schwangerschaft und nach sorgfältiger Erwägung alternativer Behandlungen der Ausnahmefall eintritt, dass eine Schwangere Valproat zur Behandlung von Epilepsie erhalten muss, wird Folgendes empfohlen:

- Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis und Aufteilung der täglichen Valproat-Dosis in mehrere kleine Dosen, die über den Tag verteilt einzunehmen sind. Es kann ratsam sein, die Anwendung einer Retardformulierung anderen Darreichungsformen vorzuziehen, um hohe Spitzenkonzentrationen im Plasma zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Alle Patientinnen, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt sind, sollten gemeinsam mit ihren Partnern an einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin überwiesen werden, damit er die Auswirkungen der Exposition während der Schwanger-

schaft beurteilen und entsprechend aufklären kann. Eine spezielle pränatale Überwachung ist einzuleiten, um möglicherweise auftretende Neuralrohrdefekte oder andere Missbildungen zu erkennen. Eine Folsäure-Supplementierung vor der Schwangerschaft kann das Risiko für Neuralrohrdefekte, das bei allen Schwangerschaften besteht, möglicherweise senken. Jedoch lassen verfügbare Daten nicht darauf schließen, dass eine solche Supplementierung Geburtsfehler oder Missbildungen, die durch eine Exposition gegenüber Valproat bedingt sind, verhindert.

Es sollte eine regelmäßige Kontrolle der Serumkonzentration der Valproinsäure vorgenommen werden, da offenbar bei gleichbleibender Dosierung die Serumkonzentrationen im Verlauf der Schwangerschaft erheblichen Veränderungen unterliegen können. Nach einer ungefähr gleichbleibenden Konzentration der freien Valproinsäure im ersten und zweiten Trimenon wurde ein Anstieg im dritten Trimenon bis zum Geburtstermin auf das Dreifache beobachtet.

Frauen im gebärfähigen Alter

Östrogenhaltige Arzneimittel

Östrogenhaltige Arzneimittel, einschließlich östrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva, können die Clearance von Valproat erhöhen mit der Folge erniedrigter Valproat-Serumkonzentrationen und somit einer möglicherweise verminderten Wirksamkeit von Valproat (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Risiken für Neugeborene

- In sehr seltenen Fällen wurde bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, über das Auftreten eines hämorrhagischen Syndroms berichtet. Dieses hämorrhagische Syndrom geht mit Thrombozytopenie, Hypofibrinogenämie und/oder einer Abnahme anderer Gerinnungsfaktoren einher. Es wurde darüber hinaus über Afibrinogenämie berichtet, die zum Tod führen kann. Dieses Syndrom muss jedoch von einer durch Phenobarbital und andere Enzyminduktoren hervorgerufenen Abnahme der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren unterschieden werden. Daher sollten bei Neugeborenen Thrombozytenzahl, Fibrinogenspiegel im Plasma und Gerinnungsfaktoren untersucht sowie Gerinnungstests durchgeführt werden.
- Bei Neugeborenen, deren Mütter während des dritten Trimenons ihrer Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, wurde über Fälle von Hypoglykämie berichtet.
- Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, wurde über Fälle von Hypothyreose berichtet.
- Bei Neugeborenen, deren Mütter während des letzten Trimenons ihrer Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, kann es zu Entzugerscheinungen (insbesondere zu Agitiertheit, Reizbarkeit, Übererregbarkeit, Nervosität, Hyperkinesie, Tonusstörungen, Tremor, Krämpfen und Störungen bei der Nahrungsaufnahme) kommen.

Männer und das potenzielle Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden

Eine retrospektive Beobachtungsstudie in drei nordeuropäischen Ländern weist auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern (im Alter von 0 bis 11 Jahren) hin, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat als Monotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam als Monotherapie behandelt wurden, mit einer gepoolten adjustierten Hazard Ratio (HR) von 1,50 (95%-Konfidenzintervall: 1,09–2,07). Das adjustierte kumulative Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen lag zwischen 4,0% und 5,6% in der Valproat-Monotherapie-Gruppe gegenüber 2,3% und 3,2% in der kombinierten Lamotrigin/Levetiracetam-Monotherapie-Gruppe. Die Studie war nicht groß genug, um Zusammenhänge mit spezifischen Subtypen neurologischer Entwicklungsstörungen zu untersuchen und zu den Limitationen der Studie gehörten eine mögliche Beeinflussung durch die Indikation und Unterschiede in der Nachbeobachtungszeit zwischen den Expositionsgruppen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit von Kindern in der Valproat-Gruppe lag zwischen 5,0 und 9,2 Jahren im Vergleich zu 4,8 und 6,6 Jahren bei Kindern in der Lamotrigin/Levetiracetam-Gruppe. Insgesamt ist ein erhöhtes Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen bei Kindern von Vätern, die Valproat in den drei Monaten vor der Zeugung angewendet haben, möglich, jedoch kann ein kausaler Zusammenhang mit Valproat, nicht als belegt angesehen werden. Außerdem wurde in der Studie das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter die Behandlung mit Valproat mehr als drei Monate vor der Zeugung abgesetzt hatten, nicht untersucht (d.h. es wird eine neue Spermatogenese ohne Valproat-Exposition ermöglicht).

