

## FACHINFORMATION

▼ 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

Natriumvalproat Seacross 100 mg/ml Injektions-/Infusionslösung

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält 100 mg Natriumvalproat.  
Jede Durchstechflasche mit 3 ml enthält 300 mg Natriumvalproat.  
Jede Durchstechflasche mit 4 ml enthält 400 mg Natriumvalproat.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml Injektions-/Infusionslösung enthält ungefähr 13,9 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung

Klare farblose Lösung mit einem pH-Wert von 7,0-9,0 und einer Osmolalität von 1400-1900 mOsm/kg.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Natriumvalproat Seacross wird angewendet bei Patienten mit Epilepsie, die bisher zufriedenstellend mit oralen Dosen von Natriumvalproat enthaltenden Arzneimitteln behandelt wurden und bei denen eine weitere orale Anwendung vorübergehend nicht möglich ist oder in Notfällen, in denen eine schnelle Initialdosis erforderlich ist, zur Behandlung von:

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

Die erforderliche Tagesdosis variiert je nach Alter und Körpergewicht.

Die empfohlene durchschnittliche Tagesdosis während einer Langzeittherapie beträgt:

Kinder (28 Tage bis 11 Jahre): 20 - 30 mg Natriumvalproat pro kg Körpergewicht

Jugendliche (12 bis 17 Jahre): 25 mg Natriumvalproat pro kg Körpergewicht

Erwachsene ( $\geq 18$  Jahre): 20 mg Natriumvalproat pro kg Körpergewicht

### Erwachsene und Jugendliche:

Bei Patienten, die bereits zufriedenstellend mit oralem Natriumvalproat behandelt werden, kann die Behandlung mit ihrer derzeitigen Dosis 4 bis 6 Stunden nach der letzten oralen Dosis fortgesetzt werden:

- entweder als kontinuierliche Infusion über 24 Stunden;
- oder aufgeteilt auf 4 Infusionen von jeweils einer Stunde pro Tag.

Patienten, die noch nicht mit Natriumvalproat behandelt wurden, können 10 mg/kg als langsame intravenöse Injektion über 3-5 Minuten erhalten, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion mit einer Rate von 1 mg/kg/h (bis zu einem Maximum von 25 mg/kg/Tag), beginnend 30 Minuten nach Ende des Bolus.

Die Bestimmung des Plasmaspiegels von Natriumvalproat kann in Fällen in Betracht gezogen werden, in denen eine ausreichende Kontrolle epileptischer Anfälle nicht erreicht werden kann oder Nebenwirkungen vermutet werden.

Die Wiederaufnahme der Behandlung mit einer oralen Darreichungsform sollte so bald wie möglich erwogen werden.

### Kinder und Jugendliche

Der tägliche Bedarf für Kinder liegt normalerweise im Bereich von 20-30 mg/kg/Tag. Wo eine ausreichende Kontrolle in diesem Bereich nicht erreicht wird, kann die Dosis auf bis zu 40 mg/kg/Tag erhöht werden, aber nur bei Patienten, bei denen die Plasmaspiegel von Valproinsäure überwacht werden können.

### 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 nichtvertragen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

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

Nutzen und Risiken sollten in regelmäßigen Untersuchungen sorgfältig erneut gegeneinander abgewogen werden.

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

### Männer

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

### Ältere Menschen

Obwohl die Pharmakokinetik von Valproat bei älteren Menschen verändert ist, hat dies begrenzte klinische Bedeutung, und die Dosierung sollte anhand der Anfallskontrolle bestimmt werden. Das Verteilungsvolumen ist bei älteren Menschen erhöht, und aufgrund der verringerten Bindung an Serumalbumin ist der Anteil des freien Wirkstoffs erhöht. Dies wird die klinische Interpretation der Valproinsäure-Plasmaspiegel beeinflussen.

#### 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. Natriumvalproat ist dialysierbar (siehe Abschnitt 4.9). Die Dosierung sollte entsprechend der klinischen Überwachung des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Art der Anwendung

Natriumvalproat Seacross ist zur intravenösen Injektion oder Infusion bestimmt. Der Inhalt einer Durchstechflasche ist nur zur Einmalanwendung bestimmt.

Natriumvalproat Seacross sollte nicht über denselben intravenösen Zugang wie andere intravenös angewendete Arzneimittel verabreicht werden.

Die intravenöse Lösung ist zur Infusion in Polypropylen-, Polyethylen- oder Glasbehältnissen geeignet.

Natriumvalproat Seacross kann durch direkte langsame intravenöse Injektion oder durch Infusion über einen separaten intravenösen Zugang verdünnt mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung verabreicht werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Natriumvalproat Seacross ist in den folgenden Fällen kontraindiziert:

- 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).
- Überempfindlichkeit gegen Natriumvalproat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktive Lebererkrankung.
- Lebererkrankungen in der eigenen oder Familienanamnese, insbesondere Arzneimittelbedingt.
- Porphyrie.
- Patienten, die unter mitochondrialen Erkrankungen leiden, die durch Mutationen in dem das mitochondriale Enzym Polymerase Gamma (POLG) kodierenden Kernen verursacht sind, wie beispielsweise das Alpers-Huttenlocher-Syndrom, und bei Kindern im Alter unter zwei Jahren, bei denen der Verdacht auf eine POLG- verwandte Erkrankung besteht (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit bekannten Störungen des Harnstoffzyklus (siehe Abschnitt 4.4).
- Patienten mit einem unbehandelten systemischen primären Carnitinmangel (siehe Abschnitt 4.4 „Patienten mit einem Risiko für Hypocarnitinämie“).
- Gleichzeitige Anwendung mit Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) (siehe Abschnitt 4.5)

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### **Schwangerschaftsverhütungsprogramm**

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

Natriumvalproat Seacross 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 Fehlbildungen 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 Risikoaufklärung).

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 Fehlbildungen 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 daran setzen, 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 oder beim Beenden der Anwendung von östrogenhaltigen Arzneimitteln das klinische Ansprechen (Anfallskontrolle bzw. Kontrolle der Stimmungslage) 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 Risikoaufklärung 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 daran gesetzt 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 abubrechen 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 Valproat 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 verordnende 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 verordnenden 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.

### ***Absetzen der Behandlung***

Das Absetzen der Behandlung kann zu einem sofortigen Wiederauftreten der zugrunde liegenden Symptome führen; daher ist Vorsicht geboten, wenn das Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen wird.

