

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 DER ARZNEIMITTEL

Valproat - 1 A Pharma 300 mg Retardtabletten
Valproat - 1 A Pharma 500 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Valproat - 1 A Pharma 300 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 200 mg Natriumvalproat und 87 mg Valproinsäure entsprechend insgesamt 300 mg Natriumvalproat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 1,29 mmol (29,7 mg) Natrium.

Valproat - 1 A Pharma 500 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 333 mg Natriumvalproat und 145 mg Valproinsäure entsprechend insgesamt 500 mg Natriumvalproat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält 2,14 mmol (49,2 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß, bohnenförmige Retardtablette mit beidseitiger Bruchrille.

Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Primär-generalisierte Epilepsie

- typische und atypische Anfälle (Petit mal)
- myoklonische Anfälle
- tonisch-klonische Anfälle (Grand mal)
- gemischte Formen von tonisch-klonischen Anfällen und Anfällen.

Kann auch bei Manifestation einer Epilepsie angewendet werden, welche auf andere Antiepileptika nicht ausreichend anspricht, z. B.:

fokale Epilepsie

- mit einfachen (fokalen) sowie komplexen (psychomotorischen) Erscheinungsformen
- sekundär-generalisierte Epilepsie, insbesondere akinetische und atonische Anfälle.

Bei primär-generalisierter Epilepsie ist oft eine Monotherapie möglich. Bei der fokalen Epilepsie ist häufiger eine Kombinationsbehandlung einzuleiten, ebenso bei sekundär-generalisierter Epilepsie und bei gemischten Formen von primär-generalisierter und fokaler Epilepsie.

Behandlung von manischen Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Die weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die auf Valproat bei der Behandlung der akuten Manie angesprochen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Epilepsie

Obwohl eine gute Korrelation zwischen Tagesdosis, Plasmaspiegel und therapeutischer Wirkung nicht nachgewiesen wurde, wird im Allgemeinen ein Plasmaspiegel zwischen 60 und 100 Mikrogramm pro ml angestrebt. Trotzdem können auch mit einer niedrigeren oder höheren Konzentration günstige Ergebnisse erzielt werden, insbesondere bei Kindern.

Bei Dosierungen von 35 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht pro Tag und mehr ist eine Überwachung der Plasmaspiegel empfehlenswert.

Grundsätzlich können folgende Dosierungsschemen angewendet werden:

Initialdosis

Erwachsene und Kinder

Initial werden 10-20 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht pro Tag in zwei Dosen während der Mahlzeiten eingenommen; wöchentliche Dosiserhöhung in Schritten von 5-10 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht pro Tag bis die gewünschte therapeutische Wirkung erreicht ist.

Erhaltungsdosis

Im Durchschnitt werden 20-30 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht pro Tag eingenommen bei einem Dosierungsbereich von:

Erwachsene: 9-35 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht pro Tag

Kinder: 15-60 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht pro Tag.

Eine genaue Berechnung der Dosierung in mg/kg Körpergewicht ist nicht unbedingt erforderlich. Bei einigen Patienten unter niedrigerer Dosierung kann die Tagesdosis auch als Einzelgabe verabreicht werden, vorausgesetzt, dies wird gut vertragen.

Valproat - 1 A Pharma Retardtabletten können Kindern gegeben werden, vorausgesetzt, dass sie die Retardtabletten schlucken können. Valproat - 1 A Pharma Retardtabletten sind teilbar, wodurch eine genaue Dosiseinstellung erreicht werden kann.

Manische Episoden bei bipolaren Störungen

Erwachsene

Die tägliche Dosis sollte individuell vom behandelnden Arzt festgelegt und kontrolliert werden. Die initial empfohlene tägliche Dosis beträgt 750 mg pro Tag. Zudem zeigte in klinischen Studien eine Anfangsdosis von 20 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht ebenfalls ein akzeptables Sicherheitsprofil. Die Retardzubereitungen können 1- oder 2-mal täglich gegeben werden. Die Dosis sollte so schnell wie möglich gesteigert werden, um die niedrigste therapeutische Dosis zu erreichen, die den gewünschten klinischen Effekt erzielt. Die tägliche Dosis sollte an das klinische Ansprechen angepasst werden, um die niedrigste wirksame Dosis für den Patienten individuell zu ermitteln. Die durchschnittliche tägliche Dosis beträgt üblicherweise zwischen 1.000 und 2.000 mg Natriumvalproat. Patienten, die tägliche Dosierungen über 45 mg/kg Körpergewicht/Tag erhalten, sollten sorgfältig überwacht werden. Die weiterführende Behandlung einer manischen Episode bei einer bipolaren Störung sollte unter Verwendung der niedrigsten effektiven Dosis individuell angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Valproat – 1 A Pharma bei der Behandlung einer manischen Episode bei einer bipolaren Störung wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht. Bezüglich Informationen zum Sicherheitsprofil bei Kindern siehe Abschnitt 4.8.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann die Pharmakokinetik von Natriumvalproat verändert sein. Die Dosierung sollte anhand der Kontrolle der Anfälle bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion

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 beeinträchtigter Leberfunktion

Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Mädchen, weibliche Jugendliche und Frauen im gebärfähigen Alter

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

Valproat wird entsprechend dem Valproat Schwangerschaftsverhütungsprogramm verschrieben und abgegeben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

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 - 1 A Pharma Retardtabletten von einem in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen erfahrenen Spezialisten eingeleitet und überwacht wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Art der Anwendung

Die Retardtabletten - oder bei Bedarf halben Retardtabletten - sollten mit einem Glas Wasser (kohlensäurehaltige Getränke sollten nicht verwendet werden) eingenommen und unzerkaut geschluckt werden. Wenn zu Beginn oder im Laufe der Behandlung gastrointestinale Irritationen auftreten sollten, so sind die Retardtabletten während oder nach einer Mahlzeit einzunehmen.