Als Vorsichtsmaßnahme sollten verschreibende Ärzte männliche Patienten über dieses potenzielle Risiko informieren und mit ihnen die Notwendigkeit besprechen, während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung für ihn und seine Partnerin in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Männliche Patienten sollten während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach Beendigung der Behandlung keine Samen-spende durchführen.

Bei männlichen Patienten, die mit Valproat behandelt werden, sollte regelmäßig vom verschreibenden Arzt überprüft werden, ob Valproat weiterhin die geeignetste Behandlung für den Patienten ist. Bei männlichen Patienten, die planen ein Kind zu zeugen, sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen und mit dem männlichen Patienten besprochen werden. Die individuellen Umstände sollten im Einzelfall evaluiert werden. Es wird empfohlen, gegebenenfalls den Rat eines in der Behandlung von Epilepsie erfahrenen Spezialisten einzuholen.

Valproat AL 300 mg/ml Lösung zum Einnehmen

ALIUD PHARMA

Stillzeit

Valproat tritt in die Muttermilch in einer Konzentration zwischen 10% und 100% des mütterlichen Serumspegels über. Bei gestillten Neugeborenen/Kindern von behandelten Müttern wurden hämatologische Störungen nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.8).

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Valproinsäure verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Valproinsäure zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bei Frauen, die Valproat anwenden, wurde über Amenorrhö, polyzystische Ovarien und erhöhte Testosteronspiegel berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Anwendung von Valproat kann auch die Fertilität bei Männern beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8). Aus Fallberichten geht hervor, dass die Fertilitätsstörungen nach dem Absetzen der Behandlung reversibel sind.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zu Beginn einer Therapie mit Valproinsäure, bei höherer Dosierung und/oder in Kombination mit am Zentralnervensystem wirkenden Arzneimitteln können zentralnervöse Wirkungen, wie z.B. Schläfrigkeit und/oder Verwirrtheit, das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass – unabhängig von der Auswirkung des behandelten Grundleidens – die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholkonsum.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig: $\geq 1/10$
Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$
Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$
Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$
Sehr selten: $< 1/10.000$
Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Selten: myelodysplastisches Syndrom.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie, Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4) oder Leukopenie, die sich oft unter Beibehalten der Medikation, aber immer nach Absetzen von Valproinsäure vollständig zurückbildet.

Gelegentlich: Panzytopenie.

Selten: Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion einschließlich Aplasie der roten Zelllinie, Agranulozytose, makrozytäre Anämie, Makrozytose, Lymphopenie, Neutropenie.

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), Hyperandrogenismus (Hirsutismus, Virilismus, Akne, Haar-

ausfall mit dem bei Männern typischen Erscheinungsbild und/oder erhöhte Androgenspiegel).

Selten: Hypothyreose.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperammonämie (siehe Abschnitt 4.4).

Es kann eine isolierte und mäßig ausgeprägte Hyperammonämie ohne Veränderung der Leberfunktionsparameter auftreten, die keinen Therapieabbruch erfordert. Zusätzlich wurden Fälle berichtet, bei denen neurologische Symptome auftraten. In diesen Fällen sollten weitere Untersuchungen erfolgen.

Häufig: Gewichtszunahme (Risikofaktor für polyzystisch-ovarielles Syndrom, daher sorgfältige Überwachung nötig, siehe Abschnitt 4.4) oder -abnahme, erhöhter Appetit oder Appetitlosigkeit, Hyponatriämie.

Selten: Adipositas.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Aggression*, Agitiertheit*, Aufmerksamkeitsstörungen*.

Gelegentlich: Reizbarkeit, Hyperaktivität.

Selten: abnormales Verhalten*, psychomotorische Hyperaktivität*, Lernschwäche*.