### ***Carbapeneme***

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

### ***Schwere Schädigungen der Leber***

#### Bedingungen des Auftretens

Schwere Schädigungen der Leber, einschließlich Leberversagen, manchmal mit letalem Ausgang, wurden in Ausnahmefällen berichtet. Erfahrungen bei Epilepsie haben gezeigt, dass Patienten mit dem höchsten Risiko, insbesondere bei Kombinationsbehandlung mit mehreren Antiepileptika, Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren, die an schweren epileptischen Anfällen leiden, sind, insbesondere, wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, mentale Retardierung oder eine angeborene Stoffwechselerkrankung einschließlich mitochondrialer Erkrankungen wie Carnitinmangel, Störungen des Harnstoffzyklus, POLG-Mutationen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) vorliegt oder eine degenerative Erkrankung.

Nach dem Alter von 3 Jahren nimmt die Häufigkeit des Auftretens signifikant ab und verringert sich mit zunehmendem Alter weiter. In den meisten Fällen trat ein solcher Leberschaden in den ersten 6 Monaten der Behandlung auf, wobei das höchste Risiko in den ersten 2-12 Wochen bestand.

#### Anzeichen einer Leberschädigung:

Klinische Symptome sind für die frühe Diagnose wesentlich. Insbesondere die folgenden Symptome, die einer Gelbsucht vorausgehen können, sollten berücksichtigt werden, insbesondere bei Risikopatienten (siehe oben: 'Bedingungen des Auftretens'):

- unspezifische Symptome, die meistens plötzlich auftreten, wie Asthenie, Unwohlsein, Appetitlosigkeit, Lethargie, Ödeme und Schläfrigkeit, die manchmal mit wiederholtem Erbrechen und Bauchschmerzen einhergehen.
- Bei Patienten mit Epilepsie Wiederauftreten von Anfällen.

Diese sind Indikationen für das sofortige Absetzen des Arzneimittels.

Patienten (oder bei Kindern deren Familien) sind anzuweisen, solche Anzeichen sofort einem Arzt zu melden. Untersuchungen, einschließlich klinischer Untersuchung und biologischer Beurteilung der Leberfunktion, müssen sofort durchgeführt werden.

#### Erkennung:

Die Leberfunktion sollte vor Beginn der Behandlung gemessen und dann in den ersten 6 Monaten der Behandlung regelmäßig überwacht werden, insbesondere bei Patienten, die am meisten gefährdet zu sein scheinen, und bei Patienten mit einer früheren Vorgeschichte von Lebererkrankungen.

Bei Änderungen der Begleitmedikation (Dosissteigerung oder Hinzunahme), von denen bekannt ist, dass sie sich auf die Leber auswirken, sollte die Überwachung der Leberfunktion gegebenenfalls wieder aufgenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.5 zum Risiko von Leberschädigungen durch Salicylate, andere Antikonvulsiva einschließlich Cannabidiol).

Wie bei den meisten Antiepileptika sind erhöhte Leberenzymwerte häufig, insbesondere zu Beginn der Behandlung; sie sind auch vorübergehend.

Bei diesen Patienten werden umfassendere biologische Untersuchungen (einschließlich der Prothrombinzeit) empfohlen; eine Dosisreduktion kann bei Bedarf erwogen und, falls erforderlich, sollten die Untersuchungen wiederholt werden.

Unter den üblichen Untersuchungen sind Tests, die die Proteinsynthese widerspiegeln, insbesondere die Prothrombinzeit, am relevantesten.

Die Bestätigung einer abnorm niedrigen Prothrombinzeit, insbesondere in Verbindung mit anderen biologischen Anomalitäten (signifikanter Abfall von Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren; erhöhter Bilirubinspiegel und erhöhte Transaminasen), erfordert das Absetzen der Valproat-Behandlung.

Aus Vorsichtsgründen und falls sie gleichzeitig eingenommen werden, sollten auch Salicylate abgesetzt werden, da sie denselben Stoffwechselweg nutzen.

### ***Pankreatitis***

Über schwere Pankreatitis, die tödlich verlaufen kann, wurde in seltenen Fällen berichtet. Patienten mit akuten Bauchschmerzen sollten umgehend ärztlich untersucht werden. Gefährdet sind insbesondere Kleinkinder, wobei sich das Risiko mit zunehmendem Alter. Schwere Krampfanfälle und neurologische Störungen in Kombination mit anderen Antiepileptika können Risikofaktoren sein. Leberversagen zusammen mit Pankreatitis erhöht das Risiko eines tödlichen Ausgangs. Wenn eine Pankreatitis vorliegt, sollte die Behandlung mit Natriumvalproat abgesetzt werden.

### ***Suizidale Gedanken 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 Anwendung von Natriumvalproat Seacross nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

### ***Alkohol***

Alkoholkonsum wird während der Behandlung mit Valproat nicht empfohlen.

### ***Kinder***

Bei Kindern unter 3 Jahren wird eine Monotherapie empfohlen, wenn Valproat verordnet wird; aber vor Therapiebeginn muss bei diesen Patienten der potenzielle Nutzen von Valproat gegen das Risiko von Leberschädigung oder Pankreatitis abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4 „Schwere Schädigungen der Leber“ und Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Salicylaten sollte bei Kindern unter 3 Jahren vermieden werden aufgrund des Risikos von Lebertoxizität (siehe auch Abschnitt 4.5).

### ***Hämatologische Untersuchungen***

Vor Beginn der Therapie oder vor einer Operation und bei spontanen Blutergüssen oder Blutungen werden Blutuntersuchungen (Blutzellzahl, einschließlich Thrombozytenzahl, Blutungszeit und Gerinnungsparameter) empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

### ***Niereninsuffizienz***

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann es erforderlich sein, die Dosis zu reduzieren. Da die Überwachung der Plasmakonzentrationen irreführend sein kann, sollte die Dosisanpassung entsprechend dem klinischen Bild erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

### ***Systemischer Lupus erythematoses***



Obwohl Störungen des Immunsystems während der Anwendung von Valproat nur selten beobachtet wurden, sollte der mögliche Nutzen von Valproat bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses gegen die Risiken abgewogen werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

#### ***Hyperammonämie***

Bei Verdacht auf eine enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte vor Behandlungsbeginn aufgrund des Risikos einer Hyperammonämie unter Valproat eine Untersuchung des Stoffwechsels durchgeführt werden.

#### ***Diabetiker***

Valproat wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden, teilweise in Form von Ketonkörpern. Dies kann zu falsch positiven Ergebnissen bei der Urinuntersuchung von möglichen Diabetikern führen.