Hinweis:

Das Tablettengerüst von Valproat - 1 A Pharma Retardtabletten kann in den Faeces wiedergefunden werden. Aufgrund des verlängerten Freisetzungsprozesses und der Beschaffenheit der Hilfsstoffe wird die inerte Matrix nicht im Magen-Darm-Trakt resorbiert, sondern nach Freisetzung der Wirkstoffe mit den Faeces ausgeschieden.

4.3 Gegenanzeigen

Valproat - 1 A Pharma Retardtabletten ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

- Behandlung von Epilepsie
 - während der Schwangerschaft, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
 - bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Behandlung von bipolaren Störungen
 - während der Schwangerschaft (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 die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Leber- und/oder Pankreasfunktionsstörungen.
- schwere Leberfunktionsstörung in der eigenen oder Familienanamnese, insbesondere, wenn sie auf eine Anwendung eines Arzneimittels zurückzuführen ist.
- hepatische Porphyrie.
- hämorrhagische Diathese.
- bei 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, sowie bei Kindern im Alter unter zwei Jahren, bei denen der Verdacht auf eine POLG-verwandte Erkrankung besteht (siehe Abschnitt 4.4).

- Patienten mit bekannter Störung des Harnstoffzyklus (siehe Abschnitt 4.4).
- bei einem unbehandelten systemischen primären Carnitinmangel (siehe Abschnitt 4.4 „Patienten mit Risiko für eine Hypocarnitinämie“).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Mädchen, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangere Frauen

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).

Valproat - 1 A Pharma ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

Behandlung von Epilepsie

- während der Schwangerschaft, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Behandlung von bipolaren Störungen

- während der Schwangerschaft (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).

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 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 verschrieben 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 Intrauterinpeessar 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.

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 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.

Für die Indikation bipolare Störung muss für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, ein in der Behandlung von bipolaren Störungen erfahrener Spezialist hinzugezogen und die Behandlung mit Valproat beendet werden sowie bei Bedarf vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisverhütung beendet wird auf eine alternative Behandlung umgestellt werden.

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 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 oder bipolarer Störung 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.

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 Mitteln das klinische Ansprechen (Anfallskontrolle oder Kontrolle der Stimmungslage) überwachen. Auf der anderen Seite kommt es durch Valproat nicht zu einer verminderten Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva.

Blutbild

Das Auftreten von Thrombozytopenie, aplastischer Anämie, Agranulozytose und Panzytopenie wurde mit der Einnahme von Valproat in Verbindung gebracht und kann schwerwiegend sein (siehe Abschnitt 4.8). Eine Überwachung des Blutbildes, einschließlich Thrombozytenzahl, Blutungszeit und Gerinnungstests, wird vor Behandlungsbeginn und vor einem chirurgischen Eingriff oder einer Zahnoperation sowie bei spontanen Hämatomen oder Blutungen empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung von Valproat und Quetiapin kann das Risiko für eine Leukopenie erhöhen.

Leberfunktionsstörungen

Schwere Leberschädigungen nach Einnahme von Natriumvalproat, manchmal mit tödlichem Ausgang, wurden in seltenen Fällen berichtet. 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).

Anwendung bei Kindern

Für Säuglinge und Kinder unter 3 Jahren mit schwerer Epilepsie und insbesondere Epilepsie in Kombination mit Hirnanomalien, mentaler Retardierung, genetischen degenerativen Erkrankungen und/oder bekannten Stoffwechselstörungen, einschließlich mitochondrialer Erkrankungen wie z. B. Carnitinmangel, enzymatische Störung und Störung des Harnstoffzyklus, POLG-Mutationen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) und/oder Leberfunktionsstörung in der Anamnese, besteht das höchste Risiko einer Hepatotoxizität, insbesondere in den ersten 6 Monaten der Behandlung. Oberhalb dieser Altersgruppe nimmt das Risiko mit zunehmendem Alter ab. Bei einer Kombinationsbehandlung mit anderen Antiepileptika ist das Risiko einer Hepatotoxizität größer, insbesondere bei sehr kleinen Kindern. Aufgrund einer möglichen Hepatotoxizität wird bei Kindern unter 3 Jahren die gleichzeitige Anwendung von Salicylaten nicht empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Wenn für Kinder unter 3 Jahren die Verschreibung von Valproat in Erwägung gezogen wird, so wird eine Monotherapie empfohlen. Bei solchen Patienten muss jedoch vor Behandlungsbeginn der mögliche Nutzen gegen die Risiken einer Leberschädigung und Pankreatitis abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4. Leberfunktionsstörung und Abschnitt 4.5).

Klinische Symptome

Klinische Symptome sind für eine Frühdiagnose von entscheidender Bedeutung. Auf folgende Erkrankungen, die einer Gelbsucht vorangehen können, muss besonders geachtet werden:

- unspezifische Symptome wie z. B. Asthenie, Anorexie, Apathie, Somnolenz, manchmal begleitet von wiederholtem Erbrechen und Bauchschmerzen
- Wiederauftreten oder Verschlechterung von Krämpfen
- Verlängerung der Blutungszeit.