* Diese Nebenwirkungen wurden hauptsächlich bei Kindern beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Tremor.

Häufig: extrapyramidale Störungen (zum Teil irreversibel), Stupor*, Schläfrigkeit, Parästhesien, Konvulsionen*, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Kopfschmerzen, Nystagmus und Schwindelgefühl.

Gelegentlich: Koma*, Enzephalopathie*, Lethargie* (siehe unten), reversibles Parkinson-Syndrom, Spastizität, Ataxie, Verschlimmerung von Krampfanfällen (siehe Abschnitt 4.4).

Gelegentlich wurde kurz nach Anwendung von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln eine Enzephalopathie beobachtet, deren Pathogenese bisher nicht geklärt ist und die nach Absetzen des Arzneimittels reversibel ist. Dabei wurden in einigen Fällen erhöhte Ammoniakspiegel sowie bei Kombinationstherapie mit Phenobarbital ein Anstieg des Phenobarbitalspiegels beschrieben.

Selten: Doppeltsehen, reversible Demenz, vergesellschaftet mit reversibler zerebraler Atrophie, kognitive Störungen.

Selten wurde, vor allem bei höherer Dosierung oder in Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, über chronische Enzephalopathie mit neurologischer Symptomatik sowie Störungen höherer kortikaler Funktionen berichtet, deren Pathogenese ebenfalls nicht ausreichend geklärt wurde.

Häufigkeit nicht bekannt: Sedierung.

* Es wurden Fälle von Stupor und Lethargie bis hin zum transienten Koma/Hirnschädigung (Enzephalopathie) berichtet, die zum Teil mit einer erhöhten Anfallsfrequenz verbunden waren und deren Symptomatik sich bei Reduktion der Dosis oder Absetzen des Arzneimittels zurückbildete. Die Mehrzahl dieser Fälle trat bei einer Kombinationstherapie (insbesondere mit Phenobarbital oder Topiramal) oder nach einer raschen Dosiserhöhung auf.

Bei einer **Langzeittherapie** mit Valproinsäure zusammen mit anderen Antiepileptika, insbesondere Phenytoin, kann es zu Zeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) kommen: vermehrte Krampfanfälle, Antriebslosigkeit, Stupor, Muskelschwäche (muskuläre Hypotonie) und schwere Allgemeinveränderungen im EEG.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Taubheit (zum Teil irreversibel).

Häufigkeit nicht bekannt: Tinnitus.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Blutungen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

Gelegentlich: Vaskulitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Pleuraerguss (eosinophil).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Erbrechen, Zahnfleischerkrankung (hauptsächlich Gingivahyperplasie), Stomatitis, Diarrhö, besonders zu Beginn der Behandlung, Oberbauchbeschwerden, die sich gewöhnlich trotz Beibehaltens der Therapie nach wenigen Tagen zurückbildeten.

Gelegentlich: Schädigung der Bauchspeicheldrüse, teilweise mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.4), Hypersalivation (besonders zu Beginn der Behandlung).

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: dosisunabhängig auftretende, schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberschädigungen. Bei Kindern, besonders in der Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, ist das Risiko der Leberschädigung deutlich erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Überempfindlichkeit, vorübergehender und/oder dosisabhängiger Haarausfall, Nagel- und Nagelbettekrankungen.

Gelegentlich: Angioödem, Hautausschlag, Veränderungen der Haare (wie z.B. veränderte Haarstruktur, Wechsel der Haarfarbe, abnormes Haarwachstum).

Selten: toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Syndrom der Medikamentenreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS).

Nicht bekannt: Hyperpigmentierung.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte unter dem Bild der Osteoporose bis hin zu pathologischen Frakturen bei Patienten, die Natriumvalproat über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den Natriumvalproat den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt.

Selten: systemischer Lupus erythematoses, Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harninkontinenz.

Gelegentlich: Nierenversagen.

Selten: Enuresis, tubulointerstitielle Nephritis, reversibles Fanconi-Syndrom (metabolische Azidose, Phosphaturie, Aminoazidurie,

Glukosurie), der Mechanismus ist jedoch bis jetzt unklar.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Dysmenorrhö.

Gelegentlich: Amenorrhö.

Selten: Infertilität bei Männern, erhöhte Testosteronspiegel und polyzystische Ovarien.

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Angeborene Missbildungen und Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Hypothermie, minderschwere periphere Ödeme.