#### ***Gewichtszunahme***

Die Patienten sollten zu Beginn der Therapie auf das Risiko einer Gewichtszunahme hingewiesen werden, und es sollten geeignete Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### ***Patienten mit bekannter mitochondrialer Erkrankung oder mit Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung***

Valproat kann die klinischen Anzeichen für zugrundeliegende 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 sensomotorischer Neuropathie, Myopathie, zerebellarer 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).

#### ***Störungen des Harnstoffzyklus und Risiko für eine Hyperammonämie***

Bei Verdacht auf eine enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte vor Behandlungsbeginn aufgrund des Risikos einer Hyperammonämie unter Valproat eine Untersuchung des Stoffwechsels durchgeführt werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### ***Patienten mit Risiko für eine Hypocarnitinämie***

Die Anwendung von Valproat kann das Auftreten oder die Verschlechterung einer Hypocarnitinämie auslösen, die zu einer Hyperammonämie führen kann (die wiederum zu einer hyperammonämischen Enzephalopathie führen kann). Andere Symptome wie Lebertoxizität, hypoketotische Hypoglykämie, Myopathie einschließlich Kardiomyopathie, Rhabdomyolyse, Fanconi-Syndrom wurden hauptsächlich bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Hypocarnitinämie oder einer bestehenden Hypocarnitinämie beobachtet. Ein erhöhtes Risiko für eine symptomatische Hypocarnitinämie unter Valproat-Behandlung besteht bei Patienten mit Stoffwechselstörungen einschließlich mitochondrialer Erkrankungen im Zusammenhang mit Carnitin (siehe auch Abschnitt 4.4 „Patienten mit bekannter mitochondrialer Erkrankung oder mit Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung“ und „Störungen des Harnstoffzyklus und Risiko für eine Hyperammonämie“), einer Beeinträchtigung der Carnitinaufnahme über die Nahrung, Patienten unter 10 Jahren, gleichzeitiger Anwendung von Pivalat-konjugierten Arzneimitteln oder anderer Antiepileptika.

Patienten sollten angewiesen werden, alle Anzeichen einer Hyperammonämie wie Ataxie, Bewusstseinsstörungen, Erbrechen unverzüglich zu melden. Eine Carnitinsupplementierung sollte in Betracht gezogen werden, wenn Symptome einer Hypocarnitinämie beobachtet werden. Patienten mit systemischem primärem Carnitinmangel und einer behandelten Hypocarnitinämie dürfen nur mit Valproat behandelt werden, wenn der Nutzen der Valproat-Behandlung die Risiken bei diesen Patienten überwiegt und es keine therapeutische Alternative gibt. Bei diesen Patienten sollte eine Carnitinüberwachung durchgeführt werden.

Patienten mit einem bestehenden Carnitin-Palmitoyl-Transferase-(CPT-)II-Mangel sollten auf das erhöhte Risiko einer Rhabdomyolyse unter der Behandlung mit Valproinsäure hingewiesen werden. Bei diesen Patienten sollte eine Carnitinsupplementierung in Betracht gezogen werden.

Siehe auch Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9.

#### ***Verschlimmerung von Krampfanfällen***

Wie bei anderen Antiepileptika, kann es unter Valproat bei einigen Patienten anstelle 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 (siehe Abschnitt 4.8).

#### **Natriumvalproat Seacross enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält 13,9 mg Natrium pro ml, entsprechend 0,7 % 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 von Natriumvalproat Seacross auf andere Arzneimittel**

##### ***Antipsychotika, MAO-Inhibitoren, Antidepressiva und Benzodiazepine***

Valproat kann die Wirkung anderer psychotroper Arzneimittel wie Antipsychotika, MAO-Inhibitoren, Antidepressiva und Benzodiazepine verstärken; daher wird eine klinische Überwachung empfohlen, und die Dosierung der anderen Psychopharmaka sollte bei Bedarf angepasst werden.

Insbesondere hat eine klinische Studie nahegelegt, dass das Hinzufügen von Olanzapin zu einer Valproat-Behandlung das Risiko bestimmter mit Olanzapin verbundener unerwünschter Ereignisse signifikant erhöhen kann.

##### ***Lithium***

Valproat hat keinen Einfluss auf die Lithiumspiegel im Serum.

##### ***Phenobarbital***

Valproat erhöht die Phenobarbital-Plasmakonzentrationen (aufgrund der Hemmung des hepatischen Abbaus), und es kann zu einer Sedierung kommen, insbesondere bei Kindern. Daher wird während der ersten 15 Tage der kombinierten Behandlung eine klinische Überwachung empfohlen, wobei die Phenobarbital-Dosis bei Auftreten von Sedierung unverzüglich reduziert und bei Bedarf die Phenobarbital-Plasmaspiegel bestimmt werden sollten.

##### ***Primidon***

Valproat erhöht die Plasmaspiegel von Primidon und verstärkt seine Nebenwirkungen (wie Sedierung); diese Symptome klingen bei Langzeitbehandlung ab. Insbesondere zu Beginn einer kombinierten Therapie wird eine klinische Überwachung empfohlen, wobei die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden sollte.

### **Phenytoin**

Valproat verringert die Gesamt-Plasmakonzentration von Phenytoin. Darüber hinaus erhöht Valproat die freie Form von Phenytoin mit möglichen Symptomen einer Überdosierung (Valproinsäure verdrängt Phenytoin von seinen Bindungsstellen an Plasmaproteine und reduziert seinen hepatischen Abbau). Daher wird eine klinische Überwachung empfohlen; wenn Phenytoin-Plasmakonzentrationen bestimmt werden, sollte die freie Form bewertet werden.

### **Carbamazepin**

Klinische Toxizität wurde berichtet, wenn Valproat zusammen mit Carbamazepin angewendet wurde, da Valproat die toxischen Wirkungen von Carbamazepin verstärken kann. Insbesondere zu Beginn der kombinierten Therapie wird eine klinische Überwachung empfohlen, wobei die Dosierung gegebenenfalls angepasst werden sollte.

### **Lamotrigin**

Valproat reduziert die Metabolisierung von Lamotrigin und erhöht die mittlere Halbwertszeit von Lamotrigin um fast das Zweifache. Diese Wechselwirkung kann zu einer erhöhten Lamotrigin-Toxizität führen, insbesondere zu schweren Hautausschlägen. Daher wird eine klinische Überwachung empfohlen, und die Dosierung sollte angepasst werden (Verringerung der Lamotrigin-Dosis).

### **Zidovudin**

Valproat kann die Plasmakonzentration von Zidovudin erhöhen und zu einer erhöhten Zidovudin-Toxizität führen. Es kann erforderlich sein, die Zidovudin-Dosis zu reduzieren.