Es ist auch ratsam, den Patienten oder die Eltern bezüglich dieser Symptome zu warnen und sie dazu anzuhalten, sofort den behandelnden Arzt zu informieren, falls diese Symptome auftreten.

Überwachung von Leberfunktion und Blutbild auf eine Hepatotoxizität

Die Leberfunktion sollte vor Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen während der ersten 6 Monate überwacht werden. Von besonderer Bedeutung ist eine ungewöhnlich hohe Thromboplastinzeit, die typisch ist für eine gestörte Proteinsynthese. Bei stark gestörten Leberfunktionstests (Transaminasen und/oder Bilirubin und/oder Fibrinogen-Gerinnungsfaktoren) sollte die Behandlung abgebrochen werden. Als Vorsichtsmaßnahme sollte auch die gleichzeitige Anwendung von Salicylaten gestoppt werden (falls sie angewendet werden), da eine durch Valproinsäure verursachte Hepatotoxizität sehr stark dem Reye-Syndrom ähneln kann.

Wie bei den meisten Antiepileptika kann zu Behandlungsbeginn ein vereinzelter vorübergehender Transaminasenanstieg ohne klinische Symptome auftreten.

In diesem Fall werden weitergehende Untersuchungen (einschließlich Bestimmung der PTT) empfohlen; eine Dosisanpassung kann erwogen und, falls erforderlich, sollten die Untersuchungen wiederholt werden.

Pankreatitis

Über schwere Pankreatitis, die tödlich verlaufen kann, wurde in sehr seltenen Fällen berichtet. Gefährdet sind insbesondere Kleinkinder, wobei sich das Risiko mit zunehmendem Alter verringert. Schwere Krampfanfälle und neurologische Störungen in Kombination mit anderen Antiepileptika können Risikofaktoren sein. Leberversagen zusammen mit Pankreatitis erhöht das Risiko eines tödlichen Ausgangs.

Patienten mit akuten Bauchschmerzen während der Behandlung mit Valproinsäure sollten daher unverzüglich untersucht werden und, falls eine Pankreatitis vorliegt, sollte die Behandlung mit Natriumvalproat gestoppt werden.

Patienten mit einer bekannten mitochondrialen Erkrankung bzw. Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung

Valproat kann die klinischen Anzeichen für zugrunde liegende mitochondriale Erkrankungen, die durch Mutationen der mitochondrialen DNA oder auch des kerncodierten 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 mit neurologischen Symptomen

Bei Verdacht auf eine enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte vor Behandlungsbeginn aufgrund des Risikos einer Valproinsäure-induzierten Hyperammonämie eine Stoffwechseluntersuchung durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4 „Patienten mit Risiko für eine Hypocarnitinämie“ und „Leber- und/oder Pankreasschädigung“).

Wenn Valproinsäure aufgrund von Symptomen einer Toxizität, abrupt abgesetzt werden muss, sollte dies unter Verabreichung einer entsprechenden Dosis eines anderen Antiepileptikums erfolgen.

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 und Fanconi-Syndrom wurden hauptsächlich bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Hypocarnitinämie oder einer bestehenden Hypocarnitinämie beobachtet. Ein erhöhtes Risiko für eine symptomatische Hypocarnitinämie unter Valproatbehandlung besteht bei Patienten mit Stoffwechselstörungen einschließlich mitochondrialer Erkrankungen im Zusammenhang mit Carnitin (siehe auch Abschnitt 4.4 „Bekannte mitochondriale Erkrankung bzw. Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung“ und „Störungen des Harnstoffzyklus und Risiko für eine Hyperammonämie mit neurologischen Störungen“), 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 Valproatbehandlung 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

In seltenen Fällen kann es bei Umstellung auf ein Antiepileptikum, zu einer Verschlimmerung der Krampfanfälle kommen 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).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Einnahme von Valproat kann zu falsch positiven Reaktionen bei der Prüfung auf Ketonkörper im Urin, bei Anwendung der üblichen Nitroprussid-Methode, führen.

Auslösung von Krampfanfällen

Valproat fördert nicht die Entwicklung von tonisch-klonischen oder partiellen komplexen Krampfanfällen, ein Faktor, der bei Patienten mit Absencen von Bedeutung ist.

Astatisch-myoklonische Krampfanfälle können ausgelöst werden, wenn auch selten.

Andere Hinweise

Die Kombination von Lamotrigin und Valproinsäure führt zu einem erhöhten Risiko von (schweren) Hautreaktionen, insbesondere bei Kindern.

Patienten mit systemischen Lupus erythematodes

Valproinsäure kann, wenn auch selten, einen systemischen Lupus erythematodes auslösen und einen bestehenden Lupus erythematodes verschlimmern. Daher muss bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes der Nutzen von Valproat – 1 A Pharma gegen mögliche Risiken abgewogen werden.

Gewichtszunahme

Patienten sollten auf eine mögliche Gewichtszunahme zu Beginn der Behandlung hingewiesen und die erforderlichen Maßnahmen müssen ergriffen werden, um dies auf ein Minimum zu beschränken (siehe Abschnitt 4.8). Da dies ein Risikofaktor für ein polyzystisches Ovarialsyndrom sein kann, sollte die Gewichtszunahme sorgfältig kontrolliert werden.