Untersuchungen

Selten: Valproinsäure kann zu einer erniedrigten Konzentration von mindestens einem Gerinnungsfaktor führen sowie die sekundäre Phase der Plättchenaggregation hemmen und dadurch eine verlängerte Blutungszeit bedingen. Dies kann sich in veränderten Resultaten in Koagulationstests (wie verlängerte Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit oder INR, siehe Abschnitt 4.4 und 4.6) zeigen.

Es kann zu einem Biotin/Biotinidase-Mangel kommen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Überdosierung sollte an die Möglichkeit einer Mehrfachintoxikation, z.B. durch Einnahme mehrerer Arzneimittel, beispielsweise in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Valproinsäure besitzt bei therapeutischen Serumspiegeln (Bereich 40–100 mg/l) eine relativ geringe Toxizität. Sehr selten sind akute Intoxikationen mit Valproinsäure bei Serumspiegeln über 100 mg/l sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern vorgekommen. Einzelfälle akuter und chronischer Überdosierungen mit tödlichem Ausgang sind aus der Literatur bekannt.

Symptome der Intoxikation

Das Vergiftungsbild ist gekennzeichnet durch Verwirrheitszustände, Sedation bis hin zum Koma, Muskelschwäche und Hypo- bzw. Areflexie. Es wurden Miosis, respiratorische Störungen, metabolische Azidose, kardiovaskuläre Störungen, Hypotension und Kreislaufkollaps/Schock beobachtet.

Nach massiver Überdosierung sind vereinzelt Todesfälle aufgetreten.

Hohe Serumspiegel riefen bei Erwachsenen wie bei Kindern abnorme neurologische Störungen, wie z.B. erhöhte Anfallsneigung und Verhaltensänderungen, hervor. Fälle von intrakranieller Drucksteigerung, verbunden mit zerebralem Ödem, wurden berichtet.

Aufgrund des in der Valproatformulierung enthaltenen Natriumgehalts kann es bei Überdosierung zu einer Hypermatriämie kommen.

Therapie bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die klinischen Maßnahmen richten sich nach der Symptomatik. Die Gabe von Aktivkohle oder eine Magenspülung kann bis zu 12 Stunden nach Überdosierung sinnvoll sein. Die Vitalfunktionen sollen überwacht und gegebenenfalls unterstützt werden. Hämodialyse und forcierte Diurese können wirksam sein, um die nicht an Protein gebundene Valproinsäure im Blut zu entfernen. Die Peritonealdialyse ist wenig wirksam. Über die Wirksamkeit der kompletten Plasmasubstitution und -transfusion liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Aus diesem Grund wird eine intensive internistische Therapie ohne spezielle Detoxikationsverfahren, besonders bei Kindern, aber mit Kontrolle der Serumkonzentration empfohlen.

Die intravenöse Gabe von Naloxon zur Aufhellung der Bewusstseinstörung ist in einigen Fällen als wirksam beschrieben worden. In der Behandlung von massiven Überdosierungen wurden Hämodialyse und Hämodi-
perfusion erfolgreich eingesetzt.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika; Fettsäure-Derivate
ATC-Code: N03AG01

Valproinsäure ist ein Antiepileptikum, das keine strukturelle Ähnlichkeit mit anderen antikonvulsiven Wirkstoffen zeigt. Als Wirkmechanismen von Valproinsäure werden eine Erhöhung der GABA-medierten Inhibition durch einen präsynaptischen Effekt auf den GABA-Metabolismus und/oder eine direkte postsynaptische Wirkung auf die Ionenkanäle der neuronalen Membran angenommen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Gabe werden Valproinsäure und ihr Natriumsalz im Gastrointestinaltrakt schnell und nahezu vollständig resorbiert.

Der Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration hängt von der Darreichungsform ab: Bei Lösungen wird sie innerhalb von 0,5–2 Stunden erreicht.

Verteilung

Der mittlere therapeutische Bereich der Serumkonzentration wird mit 50–100 mg/l angegeben. Oberhalb von 100 mg/l ist vermehrt mit Nebenwirkungen bis hin zur Intoxikation zu rechnen. Steady-State-Serumspiegel werden in der Regel innerhalb von 2 Wochen erreicht.

In der Zerebrospinalflüssigkeit liegen die Valproinsäurekonzentrationen bei 10% der jeweiligen Serumkonzentration.

Das Verteilungsvolumen ist altersabhängig und beträgt in der Regel 0,13–0,23 l/kg Körpergewicht, bei Jüngeren 0,13–0,19 l/kg Körpergewicht.