### **Felbamat**

Valproinsäure kann die mittlere Clearance von Felbamat um bis zu 16% verringern.

### **Bupropion (2B6-Substrat)**

Eine Studie an 5 Patienten zeigte, dass die AUC des aktiven Metaboliten von Bupropion sich fast verdoppelte, wenn Bupropion zusammen mit Valproat angewendet wurde. Bei einem Patienten wurde eine Zunahme der Valproat-Spiegel um fast 30% beobachtet.

### **Olanzapin**

Valproinsäure kann die Plasmakonzentration von Olanzapin verringern. In einer retrospektiven Studie an Kindern, die Valproinsäure, Olanzapin oder beide Arzneimittel gleichzeitig einnahmen, schien die Kombination die Hepatotoxizität zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Valproat reduzierte die Olanzapin-Konzentrationen bei Erwachsenen (um etwa 50%), was mit einem Rückfall von Psychosen verbunden sein könnte. Der Mechanismus hinter dieser Wechselwirkung bleibt unbekannt.

### **Rufinamid**

Valproinsäure kann zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Rufinamid führen. Dieser Anstieg ist von der Konzentration von Valproinsäure abhängig. Vorsicht ist geboten, insbesondere bei Kindern, da diese Wirkung in dieser Population stärker ausgeprägt ist.

### **Propofol**

Valproinsäure kann zu einem erhöhten Blutspiegel von unkonjugiertem Propofol führen. In klinischen Studien war die Dosis von Propofol, die für die Allgemeinanästhesie benötigt wurde, bei Patienten, die mit Valproinsäure behandelt wurden, etwa 25-35% niedriger als bei denen, die kein Valproinsäure einnahmen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Valproat sollte eine Reduzierung der Propofol-Dosis in Betracht gezogen werden.

### **Nimodipin**

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Natriumvalproat und Nimodipin behandelt werden, kann die Exposition gegenüber Nimodipin um 50% erhöht sein. Die Nimodipin-Dosis sollte daher im Fall einer Hypotonie verringert werden.

### ***Vitamin-K-abhängige Antikoagulanzen***

Die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin und anderen Cumarin-Antikoagulanzen kann durch Verdrängung von den Plasmaproteinbindungsstellen durch Valproinsäure erhöht werden. Die Prothrombinzeit sollte engmaschig überwacht werden.

### ***Ethosuximid***

Valproat hemmt die Metabolisierung von Ethosuximid, was das Risiko von Nebenwirkungen erhöht. Patienten, die Valproat und Ethosuximid erhalten, sollten auf Veränderungen der Serumkonzentrationen beider Arzneimittel überwacht werden.

### ***Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)***

Risiko der Verringerung der Plasmakonzentrationen und der Wirksamkeit des Antikonvulsivums.

### ***Aztreonam***

Aufgrund der Verringerung der Plasmakonzentration von Valproinsäure besteht ein Risiko für epileptische Anfälle.

Klinische Überwachung, Plasmaspiegelmessung und mögliche Anpassung der Dosis des Antikonvulsivums während der antiinfektiösen Behandlung und nach Absetzen der Behandlung.

### ***Zonisamid***

Erhöhte Hyperammonämie mit erhöhtem Risiko einer Enzephalopathie.  
Regelmäßige klinische und biologische Überwachung.

### ***Wirkung anderer Arzneimittel auf Natriumvalproat Seacross***

Antiepileptika mit enzyminduzierender Wirkung (einschließlich ***Phenytoin***, ***Phenobarbital***, ***Carbamazepin***) verringern die Serumkonzentrationen von Valproinsäure. Bei gleichzeitiger Anwendung sollten die Dosierungen entsprechend des klinischen Ansprechens und der Blutspiegel angepasst werden.

Auf der anderen Seite vermindert die Kombination von ***Felbamat*** und Valproat die Clearance von Valproinsäure um 22% bis 50% und erhöht folglich die Plasmakonzentrationen von Valproinsäure. Die Valproat-Dosierung sollte überwacht werden.

Die Serumspiegel von Valproinsäure können bei gleichzeitiger Anwendung von Phenytoin oder Phenobarbital erhöht sein. Daher sollten Patienten, die mit diesen beiden Arzneimitteln behandelt werden, sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie überwacht werden.

***Mefloquin*** und ***Chloroquin*** erhöhen die Metabolisierung von Valproinsäure und haben eine krampfauslösende Wirkung. Sie können die Krampfschwelle senken; daher können bei kombinierter Therapie epileptische Anfälle auftreten. Die Dosierung von Valproat muss gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Valproat und ***stark proteingebundenen Wirkstoffen (z.B. Acetylsalicylsäure)*** können die freien Serumspiegel von Valproinsäure erhöht sein.

Die Serumspiegel von Valproat können erhöht sein (aufgrund einer reduzierten hepatischen Metabolisierung) bei gleichzeitiger Anwendung von ***Cimetidin***, ***Fluoxetin*** oder ***Erythromycin***.

### ***Carbapeneme***

Ein Absinken der Serumkonzentrationen von Valproinsäure wurde beschrieben, wenn gleichzeitig Carbapeneme angewendet wurden, was zu einer 60-100%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 eine engmaschige Überwachung des Valproat-Blutspiegels erfolgen.

#### ***Colestyramin***

Colestyramin kann bei gleichzeitiger Anwendung zu einer Abnahme des Plasmaspiegels von Valproat führen.

#### ***Rifampicin***

Rifampicin kann den Valproinsäureserumspiegel senken, was zu einer fehlenden therapeutischen Wirkung führt. Daher kann bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin eine Dosisanpassung von Valproinsäure notwendig sein.

#### ***Protease-Inhibitoren***

Protease-Inhibitoren wie Lopinavir und Ritonavir verringern bei gleichzeitiger Anwendung die Valproat-Plasmaspiegel.

#### ***Metamizol***

Metamizol kann bei gleichzeitiger Anwendung die Valproatserumspiegel erniedrigen, was möglicherweise zu einer verminderten klinischen Wirksamkeit von Valproat führen kann. Der verordnende Arzt sollte das klinische Ansprechen (Anfallskontrolle oder Kontrolle der Stimmungslage) überwachen und gegebenenfalls eine Überwachung der Valproatserumspiegel in Betracht ziehen.

#### ***Methotrexat***

Einige Fallberichte beschreiben eine signifikante Abnahme der Valproatserumspiegel nach Methotrexat-Gabe mit Auftreten von Krampfanfällen. Verordnende Ärzte sollten das klinische Ansprechen überwachen (Krampfanfallkontrolle oder Stimmungskontrolle) und gegebenenfalls die Überwachung der Valproatserumspiegel in Betracht ziehen.