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

Patienten mit einem zugrundeliegenden Mangel des Enzyms Carnitin-Palmitoyl-Transferase (CPT) Typ II sollten über das erhöhte Risiko für das Auftreten einer Rhabdomyolyse durch die Einnahme von Valproat aufgeklärt 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/Natriumvalproat 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.

Carbapeneme

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

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.

Alkohol

Während einer Behandlung mit Valproat wird die Einnahme von Alkohol nicht empfohlen.

Valproat - 1 A Pharma 300 mg Retardtabletten enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 29,7 mg Natrium pro Retardtablette. Dies entspricht ca. 1,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Die maximale Tagesdosis bei Valproat von 60 mg/kg/Tag entspricht 22% der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme bei einem 75 kg schweren Patienten. Valproat - 1 A Pharma 300 mg Retardtabletten ist reich an Natrium. Dies ist besonders zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

Valproat - 1 A Pharma 500 mg Retardtabletten enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 49,2 mg Natrium pro Retardtablette. Dies entspricht ca. 2,5 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Die maximale Tagesdosis

bei Valproat von 60 mg/kg/Tag entspricht 22% der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme bei einem 75 kg schweren Patienten. Valproat - 1 A Pharma 500 mg Retardtabletten ist reich an Natrium. Dies ist besonders bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von Valproat auf andere Arzneimittel

Antipsychotika, MAO-Hemmer, Antidepressiva und Benzodiazepine

Valproinsäure kann die Wirkung anderer psychotroper Substanzen, wie Antipsychotika, MAO-Hemmer, Antidepressiva und Benzodiazepine, verstärken. Daher ist eine klinische Überwachung angeraten. Wenn erforderlich sollte die Dosierung dieser Arzneimittel angepasst werden.

Phenobarbital

Valproinsäure erhöht die Plasmakonzentrationen von Phenobarbital (wegen der Hemmung des hepatischen Katabolismus) und kann dadurch vor allem bei Kindern zu Sedierung führen. Daher wird eine klinische Überwachung während der ersten 15 Tage einer Kombinationsbehandlung mit sofortiger Verringerung der Phenobarbitaldosierung im Falle des Auftretens von Sedierung empfohlen. Falls notwendig sollten die Plasmaspiegel von Phenobarbital bestimmt werden.

Primidon

Valproinsäure erhöht die Plasmakonzentrationen von Primidon mit Verstärkung seiner Nebenwirkungen (wie z. B. Sedierung). Diese verschwinden bei länger dauernder Behandlung. Besonders zu Beginn einer Kombinationsbehandlung wird eine klinische Überwachung empfohlen. Falls notwendig sollte die Dosierung angepasst werden.

Phenytoin

Valproinsäure senkt die Gesamtplasmakonzentrationen von Phenytoin. Darüber hinaus erhöht Valproinsäure freies Phenytoin mit möglichen Überdosierungssymptomen (Valproinsäure verdrängt Phenytoin aus seiner Plasmaproteinbindung und vermindert seinen hepatischen Katabolismus). Daher wird eine klinische Überwachung empfohlen; bei Bestimmung der Plasmaspiegel sollte auch die freie Form untersucht werden.

Carbamazepin

Über klinische Toxizität wurde in Fällen, in denen Valproat zusammen mit Carbamazepin verabreicht wurde, berichtet. Valproinsäure kann die toxische Wirkung von Carbamazepin verstärken. Eine klinische Überwachung insbesondere zu Beginn der Kombinationsbehandlung wird empfohlen. Falls notwendig sollte die Dosierung angepasst werden.

Lamotrigin

Valproat hemmt den Metabolismus von Lamotrigin und erhöht dessen mittlere Halbwertszeit auf fast das Doppelte. Diese Interaktion kann zu einer erhöhten Lamotrigintoxizität und v. a. zu schweren Hautreaktionen führen. Es wird daher eine klinische Überwachung empfohlen und die Dosierung von Lamotrigin sollte gegebenenfalls angepasst werden (Reduktion der Lamotrigindosis).

Zidovudin

Valproinsäure kann die Plasmakonzentrationen von Zidovudin erhöhen, was zu Toxizität von Zidovudin führt. Eine Reduktion der Zidovudin-Dosierung kann erforderlich sein.

Felbamat

Valproinsäure kann die durchschnittliche Felbamat-Clearance um 16-21 % reduzieren.

Lithium

In einer *in-vivo* Interaktionsstudie wurde kein signifikanter Effekt zwischen Lithium und Valproinsäure beobachtet.

Quetiapin (CYP2C9 Substrat)

In einer *in-vivo* Interaktionsstudie wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Interaktionen zwischen Quetiapin und Valproinsäure beobachtet.

Bupropion (CYP2B6 Substrat)

In einer Studie mit 5 Patienten zeigte sich bei gleichzeitiger Gabe von Valproat und Bupropion beinahe eine Verdopplung der AUC des aktiven Metaboliten von Bupropion. Bei einem Patienten wurde eine Erhöhung des Valproat-Spiegels um fast 30 % beobachtet.

Olanzapin

In einer retrospektiven Studie mit Kindern die Valproinsäure, Olanzapin oder beide Wirkstoffe zur gleichen Zeit einnahmen, schien die Kombination die Hepatotoxizität zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Valproat reduzierte die Olanzapinkonzentration bei Erwachsenen (um ca. 50 %), was mit einem Wiederauftreten einer Psychose in Verbindung gebracht werden könnte. Der Interaktionsmechanismus ist dabei unbekannt.