Valproinsäure wird zu 90–95% an Plasmaproteine gebunden, vornehmlich an Albumin. Bei höherer Dosierung nimmt die Eiweißbindung ab. Die Plasmaproteinbindung ist bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen niedriger. In einer Studie wurden erhöhte Werte freien Wirkstoffs (8,5 bis über 20%) bei Patienten mit signifikant verminderter Nierenfunktion beobachtet. Die Valproinsäuregesamt-konzentration, bestehend aus freiem und protein-gebundenem Anteil, kann bei Vorliegen einer Hypoproteinämie jedoch im Wesentlichen unverändert sein; sie kann aber auch aufgrund der vermehrten Metabolisierung des freien Anteils vermindert sein.

Biotransformation

Die Biotransformation erfolgt über Glucuronidierung sowie β -(Beta)-, ω -(Omega)- und ω -1-(Omega-1)-Oxidation. Den Hauptabbauweg bei der Biotransformation von Valproat stellt die Glucuronidierung dar (ungefähr 40%), hauptsächlich über UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7. Etwa 20% der applizierten Dosis treten nach renaler Exkretion als Ester-Glucuronid im Harn auf. Es existieren mehr als 20 Metaboliten, wobei die der Omega-Oxidation als hepatotoxisch angesehen werden. Weniger als 5% der applizierten Dosis Valproinsäure erscheinen unverändert im Urin.

Hauptmetabolit ist die 3-Keto-Valproinsäure, die zu 3–60% im Harn auftritt. Dieser Metabolit ist bei der Maus antikonvulsiv wirksam, beim Menschen ist die Wirkung noch nicht geklärt.

Elimination

Die Plasmaclearance betrug in einer Studie 12,7 ml/min bei Patienten mit Epilepsie, bei Gesunden liegt sie bei 5–10 ml/min, bei Einnahme enzyminduzierender Antiepileptika erhöht sie sich.

Die Plasmahalbwertszeit von Valproinsäure liegt bei gesunden Probanden bei 12–16 Stunden. Bei Kombination mit anderen Arzneimitteln (z.B. Primidon, Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin) sinkt die Halbwertszeit auf Werte zwischen 4 und 9 Stunden in Abhängigkeit von der Enzyminduktion. Neugeborene und Kinder bis zu 18 Monaten zeigen Plasmahalbwertszeiten zwischen 10 und 67 Stunden. Die längsten Halbwertszeiten wurden unmittelbar nach der Geburt beobachtet, oberhalb von 2 Monaten nähern sich die Werte denen von Erwachsenen.

Linearität/Nichtlinearität

Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Serumkonzentration.

Bestimmte Patientengruppen

Bei Leberkranken ist die Halbwertszeit verlängert. Im Falle von Überdosierung wurden Halbwertszeiten von bis zu 30 Stunden beobachtet.

In der Schwangerschaft nimmt bei Zunahme des Verteilungsvolumens im dritten Trimenon die hepatische und renale Clearance zu, mit einem möglichen Abfall der Serumkonzentration bei gleich hoher Dosierung.

Ferner ist zu beachten, dass sich im Verlauf der Schwangerschaft die Plasmaproteinbindung verändert und der freie (therapeutisch wirkende) Anteil der Valproinsäure zunehmen kann.

Plazentagängigkeit/Übergang in die Muttermilch (siehe Abschnitt 4.6)

Valproat passiert die Plazentaschranke bei Tieren und beim Menschen.

- Bei Tieren passiert Valproat die Plazenta in ähnlichem Maße wie beim Menschen.
- Beim Menschen wurde in mehreren Publikationen die Konzentration von Valproat in der Nabelschnur von Neugeborenen bei der Geburt bewertet. Die Valproat-Serumkonzentration in der Nabelschnur, die diejenige des Fetus darstellt, war ähnlich oder etwas höher als bei den Müttern.

Valproat tritt in die Muttermilch in einer Konzentration zwischen 1% und 10% des mütterlichen Serumspiegels über.

Bioverfügbarkeit

Die Bioverfügbarkeit der Valproinsäure beträgt bei oraler Gabe für alle Darreichungsformen nahezu 100%.

Eine im Jahr 1985 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 12 gesunden Probanden (20–45 Jahre, m) ergab nach Einnahme von je einer Filmtablette mit 500 mg Valproinsäure morgens und abends im *Steady State* (Tag 10):

Siehe Tabelle

Mittlere Valproinsäureplasmakonzentrationen nach 10-tägiger Gabe von 500 mg Valproinsäure (2-mal 500 mg/Tag).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität von Natriumvalproat an verschiedenen Tierarten haben LD₅₀-Werte zwischen 1.200 und 1.600 mg/kg Körpergewicht nach oraler Gabe und zwischen 750 und 950 mg/kg Körpergewicht nach i.v.-Gabe ergeben.