### **Sonstige Wechselwirkungen**

#### ***Risiko für Leberschädigungen***

Die gleichzeitige Anwendung von Salicylaten sollte bei Kindern unter 3 Jahren wegen des Risikos einer Lebertoxizität vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Anwendung von Valproat und mehreren Antikonvulsiva erhöht das Risiko von Leberschädigungen, insbesondere bei Kleinkindern (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Einnahme von **Cannabidiol** erhöht die Inzidenz eines Transaminasenanstiegs. In klinischen Studien bei Patienten aller Altersgruppen, die gleichzeitig Cannabidiol in einer Dosierung von 10 bis 25 mg/kg und Valproat erhielten, wurde bei 19 % der Patienten ein ALT-Anstieg um mehr als das Dreifache der oberen Grenze des Normalwerts festgestellt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Valproat mit anderen Antikonvulsiva mit potenzieller Hepatotoxizität, einschließlich Cannabidiol, sollte eine angemessene Überwachung der Leberfunktion erfolgen, und bei Auftreten signifikanter Anomalien in den Leberparametern sollte eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Valproat in Kombination mit neueren Antiepileptika, deren Pharmakodynamik möglicherweise nicht gut erwiesen ist.

Die gleichzeitige Anwendung von Valproat und **Topiramat** oder **Acetazolamid** wurde mit Enzephalopathie und/oder Hyperammonämie in Verbindung gebracht. Patienten, die mit diesen beiden Arzneimitteln behandelt werden, sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Enzephalopathie mit erhöhtem Ammoniakspiegel überwacht werden.

### ***Quetiapin (CYP2C9-Substrat)***

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

In einer In-vivo-Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen wurde keine signifikante pharmakokinetische Wechselwirkung zwischen Quetiapin und Valproat beobachtet.

### ***Östrogenhaltige Arzneimittel, einschließlich östrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva***

Östrogene sind Induktoren von UDP-Glukuronosyltransferase-(UGT-)Isoenzymen, die an der Glukuronidierung 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 keine enzyminduzierende Wirkung; demzufolge vermindert Valproat nicht die Wirksamkeit von Östrogenen bzw. Gestagenen bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva erhalten.

### ***Pivalat-konjugierte Arzneimittel***

Die gleichzeitige Anwendung von Valproat und Pivalat-konjugierten Arzneimitteln (wie Cefditoren pivoxil, Adefovirdipivoxil, Pivmecillinam und Pivampicillin) sollte aufgrund eines erhöhten Risikos für eine Carnitindepletion vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 „Patienten mit Risiko für eine Hypocarnitinämie“). Patienten, bei denen eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Hypocarnitinämie überwacht werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Schwangerschaft und Frauen im gebärfähigen Alter**

- Valproat ist zur Behandlung von Epilepsie während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten Alternativen zur Behandlung der Epilepsie zur Verfügung.
- Die Anwendung von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter ist 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 Antiepileptika häufig mit Anomalien des Neugeborenen assoziiert.

Die verfügbaren Daten zeigen ein erhöhtes Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen sowohl im Rahmen einer Valproat-Monotherapie als auch in einer Kombinationstherapie, verglichen mit der nicht exponierten Bevölkerung.

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

Teratogene Effekte wurden bei Mäusen, Ratten und Kaninchen nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

#### ***Angeborene Fehlbildungen durch eine Exposition im Mutterleib***

Eine Metaanalyse (einschließlich Registern und Kohortenstudien) zeigte, dass es bei ca. 11 % der Kinder von Frauen, die an Epilepsie leiden und während der Schwangerschaft eine Monotherapie

mit Valproat erhalten haben, zu angeborenen Fehlbildungen gekommen ist. Dieser Wert ist höher als das Risiko für schwerwiegende Fehlbildungen in der Allgemeinbevölkerung (ca. 2-3 %).

Das Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen bei Kindern nach Exposition im Mutterleib im Rahmen einer Antiepileptika-Kombinationstherapie mit Valproat ist höher als im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Antiepileptika ohne Valproat.

Dieses Risiko ist in der Valproat-Monotherapie dosisabhängig und verfügbare Daten legen eine Dosisabhängigkeit in der Kombinationstherapie nahe. Jedoch lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen.

Die verfügbaren Daten zeigen eine erhöhte Inzidenz von leichteren und schwerwiegenderen Fehlbildungen. Zu den häufigsten Arten von Fehlbildungen 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.

#### *Neurologische 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 für neurologische Entwicklungsstörungen (einschließlich Autismus) scheint dosisabhängig zu sein, wenn Valproat als Monotherapie angewendet wird, doch anhand der verfügbaren Daten lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen.

Bei Anwendung von Valproat in einer Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika während der Schwangerschaft war das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei den Nachkommen im Vergleich zu Kindern aus der Allgemeinbevölkerung oder von unbehandelten Müttern mit Epilepsie ebenfalls signifikant erhöht.

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.

Bei Anwendung von Valproat als Monotherapie zeigen Studien mit Vorschulkindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, 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 aus einer populationsbasierten Studie 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.

Verfügbare Daten aus einer anderen populationsbasierten Studie zeigen, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zur nicht exponierten Studienpopulation ein erhöhtes Risiko haben, eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zu entwickeln (ca. 1,5-fach erhöht).

Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter (siehe oben und Abschnitt 4.4).

#### *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 daran gesetzt 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 Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären kann. Eine spezielle pränatale Überwachung ist einzuleiten, um möglicherweise auftretende Neuralrohrdefekte oder andere Fehlbildungen 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 Fehlbildungen, die durch eine Exposition gegenüber Valproat bedingt sind, verhindert.

#### Frauen im gebärfähigen Alter

##### Östrogenhaltige Mittel

Östrogenhaltige Mittel, 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 hervorgerufene 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 Entzugserscheinungen (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 Valproatmonotherapie-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 Valproatgruppe 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 Valproatexposition ermöglicht).

Als Vorsichtsmaßnahme sollten verordnende 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 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 beabsichtigen 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.

#### Stillzeit

Valproat tritt in die Muttermilch in einer Konzentration zwischen 1 % und 10 % des mütterlichen Serumspiegels 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 Natriumvalproat Seacross verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Natriumvalproat Seacross 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 Valproinsäure/Valproat anwenden, wurde über Amenorrhoe, polyzystische Ovarien und erhöhte Testosteronspiegel berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Anwendung von Valproinsäure/Valproat kann auch die Fertilität bei Männern beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8). Fertilitätsstörungen sind in einigen Fällen und frühestens 3 Monate nach dem Absetzen der Behandlung reversibel. Eine begrenzte Anzahl von Fallberichten deutet darauf hin, dass eine starke Dosisreduktion die Fertilität verbessern kann. In einigen anderen Fällen ist jedoch nicht bekannt, ob die männliche Unfruchtbarkeit reversibel war.