Rufinamid

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.

Propofol

Valproinsäure kann zu einem erhöhten Blutspiegel von Propofol führen. In klinischen Studien wurde gezeigt, dass der Bedarf an Propofol für eine Anästhesie, bei Patienten, die Valproinsäure einnahmen, um 25-30 % niedriger war als bei Patienten, die Valproinsäure nicht einnahmen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Valproinsäure sollte eine Dosisreduktion von Propofol in Erwägung gezogen werden.

Nimodipin

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.

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.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Valproinsäure

Antiepileptika

Antiepileptika mit einem enzyminduzierenden Effekt (einschließlich Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin) senken die Valproinsäure-Konzentrationen im Serum. Bei Kombinationstherapie sollten die Dosierungen anhand der Blutspiegel angepasst werden.

Die Kombination von Felbamat und Valproinsäure erniedrigt jedoch die Ausscheidung von Valproinsäure um 22-50 % und erhöht demzufolge die Serumkonzentration der Valproinsäure. Die Dosis von Valproat sollte überwacht 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

Mefloquin erhöht den Metabolismus von Valproinsäure und hat eine krampfauslösende Wirkung. Daher können bei einer Kombinationstherapie epileptische Anfälle auftreten.

Leberenzym-Hemmer

Die Serumspiegel von Valproinsäure können infolge einer gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die das Leberenzymssystem hemmen, wie z. B. Cimetidin oder Erythromycin.

Carbapeneme

Ein Absinken der Serumkonzentration 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 wird nicht für Patienten empfohlen, die mit Valproinsäure stabilisiert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Rifampicin

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

Proteaseinhibitoren

Der Plasmaspiegel von Valproat wird bei gleichzeitiger Anwendung von Proteaseinhibitoren wie Lopinavir oder Ritonavir erniedrigt.

Colestyramin

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

Östrogenhaltige Mittel, 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 Valproat-Serumkonzentrationen 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.

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 bzw. Kontrolle der Stimmungslage) überwachen und gegebenenfalls eine Überwachung der Valproatserumspiegel in Betracht ziehen.

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.

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.

Andere 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 ALAT-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).

Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und Topiramat oder Acetazolamid wurde mit Enzephalopathie und/oder Hyperammonämie in Verbindung gebracht. Patienten, die mit diesen beiden Arzneimitteln behandelt werden, müssen sorgfältig hinsichtlich Anzeichen für eine hyperammonämische Enzephalopathie überwacht werden.

Vitamin K - Antagonisten

Bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten wird eine engmaschige Kontrolle des INR-Wertes empfohlen (verstärkte Wirkung). Außerdem kann Valproinsäure die Wirkung von Acetylsalicylsäure verstärken.

Wirkstoffe mit starker Proteinbindung

Die gleichzeitige Anwendung von Valproat und Arzneimittel mit starker Proteinbindung (wie z. B. Acetylsalicylsäure) kann die Serumspiegel von ungebundenem Valproat erhöhen.

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).

Behandlung von bipolaren Störungen

- Valproat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.
- 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

Bei Tieren

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

Bei Menschen

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 häufig mit Anomalien des Neugeborenen assoziiert. Die verfügbaren Daten zeigen ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende angeborene Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen sowohl im Rahmen einer Valproatmonotherapie 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).

Angeborene Fehlbildungen durch eine Exposition im Mutterleib

Eine Metaanalyse (einschließlich Registern und Kohortenstudien) zeigte, dass es bei 11 % der Kinder von Frauen, die an Epilepsie leiden und während der Schwangerschaft eine Monotherapie mit Valproat erhalten haben, zu schwerwiegenden angeborenen Fehlbildungen gekommen ist. Dieser Wert ist höher als das Risiko für schwerwiegende Fehlbildungen in der Allgemeinbevölkerung, in der das Risiko bei ca. 2–3 % liegt.

Das Risiko für schwerwiegende 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 Valproatmonotherapie 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 Hörstörung oder Taubheit durch Fehlbildungen des Ohres und/oder der Nase (Sekundäreffekt) und/oder durch direkte Toxizität auf die Hörfunktion führen. 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.

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 aus einer populationsbasierten Studie zeigen, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zur Studienpopulation ohne Valproatexposition, 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 bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, eine höhere Wahrscheinlichkeit (ungefähr 1,5-fach) vorliegt, dass bei ihnen die Symptome einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Vergleich zu der nicht exponierten Studienpopulation 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.

Für die Indikation bipolare Störung muss für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, ein in der Behandlung von bipolaren Störungen erfahrener Spezialist hinzugezogen und die Behandlung mit Valproat beendet werden sowie bei Bedarf vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisverhütung beendet wird auf eine alternative Behandlung umgestellt werden.

Schwangere

Während der Schwangerschaft ist die Anwendung von Valproat zur Behandlung von bipolaren Störungen kontraindiziert. 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.

Mädchen, weibliche Jugendliche und Frauen im gebärfähigen Alter

Östrogenhaltige Mittel

Östrogenhaltige Mittel, einschließlich östrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva, können die Clearance von Valproat möglicherweise erhöhen mit der Folge erniedrigter Valproatserumkonzentrationen 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, Muskelverspannungen, Tremor, Krämpfe und Störungen bei der Nahrungsaufnahme) kommen.

Männer und das potentielle 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 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 oder bipolaren Störung 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 Valproat - 1 A Pharma verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Valproat 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 Verabreichung von Valproat kann auch die Fruchtbarkeit 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

Hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils (Schwindel, Schläfrigkeit und Somnolenz) ist mit einer unerwünschten Wirkung zu rechnen. Dies sollte bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen berücksichtigt werden. Epilepsie selbst ist auch ein Grund, bei Ausübung dieser Tätigkeiten vorsichtig zu sein, insbesondere wenn eine Person über einen längeren Zeitraum nicht anfallsfrei war.

Eine Kombinationstherapie, einschließlich Anwendung von Benzodiazepinen, kann diese Wirkung verstärken (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

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 (siehe Abschnitt 4.4)

Häufig: Anämie, Thrombozytopenie (dosisabhängiges Risiko; tritt häufiger bei Frauen und älteren Patienten auf)

Gelegentlich: Leukopenie, Panzytopenie

Selten: Faktor VIII-Mangel, Versagen der Knochenmarkfunktion einschließlich Aplasie der roten Blutkörperchen, Agranulozytose, makrozytärer Anämie, Makrozytose

Nicht bekannt: Lymphozytose, verlängerte Blutungszeit*

*als Folge einer gestörten Thrombozytenaggregation und/oder Thrombozytopathie hervorgerufen durch einen Mangel an Faktor VIII/von Willebrand Faktor

Erkrankungen des Immunsystems

Häufig: Überempfindlichkeit

Selten: systemischer Lupus erythematodes

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Syndrom der inadäquaten ADH-sekretion (SIADH), Hyperandrogenismus (Hirsutismus, Virilismus, Akne, Haarausfall mit dem bei Männern typischen Erscheinungsbild und/oder erhöhter Androgenspiegel).

Selten: Hypothyreose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Hyponatriämie

Selten: Hyperammonämie (siehe Abschnitt 4.4)*, Adipositas

Nicht bekannt: Hypocarnitinämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

*Hyperammonämie ohne Symptome einer Leberfunktionsstörung. Ein Abbruch der Therapie ist nicht erforderlich. Über Fälle bei denen neurologische Symptome auftraten wurde zusätzlich berichtet. In diesen Fällen müssen weitere Untersuchungen erfolgen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 „Störungen des Harnstoffzyklus und Risiko für eine Hyperammonämie“ und „Patienten mit Risiko für eine Hypocarnitinämie“).

Psychiatrische Erkrankungen

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

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

*Diese Nebenwirkungen wurden hauptsächlich bei Kindern beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Tremor

Häufig: Schwindelgefühl, extrapyramidale Störungen (z.T. irreversibel), Konvulsionen (siehe Abschnitt 4.4),

Somnolenz, Stupor*, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Kopfschmerzen, Nystagmus

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

Selten: reversible Demenz, in Verbindung mit reversibler zerebraler Atrophie, kognitive Störungen

Nicht bekannt: Apathie (Bei Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika), Sedierung

*Gelegentlich führte dies zu vorübergehendem Koma (Enzephalopathie). Dies betraf Einzelfälle oder Fälle die mit einer Zunahme von Krampfanfällen während der Therapie assoziiert wurden. Die Symptome gingen zurück, sobald die Therapie abgebrochen oder die Dosis reduziert wurde. Die meisten dieser Fälle traten bei Kombinationstherapie (v. a. mit Penobarbital oder Topiramat) oder nach einer plötzlichen Dosiserhöhung auf.

Erkrankungen der Augen

Selten: Doppeltsehen

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Hörverlust (reversibel und irreversibel)

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hämorrhagie

Gelegentlich: kutane Vaskulitis

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Pleuraerguss (eosinophil)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit*

Häufig: Oberbauchbeschwerden, Erbrechen*, Zahnfleischerkrankungen (hauptsächlich Gingivalhyperplasie), Stomatitis

Gelegentlich: Pankreatitis (manchmal tödlich, siehe Abschnitt 4.4),

Nicht bekannt: gastrointestinale Beschwerden*, Verstopfung, Appetitzunahme/-abnahme

*Diese sind gewöhnlich von vorübergehender Art und treten zu Beginn der Behandlung auf.

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Leberschädigung (siehe Abschnitt 4.4)

Selten: Porphyrie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Alopezie, Nagelanomalien und Nagelbetterkrankungen

Gelegentlich: Angioödeme, Hautausschlag, Veränderung der Haare (u. a. veränderte Haarstruktur, Wechsel der Haarfarbe, abnormes Haarwachstum)

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

Nicht bekannt: Hyperpigmentierung

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte, Osteopenie, Osteoporose und Knochenbrüche bei Patienten die Valproat über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den Valproat den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt.

Selten: Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Häufig: Harninkontinenz

Gelegentlich: Nierenversagen

Selten: Enuresis, Fanconi-Syndrom, tubulointerstitielle Nephritis

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Dysmenorrhö, unregelmäßige Menstruation

Gelegentlich: Amenorrhö

Selten: Unfruchtbarkeit des Mannes- (siehe Abschnitt 4.6), polyzystische Ovarien

Sehr selten: Gynäkomastie

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Angeborene Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: periphere Ödeme, Hypothermie

Untersuchungen

Häufig: Gewichtszunahme*

Selten: verringerte Konzentration von Gerinnungsfaktoren (mindestens einem), abnormale Ergebnisse in Koagulationstests (wie verlängerte Prothrombinzeit, verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, verlängerte Thrombinzeit, erhöhter INR) (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

*Eine Gewichtszunahme muss sorgfältig überwacht werden, da dies ein Risikofaktor für das polyzystische Ovarialsyndrom ist (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Valproat ist bei Kindern und Jugendlichen mit dem von Erwachsenen vergleichbar, allerdings sind einige Nebenwirkungen schwerwiegender oder werden hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen beobachtet. Bei Säuglingen und Kleinkindern, vor allem im Alter von unter 3 Jahren, besteht ein besonderes Risiko für schwere Leberschäden. Kleinkinder haben zudem ein besonderes Risiko für eine Pankreatitis. Diese Risiken nehmen mit zunehmendem Alter ab (siehe Abschnitt 4.4). Psychiatrische Störungen wie Aggression, Agitiertheit, Aufmerksamkeitsstörungen, abnormales Verhalten, psychomotorische Hyperaktivität und Lernschwäche wurden hauptsächlich bei Kindern 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

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Klinische Symptome einer akuten, schwerwiegenden Überdosierung sind üblicherweise gekennzeichnet durch Koma mit muskulärer Hypotonie, Hyporeflexie, Miosis, respiratorische Funktionsstörungen, metabolische Azidose, Hypotension und Kreislaufkollaps/Schock.

Die Symptome können jedoch unterschiedlich sein; bei sehr hohen Plasmaspiegeln wurden Krampfanfälle berichtet. In einigen Fällen war eine massive Überdosierung tödlich.

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

Behandlung

Behandlung der Intoxikation durch allgemeine unterstützende Therapie; ausreichende Diurese ist sicherzustellen. Es muss darauf geachtet werden, eine Aspiration zu verhindern; in einigen Fällen können Intubation und Bronchialtoilette erforderlich sein.

In schweren Fällen können Hämodialyse oder Hämo-perfusion angewendet werden.

In einigen Fällen hat sich Naloxon als nützlich erwiesen.

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika
ATC-Code: N03A G01

Valproinsäure ist - wie sein Salz Natriumvalproat - ein Antiepileptikum.

Der Wirkmechanismus ist noch nicht vollständig geklärt.

Basierend auf Tierstudien wird allgemein angenommen, dass ein Teil der Wirkung auf eine Zunahme der Konzentrationen des Neurotransmitters Gamma-Aminobuttersäure (GABA) in Großhirn und Kleinhirn infolge der Hemmung seiner Metabolisierung zurückzuführen ist. Es ist möglich, dass der GABA-Rezeptor somit beeinflusst wird. Der therapeutische Effekt setzt ein paar Tage bis mehr als eine Woche nach Behandlungsbeginn ein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Valproinsäure wird gut aus dem Darminhalt resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt nach oraler Gabe nahezu 100 %. Maximale Blutspiegel werden 6 - 10 Stunden nach oraler Gabe erreicht.

Nach oraler Gabe werden Plasmakonzentrationen im Steady-State innerhalb von 3 bis 4 Tagen erreicht. Bei Erwachsenen beträgt die Plasmahalbwertszeit 10-15 Stunden. Sie ist bei Kindern deutlich kürzer: 6-10 Stunden.

Verteilung

Die Bindung an Plasmaproteine beträgt 80-95 %. Bei einer Plasmakonzentration über 100 mg/l erhöht sich die freie Fraktion. Bei einer gegebenen Dosierung gibt es große interindividuelle Abweichungen bei den Plasmaspiegeln. Die intraindividuellen Schwankungen innerhalb von 24 Stunden sind ebenfalls beträchtlich.

Das Verteilungsvolumen beschränkt sich auf das Blut, mit einem schnellen extrazellulären Austausch.

Die Konzentration von Valproinsäure in der zerebrospinalen Flüssigkeit ist praktisch die gleiche wie die Konzentration von freier Valproinsäure im Plasma.

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.

Sehr geringe Mengen werden in die Muttermilch ausgeschieden (1-10 % der Gesamtplasmakonzentration).

Biotransformation

Die Metabolisierung ist der Hauptabbauweg des Valproats; weniger als 5 % werden unverändert ausgeschieden. Die Hauptmetabolisierungswege sind die Glukoronidierung (ca. 50 %) und die mitochondriale β -Oxidation (30-40 %). Etwa 10 % werden durch CYP450-Oxidation mittels CYP2C9, CYP2C19 und CYP2A6 in weitere Derivate umgewandelt.

Der Hauptweg der Biotransformation von Valproat stellt die Glukoronidierung (ca. 40 %), hauptsächlich über UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7.

Valproat ist ein Substrat mehrerer UDPGTs, u. a. UGT1A3 und UGT2B7. Valproat hemmt Leberenzyme wie CYP2C9 und etwas weniger auch CYP2C19 und CYP3A4 (schwacher Inhibitor), Epoxidhydrolase und verschiedene UGT-Isoformen. Valproinsäure kann einen leicht verstärkenden Effekt auf P-gp haben.

Elimination

Nach der Umwandlung durch Glukuronidierung und β -Transformation werden die Biotransformationsprodukte überwiegend über den Urin ausgeschieden.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist die Konzentration von freier Valproinsäure höher und der Abbau von freier Valproinsäure niedriger als bei jungen Erwachsenen, sowohl nach Einzel- als auch nach Mehrfachgabe einer Valproatdosis. Die Gesamtkonzentration von Valproinsäure war weniger unterschiedlich.

Die Pharmakokinetik von Valproinsäure bei gesunden, älteren Patienten (68-89 Jahre) wurde mit der von jungen Erwachsenen (24-26 Jahre), nach Gabe einer 800 mg Einzeldosis, verglichen. Der Anteil freier Valproinsäure war bei den älteren Patienten signifikant höher als bei den jungen Erwachsenen: 9.5 ± 0.6 % vs. 6.6 ± 0.5 %. Die Clearance der freien Valproinsäure war von 127.0 auf 77.7 ml/h/kg erniedrigt. Die Halbwertszeit und das Verteilungsvolumen schienen bei den älteren Patienten leicht erhöht, der Unterschied war aber nicht signifikant. Auch die Clearance war nicht signifikant unterschiedlich. Die Pharmakokinetik des Valproats im Steady-State (250 mg bid) war vergleichbar. Eine Pharmakokinetikstudie mit Valproinsäure bei 6 gesunden, älteren Patienten (65-76 Jahre) über einen breiten Dosierbereich (500, 1.000 und 1.500 mg pro Tag) zeigte, dass der freie Anteil (10.0 %, 13.0 %, 17.4 %) und die Gesamtclearance (4.8, 6.0, 6.7 ml/h/kg) mit höheren Dosen und Gesamt-Serumkonzentrationen zunahm. Die Clearance der freien Valproinsäure nahm ab (49.4, 45.8, 39.4 ml/h/kg).

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 zwei 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.

Spezielle Eigenschaften von Valproat - 1 A Pharma Retardtabletten

Im Vergleich mit der magensaftresistenten Formulierung von Natriumvalproat hat die Formulierung der Retardtabletten von Valproat - 1 A Pharma in der gleichen Dosierung die folgenden Eigenschaften:

- keine Verzögerung des Wirkungseintritts nach der Gabe
- verzögerte Resorption
- vergleichbare Bioverfügbarkeit
- niedrigere totale und freie Spitzenplasmakonzentrationen (C_{max} ca. 25 % niedriger; jedoch mit einem relativ stabilen Plateau von 4 bis 14 Stunden nach der Gabe). Aufgrund dieser abgeflachten Spitzen sind die Konzentrationen von Valproinsäure gleichmäßiger und weisen eine homogenere Verteilung über die 24-Stunden-Periode auf. Die Verabreichung der gleichen Dosis zweimal täglich, resultiert in einer Halbierung der Verteilung der Plasmakonzentration.
- linearere Korrelation zwischen Dosen und Plasmakonzentrationen (totale und freie Fraktion).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Valproat war weder in Bakterien noch *in vitro* 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 Verabreichung widersprüchliche Ergebnisse erzielt. Nach oraler Verabreichung, der häufigsten Art der Verabreichung 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 Epilepsiepatienten, die Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zu unbehandelten Gesunden berichtet. Beim Vergleich der Daten von mit Valproat behandelten Epilepsiepatienten mit denen von unbehandelten Epilepsiepatienten wurden jedoch widersprüchliche Ergebnisse erzielt. Die klinische Relevanz der DNA/Chromosomenbefunde ist nicht bekannt.

Die nicht klinischen Daten zeigen keine besondere Gefährdung des Menschen auf der Grundlage konventioneller Studien zur Karzinogenität.

Reproduktionstoxizität

Valproat induzierte teratogene Effekte (Fehlbildungen multipler Organsysteme) bei Mäusen, Ratten und Kaninchen. Es wurde über Verhaltensanomalien bei den Nachkommen der 1. Generation von Mäusen und Ratten nach *in-utero*-Exposition berichtet. Einige Verhaltensänderungen wurden auch in der 2. Generation beobachtet; diese waren in der 3. Generation von Mäusen nach akuter *in-utero*-Exposition der 1. Generation mit teratogenen Valproat-Dosen weniger ausgeprägt. Die zugrunde liegenden Mechanismen und die klinische Relevanz dieser Befunde für den Menschen sind unbekannt.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurden bei erwachsenen Ratten und Hunden nach oraler Verabreichung 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 Verabreichung), 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 Fortpflanzungsfähigkeit nicht. Allerdings wurde männliche Unfruchtbarkeit als unerwünschte Wirkung beim Menschen beobachtet (siehe Abschnitte 4.6 und 4.8).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Siliciumdioxid-Hydrat
- Ethylcellulose
- Hypromellose
- Saccharin-Natrium (E 954)
- Macrogol 6000
- Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1)-Dispersion 30 % (Ph.Eur.)
- Talkum
- Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Retardtabletten sind in Aluminium/Aluminium-Blisterpackungen in einem Umkarton verpackt.

Packungsgrößen:

50, 100 und 200 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

1 A Pharma GmbH

Industriestraße 18

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-3030

E-Mail: medwiss@lapharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Valproat - 1 A Pharma 300 mg Retardtabletten

64971.00.00

Valproat - 1 A Pharma 500 mg Retardtabletten

64972.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:

26. Mai 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:

18. November 2010

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Weitere Informationen zur sicheren Anwendung von Valproat - 1 A Pharma finden Sie im Bereich „Produkte/Produktinfos“ auf unserer Homepage