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden bei Dosierungen ab 250 mg/kg bei Ratten und ab 90 mg/kg bei Hunden eine Atrophie der Hoden (Degeneration des Ductus deferens und eine insuffiziente Spermatogenese) und Lungen- und Prostataveränderungen festgestellt.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurden bei erwachsenen Ratten und Hunden nach oraler Verabreichung einer Dosis von 1.250 mg/kg/Tag bzw. 150 mg/kg/Tag Hodendegeneration/-atrophie oder Anomalien der Spermatogenese und eine Abnahme des Hodengewichts festgestellt.

Bei jungen Ratten wurde eine Abnahme des Hodengewichts nur bei Dosen beobachtet, die die maximal tolerierte Dosis überstiegen (ab 240 mg/kg/Tag durch intraperitoneale oder intravenöse Verabreichung), ohne dass damit histopathologische Veränderungen

	500 mg Valproinsäure, magensaftresistente Filmtableten (2-mal 500 mg/d)
Minimale Plasmakonzentration (C _{min}):	54,3 ± 16,0 mg/l
Maximale Plasmakonzentration (C _{max}):	95,2 ± 15,8 mg/l
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (t _{max}):	3,08 ± 0,5 h
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC):	1.572 ± 286 mg · h/l

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite.

einhergingen. Bei tolerierbaren Dosen (bis zu 90 mg/kg/Tag) wurden keine Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane festgestellt. Auf der Grundlage dieser Daten wurden jugendliche Tiere nicht als anfälliger für Hodenbefunde angesehen als erwachsene Tiere. Die Relevanz der Hodenbefunde für die pädiatrische Bevölkerung ist nicht bekannt.

In einer Fertilitätsstudie an Ratten veränderte Valproat in einer Dosierung von bis zu 350 mg/kg/Tag die männliche Fortpflanzungsleistung nicht. Allerdings wurde männliche Unfruchtbarkeit als unerwünschte Wirkung beim Menschen beobachtet (siehe Abschnitt 4.6 und 4.8).

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Mutagenitätstests an Bakterien sowie an Ratten und Mäusen verliefen negativ. Langzeituntersuchungen wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei sehr hohen Dosen wurden vermehrt subkutane Fibrosarkome bei den männlichen Ratten beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Teratogene Effekte wurden in Mäusen, Ratten und Kaninchen gezeigt. Tierstudien zeigen, dass eine *in utero*-Exposition von Valproat zu morphologischen und funktionellen Veränderungen des Hörsystems bei Ratten und Mäusen führt.

HIV-Replikation

In einzelnen Studien hat sich *in vitro* ein stimulierender Effekt von Natriumvalproat auf die Replikation von HI-Viren gezeigt. Dieser *In-vitro*-Effekt ist gering ausgeprägt und abhängig von den eingesetzten experimentellen Modellen und/oder individuellen Reaktionen gegenüber Valproinsäure auf zellulärer Ebene. Klinische Konsequenzen dieser Beobachtungen sind nicht bekannt. Unabhängig davon sollten diese Ergebnisse bei HIV-positiven Patienten, die Natriumvalproat erhalten, in die Bewertung von Ergebnissen der routinemäßigen Bestimmung zur Virusbelastung einbezogen werden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharin-Natrium (Ph.Eur.) (E 954)
Orangen-Aroma, natürlich
Salzsäure 3% (E 507) (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid (E 524) (zur pH-Wert-Einstellung)
Gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch: 6 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

100 ml Lösung zum Einnehmen in einer Braunglas-Flasche (Typ III) mit weißem, kindergesichertem Schraubdeckel mit Sicherheitsring und Dichtscheibe.

LDPE-Adapter und weiße 3-ml-Applikations-spritze für Zubereitungen zum Einnehmen (LDPE/PS) mit einer Skala von 0 bis 3 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333 9651-0
Telefax: 07333 9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

7000774.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

13. August 2021

10. Stand der Information

November 2024

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zu diesem Arzneimittel ist durch Scannen des untenstehenden QR-Codes mit einem Smartphone verfügbar. Die gleichen Informationen finden Sie auch unter folgender Internetadresse: <https://www.aliud.de/downloads>