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

Die Patienten sollten auf das Risiko vorübergehender Schläfrigkeit hingewiesen werden, insbesondere bei Polytherapie mit Antikonvulsiva oder in Verbindung mit Benzodiazepinen (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.8 Nebenwirkungen**

#### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Gastrointestinale Störungen sind unerwünschte Ereignisse, die häufig zu Beginn der Behandlung auftreten, aber normalerweise nach wenigen Tagen ohne Absetzen der Behandlung abklingen. Diese Probleme können in der Regel durch die Einnahme von Valproat mit oder nach einer Mahlzeit oder durch die Anwendung von magensaftresistenten Darreichungsformen überwunden werden.

#### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

Die folgende CIOMS-Häufigkeitsbewertung wird verwendet, wenn zutreffend:

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).

| Systemorganklasse                                                                       | Häufigkeit | Nebenwirkungen              |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------|
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | Selten:    | Myelodysplastisches Syndrom |

| <b>Systemorganklasse</b>                                   | <b>Häufigkeit</b> | <b>Nebenwirkungen</b>                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems               | Häufig:           | Anämie, Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4)                                                                                                                                               |
|                                                            | Gelegentlich:     | Panzytopenie, Leukopenie                                                                                                                                                                     |
|                                                            | Selten:           | Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion, einschließlich Aplasie der roten Blutkörperchen, Agranulozytose, makrozytäre Anämie, Makrozytose                                                   |
| Endokrine Erkrankungen                                     | Gelegentlich:     | Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), Hyperandrogenismus (Hirsutismus, Virilismus, Akne, Alopezie mit dem bei Männern typischen Erscheinungsbild und/oder erhöhte Androgenspiegel)) |
|                                                            | Selten:           | Hypothyreose (siehe Abschnitt 4.6)                                                                                                                                                           |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                      | Häufig:           | Hyponatriämie, Gewichtszunahme                                                                                                                                                               |
|                                                            | Selten:           | Hyperammonämie (siehe Abschnitt 4.4), Adipositas.                                                                                                                                            |
|                                                            | Nicht bekannt:    | Hypokarnitinämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).                                                                                                                                             |
| Psychiatrische Erkrankungen                                | Häufig:           | Verwirrtheit, Halluzinationen, Aggressivität, Agitiertheit, Aufmerksamkeitsstörungen                                                                                                         |
|                                                            | Selten:           | Anormales Verhalten, psychomotorische Hyperaktivität, Lernstörungen                                                                                                                          |
| Erkrankungen des Nervensystems                             | Sehr häufig:      | Zittern                                                                                                                                                                                      |
|                                                            | Häufig:           | Extrapyramidale Störungen, Stupor, Somnolenz, Krampfanfall, Gedächtnisstörung, Kopfschmerzen, Nystagmus, Übelkeit oder Schwindelgefühle                                                      |
|                                                            | Gelegentlich:     | Koma, Enzephalopathie, Lethargie, reversibler Parkinsonismus, Ataxie, Parästhesie                                                                                                            |
|                                                            | Selten:           | Reversible Demenz in Verbindung mit reversibler Hirnatrophie, kognitive Störungen, Doppeltsehen, Sedierung                                                                                   |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                   | Häufig:           | Taubheit                                                                                                                                                                                     |
| Gefäßerkrankungen                                          | Häufig:           | Hämorrhagie (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).                                                                                                                                                  |
|                                                            | Gelegentlich:     | Vaskulitis, hauptsächlich leukozytoklastische Vaskulitis                                                                                                                                     |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Gelegentlich:     | Pleuraerguss                                                                                                                                                                                 |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                    | Sehr häufig:      | Übelkeit                                                                                                                                                                                     |
|                                                            | Häufig:           | Erbrechen, Zahnfleischerkrankungen (hauptsächlich Gingivahyperplasie), Stomatitis, Oberbauchschmerzen, Diarrhoe                                                                              |
|                                                            | Gelegentlich:     | Pankreatitis (manchmal mit tödlichem Verlauf), die ein frühzeitiges Absetzen der Behandlung erfordert (siehe Abschnitt 4.4)                                                                  |

| <b>Systemorganklasse</b>                                     | <b>Häufigkeit</b> | <b>Nebenwirkungen</b>                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Leber- und Gallenerkrankungen                                | Häufig:           | Leberschädigung (siehe Abschnitt 4.4)                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes               | Häufig:           | Überempfindlichkeit, vorübergehende und/oder dosisabhängiger Haarausfall, Nagel- und Nagelbettterkrankungen                                                                                                                                                                                 |
|                                                              | Gelegentlich:     | Angioödem, Hautausschlag, Veränderungen der Haare (wie veränderte Haarstruktur, Veränderungen der Haarfarbe, anormales Haarwachstum).                                                                                                                                                       |
|                                                              | Selten:           | Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom)                                                                                                                               |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen       | Gelegentlich:     | Abnahme der Knochendichte, Osteopenie, Osteoporose und Frakturen bei Patienten unter Langzeittherapie mit Valproat                                                                                                                                                                          |
|                                                              | Selten:           | Systemischer Lupus erythematodes (siehe Abschnitt 4.4), Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.4.)                                                                                                                                                                                                |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege                         | Häufig:           | Harninkontinenz                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                              | Gelegentlich:     | Nierenversagen                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|                                                              | Selten:           | Enuresis, tubulointerstitielle Nephritis, reversibles Fanconi-Syndrom (eine Störung der Funktion der proximalen Nierentubuli, die zu Glukosurie, Aminosäurenurie, Phosphaturie und Urikosurie führt), das mit der Valproattherapie assoziiert ist, aber der Wirkmechanismus ist noch unklar |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse        | Häufig:           | Dysmenorrhoe                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|                                                              | Gelegentlich:     | Amenorrhoe                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                              | Selten:           | Unfruchtbarkeit bei Männern (siehe Abschnitt 4.6), polyzystische Ovarien                                                                                                                                                                                                                    |
|                                                              | Sehr selten       | Gynäkomastie                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Gelegentlich:     | Hypothermie, periphere Ödeme (nicht schwerwiegend)                                                                                                                                                                                                                                          |
| Untersuchungen                                               | Häufig:           | Gewichtszunahme                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|                                                              | Selten:           | erniedrigten Konzentration von mindestens einem Gerinnungsfaktor, abnorme Gerinnungstests (wie verlängerte Prothrombinzeit, verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, verlängerte Thrombinzeit, verlängertes INR), Biotinmangel/Biotinidase-Mangel                               |

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

*Angeborene Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.6).*

*Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems*

Panzytopenie, Leukopenie: Das Blutbild normalisierte sich, als das Arzneimittel abgesetzt wurde.

Isolierte Befunde einer Reduktion des Blutfibrinogens und/oder einer Verlängerung der Prothrombinzeit wurden berichtet, normalerweise ohne begleitende klinische Symptome und insbesondere bei hohen Dosen (Valproat hat eine hemmende Wirkung auf die zweite Phase der Thrombozytenaggregation). Spontane Blutergüsse oder Blutungen sind eine Indikation für das Absetzen des Arzneimittels bis zur Klärung (siehe auch Abschnitt 4.6).

Mangel an Faktor VIII / Von-Willebrand-Faktor.

#### *Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen*

Eine Gewichtszunahme sollte engmaschig überwacht werden, da sie ein Risikofaktor für ein polyzystisch-ovarielles Syndrom ist (siehe Abschnitt 4.4).

Hyperammonämie: Es kann eine isolierte und mäßig ausgeprägte Hyperammonämie ohne Veränderung der Leberfunktionsparameter auftreten, die keinen Therapieabbruch erfordert.

Es können jedoch auch Fälle mit Erbrechen, Ataxie und zunehmende Bewusstseinstörung auftreten. Wenn diese Symptome auftreten, sollte Valproat abgesetzt werden.

Mit neurologischen Symptomen assoziierte Hyperammonämie wurde ebenfalls berichtet (siehe Abschnitt 4.4). In solchen Fällen sollten weitere Untersuchungen in Betracht gezogen werden.

#### *Psychiatrische Erkrankungen*

Aggressivität, Agitiertheit, Aufmerksamkeitsstörungen, anormales Verhalten, psychomotorische Hyperaktivität, Lernstörungen: Diese ADRs werden hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen beobachtet.

Es kann zu einer Zunahme der Wachsamkeit kommen; dies ist im Allgemeinen vorteilhaft, aber gelegentlich wurden Aggressivität, Hyperaktivität und Verhaltensstörungen berichtet.

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Gelegentlich wurde Sedierung berichtet, normalerweise in Kombination mit anderen Antikonvulsiva. Bei der Monotherapie trat sie gelegentlich frühzeitig in der Behandlung auf und ist normalerweise vorübergehend.

Stupor, Krampfanfall, Koma, Lethargie: Selten wurden Fälle von Lethargie und Verwirrtheit, gelegentlich fortschreitend zu Stupor, manchmal mit begleitenden Halluzinationen oder Krampfanfällen, berichtet. Enzephalopathie und Koma wurden sehr selten beobachtet. Diese Fälle waren oft mit einer zu hohen Anfangsdosis oder zu schnellen Dosissteigerung oder gleichzeitiger Anwendung anderer Antikonvulsiva, insbesondere Phenobarbital oder Topiramat, verbunden. Sie waren in der Regel bei Absetzen der Behandlung oder Reduktion der Dosierung reversibel.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes:*

Hypersensitivität, vorübergehender und/oder dosisabhängiger Haarausfall: Das Nachwachsen beginnt normalerweise innerhalb von sechs Monaten, obwohl das Haar möglicherweise krauser wird als zuvor.

#### *Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen*

Verminderung der Knochendichte, Osteopenie, Osteoporose und Frakturen bei Patienten unter Langzeittherapie mit Valproat. Der Mechanismus, durch den Valproat den Knochenstoffwechsel beeinflusst, ist nicht bekannt.

#### Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Valproat bei Kindern und Jugendlichen ist mit dem von Erwachsenen vergleichbar, aber einige unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind bei Kindern schwerwiegender oder werden hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen beobachtet. Bei Säuglingen und Kleinkindern, insbesondere im Alter unter 3 Jahren, besteht ein besonderes Risiko für schwere Leberschäden. Auch das Risiko für Pankreatitis ist bei Kleinkindern besonders hoch. Diese Risiken nehmen mit zunehmendem Alter ab (siehe Abschnitt 4.4).

Psychiatrische Störungen wie Aggressivität, Agitiertheit, Aufmerksamkeitsstörungen, anormales Verhalten, psychomotorische Hyperaktivität und Lernstörungen werden hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen beobachtet.

### **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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Fälle von versehentlicher und absichtlicher Valproat-Überdosierung wurden berichtet. Bei Plasmakonzentrationen von bis zu 5- bis 6-fach über den maximalen therapeutischen Werten sind wahrscheinlich keine anderen Symptome als Übelkeit, Erbrechen und Schwindel zu erwarten.

Anzeichen einer massiven Überdosierung, d.h. einer Plasmakonzentration von 10- bis 20-fach über den maximalen therapeutischen Werten, umfassen in der Regel Depression des zentralen Nervensystems oder Koma mit muskulärer Hypotonie, Hyporeflexie, Miosis, beeinträchtigter Atemfunktion, metabolischer Azidose, Hypotonie und Kreislaufkollaps/Schock.

Todesfälle nach massiver Überdosierung wurden berichtet; dennoch ist in der Regel ein günstiger Ausgang zu erwarten.

Die Symptome können jedoch variabel sein, und bei sehr hohen Plasmaspiegeln wurden Anfälle berichtet (siehe auch Abschnitt 5.2). Fälle von intrakranieller Drucksteigerung, verbunden mit zerebralem Ödem, wurden berichtet.

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

### Behandlung:

Im Falle einer Valproat-Überdosierung, die zu einer Hyperammonämie führt, kann Carnitin intravenös verabreicht werden, um zu versuchen, den Ammoniakspiegel zu normalisieren.

Die Krankenhausbehandlung einer Überdosierung sollte symptomatisch erfolgen: Magenspülung und kardiopulmonale Überwachung.

Hämodialyse und Hämo-perfusion wurden erfolgreich eingesetzt.

Auch Naloxon wurde in einigen Einzelfällen angewendet.

In Fällen von massiver Überdosierung wurden Hämodialyse und Hämo-perfusion erfolgreich eingesetzt.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Natriumvalproat ist ein Antikonvulsivum.

Der wahrscheinlichste Wirkmechanismus von Valproat ist die Verstärkung der hemmenden Wirkung von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) durch eine Wirkung auf die weitere Synthese oder die weitere Verstoffwechselung von GABA.

In bestimmten *in vitro* Studien wurde berichtet, dass Valproat HIV stimulieren kann. Diese Wirkung ist jedoch gering, variabel, dosisunabhängig und beim Menschen nicht dokumentiert.

Obwohl keine randomisierte, doppelblinde klinische Studie durchgeführt wurde, wurde in veröffentlichten offenen prospektiven und retrospektiven Studien gezeigt, dass intravenös angewendetes Valproat wirksam ist zur Behebung des Status epilepticus bei Patienten, die zuvor auf herkömmliche Erstlinientherapien wie Benzodiazepine und Phenytoin nicht angesprochen haben.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Plazentagängigkeit (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.

Die Halbwertszeit von Valproat wird üblicherweise im Bereich von 8-20 Stunden angegeben. Sie ist normalerweise bei Kindern kürzer.

Der wirksame therapeutische Bereich der Valproinsäure-Plasmaspiegel wird mit 40-100 mg/l (278-694 Mikromol/l) angegeben. Dieser angegebene Bereich kann je nach Zeitpunkt der Probenentnahme und Vorhandensein von Begleitmedikation variieren. Der Prozentsatz des freien (ungebundenen) Wirkstoffs liegt normalerweise zwischen 6% und 15% der gesamten Plasmaspiegel. Bei Plasmaspiegeln oberhalb des therapeutischen Bereichs können vermehrt Nebenwirkungen auftreten.

Die pharmakologischen (oder therapeutischen) Wirkungen von Valproat können nicht eindeutig mit den gesamten oder freien (ungebundenen) Valproinsäure-Plasmaspiegeln korreliert werden.

### Biotransformation

Der Hauptstoffwechselweg der Valproat-Biotransformation ist die Glukuronidierung (~40%), hauptsächlich über UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7.

### Kinder und Jugendliche

Ab einem Alter von 10 Jahren haben Kinder und Jugendliche eine Valproat-Clearance, die derjenigen von Erwachsenen ähnlich ist. Bei Kindern und Jugendlichen unter 10 Jahren variiert die systemische Clearance von Valproat mit dem Alter. Bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu einem Alter von 2 Monaten ist die Valproat- Clearance im Vergleich zu Erwachsenen verringert und direkt nach der Geburt am niedrigsten. Nach Auswertung der wissenschaftlichen Literatur zeigte die Valproat- Halbwertszeit bei Säuglingen unter 2 Monaten eine beträchtliche Variabilität, die von 1 bis 67 Stunden reichte. Bei Kindern im Alter von 2 bis zu 10 Jahren ist die Valproat-Clearance um 50 % höher als bei Erwachsenen.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen zeigte eine *in utero* Valproatexposition morphologische und funktionelle Veränderungen des auditorischen Systems in Ratten und Mäusen.

Valproat war *in vitro* weder in Bakterien noch im Mouse-Lymphoma-Assay mutagen und induzierte keine DNA-Reparatur in Kulturen primärer Hepatozyten der Ratte.

*In vivo* wurden jedoch bei teratogenen Dosen je nach Art der Anwendung widersprüchliche Ergebnisse erzielt. Nach oraler Anwendung, der häufigsten Art der Anwendung beim Menschen, induzierte Valproat keine Chromosomenaberrationen im Knochenmark von Ratten oder dominante letale Wirkungen bei Mäusen.

Intraperitoneale Injektion von Valproat erhöhte DNA-Strangbrüche und chromosomale Schäden bei Nagetieren. Darüber hinaus wurde in veröffentlichten Studien über einen erhöhten Schwesterchromatidaustausch bei Epileptikern, die Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zu unbehandelten Gesunden berichtet. Beim Vergleich der Daten von mit Valproat behandelten Epileptikern mit denen von unbehandelten Epileptikern wurden jedoch widersprüchliche Ergebnisse erzielt. Die klinische Relevanz dieser DNA-/Chromosomenbefunde ist nicht bekannt.

Basierend auf den konventionellen Studien zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

#### Reproduktionstoxizität

Valproat induzierte teratogene Effekte (Fehlbildungen multipler Organsysteme) bei Mäusen, Ratten und Kaninchen.

Es wurde über Verhaltensanomalien bei den Nachkommen der ersten Generation von Mäusen und Ratten nach *in utero*-Exposition berichtet. Einige Verhaltensänderungen wurden auch in der 2. Generation beobachtet und diese waren in der 3. Generation von Mäusen nach akuter *in utero*-Exposition der ersten Generation mit teratogenen Valproat-Dosen weniger ausgeprägt. Die zugrundeliegenden Mechanismen und die klinische Relevanz dieser Befunde sind nicht bekannt.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe wurden bei erwachsenen Ratten und Hunden nach oraler Anwendung einer Dosis von 1250 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 Anwendung), ohne dass damit histopathologische Veränderungen 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).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumedetat (Ph.Eur.)

Salzsäure 36% (zur Einstellung des pH-Werts)

Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)

Wasser für Injektionszwecke



## **6.2 Inkompatibilitäten**

Natriumvalproat Seacross sollte nicht über denselben intravenösen Zugang wie andere intravenös angewendete Arzneimittel verabreicht werden.

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnet: 3 Jahre.

### Nach Verdünnung:

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 96 Stunden bei 2°C bis 8°C und bei 25°C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort eingesetzt wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Sofern die Herstellung der gebrauchsfertigen Zubereitung nicht unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt, ist diese nicht länger als 24 Stunden bei 2°C bis 8°C aufzubewahren.

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

10 ml Durchstechflaschen aus Glas Typ I, mit Brombutylgummi-Stopfen mit Aluminiumversiegelung und Flip-Off-Kappe aus Kunststoff.

Packungsgrößen:

5 Durchstechflaschen mit 3 ml Injektions-/Infusionslösung

5 Durchstechflaschen mit 4 ml Injektions-/Infusionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Zur Infusion kann das Arzneimittel mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) oder Glucose 50 mg/ml (5 %) Infusionslösung verdünnt werden.

Vor der Anwendung muss die Injektions-/Infusionslösung, ebenso wie die verdünnte Lösung einer Sichtprüfung unterzogen werden. Nur klare Lösungen ohne Partikel dürfen verwendet werden.

Der Inhalt einer Durchstechflasche ist nur zur Einmalanwendung bestimmt.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Seacross Pharma (Europe) Limited  
POD 13, The Old Station House  
15A Main Street  
A94 T8P8 BLACKROCK, DUBLIN  
Irland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

7011761.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 13.07.2024

**10. STAND DER INFORMATION**

13.07.2024

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig