

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-biomo 300 mg Retardtabletten
valproat-biomo 500 mg Retardtabletten

Wirkstoff: Natriumvalproat

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält 300 mg bzw. 500 mg Natriumvalproat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

1 Retardtablette enthält 41,7 mg bzw. 69,4 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weißer, ovale Retardtablette mit Bruchkerbe und Prägung „CC3“ bzw. „CC5“ auf einer Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von primär-generalisierten epileptischen Anfällen, sekundär-generalisierten epileptischen Anfällen und fokalen epileptischen Anfällen.

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 Natriumvalproat bei der Behandlung der akuten Manie angesprochen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

valproat-biomo Retardtabletten sind eine Darreichungsform von Natriumvalproat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, welche Plasmaspitzenwerte vermindert und annähernd gleichbleibende Plasmaspiegel über den ganzen Tag ermöglicht.

Die Tagesdosierung ist abhängig von Alter und Körpergewicht. Die optimale Dosierung soll vor allem anhand der Anfallskontrolle bestimmt werden, Routinemessungen der Plasmaspiegel sind im Normalfall nicht erforderlich. Dennoch steht eine Methode zur Bestimmung der Plasmaspiegel zur Verfügung und kann hilfreich sein, wenn keine ausreichende Anfallskontrolle erreicht werden kann.

oder der Verdacht auf Nebenwirkungen besteht (siehe Abschnitt 5.2. „Pharmakokinetische Eigenschaften“).

Mädchen 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 und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

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

Valproat wird entsprechend dem Valproat-Schwangerschaftsverhütungsprogramm verschrieben und abgegeben (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).

Epilepsie

Monotherapie

Im Allgemeinen werden die folgenden Dosierungen empfohlen:

Erwachsene

Die Dosierung sollte mit 600 mg (5 - 10 mg/kg Körpergewicht) täglich beginnen, gefolgt von einer schrittweisen Erhöhung um 5 - 10 mg/kg Körpergewicht in 3- bis 7-tägigen Intervallen, bis eine Anfallskontrolle erreicht ist. Im Allgemeinen liegt die dafür erforderliche Dosierung im Bereich von 1 000 – 2 000 mg pro Tag, entsprechend ca. 20 - 30 mg/kg Körpergewicht. Wird in diesem Bereich keine ausreichende Anfallskontrolle erzielt, kann die Dosis auf bis zu 2 500 mg pro Tag erhöht werden.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder ist die Initialdosierung von Natriumvalproat 10 - 20 mg/kg KG und die Erhaltungsdosis liegt zwischen 20 - 30 mg/kg KG; Dosierungen über 40 mg/kg KG täglich können im Einzelfall erforderlich sein (siehe Dosierungstabelle zur Orientierung).

Kinder über 20 kg

Die empfohlene Initialdosierung von valproat-biomo Retardtabletten beträgt 300 mg/Tag mit einer schrittweisen Erhöhung in 3 - 7 Tagesintervallen, bis die Anfallskontrolle erreicht ist, gewöhnlich im Bereich von 20 - 30 mg/kg KG täglich. Sofern eine ausreichende Kontrolle mit diesem Dosisbereich nicht erzielt wird, kann die Dosis auf bis zu 35 mg/kg KG pro Tag gesteigert werden.

Für Kinder, bei denen eine Dosis von über 40 mg/kg KG/Tag erforderlich ist, sollen klinisch-chemische und hämatologische Parameter überwacht werden.

Kinder unter 20 kg

Für diese Patientengruppe sollte wegen der erforderlichen Dosistitration eine alternative Darreichungsform von Valproat verwendet werden.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Valproat kann bei älteren Patienten verändert sein. Die Dosierung sollte anhand der Anfallskontrolle bestimmt werden (siehe Abschnitt 5.2).

Die folgenden Tagesdosen für Natriumvalproat werden empfohlen (Tabelle zur Orientierung)

Alter	Körpergewicht (kg)	Durchschnittsdosis (mg/Tag)
3 - 6 Monate	≈ 5,5 - 7,5	150
6 - 12 Monate	≈ 7,5 - 10	150 - 300
1 - 3 Jahre	≈ 10 - 15	300 - 450

3 - 6 Jahre	≈ 15 - 20	450 - 600
7 - 11 Jahre	≈ 20 - 40	600 - 1 200
12 - 17 Jahre	≈ 40 - 60	1 000 - 1 500
Erwachsene und ältere Patienten	≥ 60	1 200 - 2 100

Patienten mit Niereninsuffizienz und/oder Leberfunktionsstörungen

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). Die Dosis soll anhand des klinischen Bildes angepasst werden, da die Plasmaspiegel irreführend sein können (siehe Abschnitt 5.2).

Kombinationstherapie

Wenn eine Behandlung mit valproat-biomo Retardtabletten bei Patienten begonnen wird, die bereits mit anderen Antiepileptika behandelt werden, muss deren Dosierung langsam verringert werden. Die Einleitung der Therapie mit valproat-biomo Retardtabletten sollte dann einschleichend erfolgen, wobei die Zieldosis nach etwa 2 Wochen erreicht werden soll. In gewissen Fällen kann es notwendig sein, die Dosis um 5 - 10 mg/kg KG/Tag zu erhöhen, wenn die Anwendung in Kombination mit anderen Antiepileptika erfolgt, welche die Leberenzymaktivität induzieren, z. B. Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin.

Nach Absetzen bekannter Leberenzyminduktoren kann unter Umständen auch mit einer verringerten Dosierung von valproat-biomo Retardtabletten eine ausreichende Anfallskontrolle aufrechterhalten werden. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Barbituraten und speziell bei Anzeichen von Sedierung (besonders bei Kindern) sollte die Dosis der Barbiturate reduziert werden.

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. Zudem zeigte in klinischen Studien eine Anfangsdosis von 20 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht ebenfalls ein akzeptables Sicherheitsprofil. Die Retardzubereitungen können ein- oder zweimal 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/Tag Körpergewicht 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-biomo-Retardtabletten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren bei der Behandlung manischer Episoden bei einer bipolaren Störung ist nicht erwiesen. Siehe Abschnitt 4.8 bzgl. Informationen zur Unbedenklichkeit bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

valproat-biomo Retardtabletten sind ein- oder zweimal täglich einzunehmen. Die Tabletten sollen im Ganzen mit Flüssigkeit geschluckt und nicht zerrieben oder zerkaut werden. Falls zu Beginn oder während der Behandlung gastrointestinale Beschwerden auftreten, wird empfohlen, valproat-biomo Retardtabletten während oder nach Mahlzeiten einzunehmen (siehe Abschnitt 4.8).

4.3 Gegenanzeigen

valproat-biomo Retardtabletten sind in folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einem der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Akute Hepatitis
- Chronische Hepatitis
- Schwere Lebererkrankungen in der eigenen oder Familienanamnese, besonders wenn sie auf Arzneimittel zurückzuführen sind, insbesondere Valproat
- Manifeste, schwere Funktionsstörung des Pankreas
- Hepatische Porphyrie
- Patienten mit bekannten Harnstoffzyklusstörungen (siehe Abschnitt 4.4)
- Patienten, die unter mitochondrialen Erkrankungen leiden, die durch Mutationen eines Kerngens verursacht sind, welches das mitochondriale Enzym Polymerase Gamma (POLG) kodiert, wie beispielsweise das Alpers-Huttenlocher-Syndrom, sowie Kinder im Alter unter zwei Jahren, bei denen der Verdacht auf eine POLG-verwandte Erkrankung besteht (siehe Abschnitt 4.4).

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)

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 Missbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitt 4.6).

valproat-biomo 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).

Behandlung von bipolaren Störungen

- während der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms:

Der verordnende Arzt muss sicherstellen,

- dass die jeweils individuellen Umstände der Patientin berücksichtigt werden, wobei sie in diesen Prozess mit einzubinden ist, um ihre Mitwirkung sicherzustellen, und dass Therapieoptionen besprochen werden und gewährleistet ist, dass sie sich der Risiken bewusst ist und die Maßnahmen verstanden hat, die zur Minimierung der Risiken erforderlich sind.
- dass alle Patientinnen hinsichtlich ihrer Gebärfähigkeit eingeschätzt werden.

- dass die Patientin die Risiken hinsichtlich angeborener Missbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen verstanden und bestätigt hat, einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, sich vor Beginn und (soweit erforderlich) während der Behandlung Schwangerschaftstests zu unterziehen.
- dass die Patientin bezüglich Empfängnisverhütung beraten wird und dass die Patientin in der Lage ist, während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden (weitere Informationen sind im Unterabschnitt „Empfängnisverhütung“ in diesem eingerahmten Warnhinweis zu finden).
- dass die Patientin die Notwendigkeit einer regelmäßigen (mindestens jährlichen) Überprüfung der Behandlung versteht, die von einem in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen 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 Missbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen informiert werden, einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind.
- Bei Patientinnen, bei denen die erste Regelblutung eingesetzt hat, muss der verordnende Spezialist die Notwendigkeit der Therapie mit Valproat jährlich neu beurteilen und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung ziehen. Stellt Valproat die einzige geeignete Behandlungsoption dar, müssen die notwendige Anwendung zuverlässiger Verhütungsmethoden und alle anderen Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms besprochen werden. Der Spezialist sollte alles 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 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

Intrauterinpeppar oder Implantat) oder zwei einander ergänzende Formen der Empfängnisverhütung, einschließlich einer Barriermethode, 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.

Estrogenhaltige Arzneimittel

Die gleichzeitige Einnahme estrogenhaltiger Arzneimittel, einschließlich estrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva, kann möglicherweise zu einer verminderten Wirksamkeit von Valproat führen (siehe Abschnitt 4.5). Die verordnenden Ärzte sollten die klinische Reaktion überwachen (Anfallskontrolle), wenn sie die Anwendung estrogenhaltiger Arzneimittel initiieren oder absetzen.

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 Risikoauflärung 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.

Für die Indikation bipolare Störungen 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.

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, placebo-kontrollierter 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 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 Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Leberschädigungen

Maßnahmen zur Früherkennung von Leberschädigungen

Routinemessungen der Leberfunktion sind vor Behandlungsbeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der ersten 6 Monate der Therapie, vor allem bei Patienten mit hohem Risiko und solchen mit Lebererkrankungen in der Anamnese, durchzuführen. Diese Patienten sind engmaschig klinisch zu überwachen (siehe auch unter Abschnitt 4.8).

Die Leberfunktionstests sollten Tests beinhalten, die die Proteinsynthese reflektieren, insbesondere die Thromboplastinzeit, Transaminase und/oder Bilirubin und/oder Fibrinogen-Abbauprodukte. Initial kann ein Anstieg der Transaminasen auftreten, der üblicherweise vorübergehend ist und auf eine Reduzierung der Dosis reagiert.

Patienten mit biochemischen Anomalien sind erneut klinisch zu beurteilen, und die Prüfung der Leberfunktion einschließlich der Thromboplastinzeit ist bis zur Normalisierung regelmäßig durchzuführen. Die Bestätigung einer ungewöhnlich niedrigen Prothrombinrate, insbesondere in Verbindung mit anderen biologischen Anomalien (signifikante Abnahme von Fibrinogen- und Gerinnungsfaktoren; erhöhte Bilirubinspiegel und erhöhte Transaminasen), erfordert die Beendigung der Valproat-Behandlung.

Der Arzt sollte sich nicht ausschließlich auf die Blutuntersuchungen verlassen, da die Laborergebnisse nicht unbedingt verändert sein müssen. Die Krankengeschichte und der klinische Zustand sind für die klinische Bewertung unerlässlich. Gegebenenfalls müssen Dosisanpassungen in Betracht gezogen werden.

Der behandelnde Arzt sollte berücksichtigen, dass in Einzelfällen die Leberenzymwerte vorübergehend erhöht sein können, auch ohne Leberfunktionsstörung. Dies kann insbesondere zu Behandlungsbeginn vorkommen.

Leberfunktionsstörungen, einschließlich Leberversagen mit tödlichem Ausgang, traten bei Patienten auf, bei deren Behandlung auch Valproinsäure oder Natriumvalproat angewendet wurde. Patienten mit dem höchsten Risiko sind Kinder, besonders jene unter 3 Jahren, die an schweren epileptischen Anfällen leiden. Das Risiko einer Leberschädigung ist besonders erhöht in Kombinationstherapie mit mehreren Antiepileptika oder in Gegenwart von organischen Hirnerkrankungen, geistiger Retardierung, angeborenen metabolischen und/oder degenerativen Erkrankungen. Bei dieser Patientengruppe sollte die Therapie mit besonderer Vorsicht und als Monotherapie erfolgen. Die meisten Fälle im Zusammenhang mit Leberschäden traten während der ersten 6 Monate der Therapie auf, vorwiegend zwischen der 2. und 12. Woche. Erfahrungsgemäß nimmt die Häufigkeit bei Kindern über 3 Jahren beträchtlich ab.

Die genannten Störungen können tödlich verlaufen. Gleichzeitiges Auftreten von Hepatitis und Pankreatitis erhöht das Risiko eines tödlichen Verlaufs.

In den frühen Stadien eines Leberversagens sind klinische Symptome hilfreicher als Laboruntersuchungen.

Bei Verdacht einer schweren Leberfunktionsstörung oder Bauchspeicheldrüsenschäden muss Valproat sofort abgesetzt werden. Vorsorglich sollten auch andere Begleitmedikamente abgesetzt werden, wenn

ähnliche Nebenwirkungen aufgrund gemeinsamer Stoffwechselwege auftreten können. In Einzelfällen kann sich der klinische Zustand, trotz der oben genannten Vorsichtsmaßnahmen, verschlechtern.

Mögliche Symptome

Das Bewusstsein für die potenziellen klinischen Symptome ist für die Frühdiagnose unerlässlich. Die folgenden Symptome und Anzeichen, die einer Leberschädigung vorangehen, sollten besonders bei Risikopatienten berücksichtigt werden:

- plötzlich auftretende unspezifische Symptome z. B. Asthenie, Appetitverlust, Malaise, Ödeme, Anorexie, Lethargie und Müdigkeit, manchmal verbunden mit wiederholtem Erbrechen und Bauchschmerzen, Ikterus;
- bei Patienten mit Epilepsie: Wiederauftreten von Anfällen.

Dies sind Symptome, bei denen die Verabreichung des Arzneimittels sofort einzustellen ist.

Patienten (oder bei Kindern deren Familie) sind darauf hinzuweisen und anzuweisen, bei möglichen Anzeichen oder Symptomen sofort den behandelnden Arzt zu informieren. In diesem Fall müssen sofort klinische Untersuchungen und eine Beurteilungen der Leberfunktion durchgeführt werden.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen soll jegliche gleichzeitig Einnahme von Salicylaten gestoppt werden, da diese dem gleichen Metabolismus unterliegen und daher das Risiko von Leberversagen erhöht wird (siehe Abschnitt 4.5).

Blutuntersuchungen

Vor Behandlungsbeginn sowie vor chirurgischen Eingriffen und bei Hämatomen oder spontanen Blutungen sollte sich der Arzt mit Hilfe geeigneter hämatologischer Untersuchungen (großes Blutbild einschließlich Thrombozytenzahl, Blutungszeit, Gerinnungsparameter) versichern, dass kein erhöhtes Blutungsrisiko besteht (siehe auch Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten, wenn eine deutlich verlängerte Thromboplastinzeit (verminderte Quick-Zeit) mit anderen veränderten Laborergebnissen wie vermindertem Fibrinogenspiegel, verminderten Gerinnungsfaktoren, erhöhtem Bilirubin oder erhöhten Leberenzymen in Verbindung gebracht wird.

Pankreasschäden

Fälle von schwerer Pankreatitis, die manchmal mit Todesfällen in Verbindung gebracht werden, wurden sehr selten berichtet. Das Risiko eines tödlichen Ausgangs ist bei Säuglingen am höchsten und verringert sich mit zunehmendem Alter. Schwere Anfälle oder schwere neurologische Störungen bei gleichzeitiger antikonvulsiver Therapie können Risikofaktoren für schwere Pankreatitis sein. Leberversagen zusammen mit Pankreatitis erhöht das Risiko eines tödlichen Ausgangs. Die Patienten sind anzuweisen, beim Auftreten möglicher Anzeichen einer Pankreatitis (wie Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen) unverzüglich den Arzt zu konsultieren. Eine medizinische Untersuchung (einschließlich Bestimmung der Serumamylase) sollte bei Patienten mit Symptomen einer Pankreatitis erfolgen und Natriumvalproat ist abzusetzen, wenn eine Pankreatitis diagnostiziert wird. Patienten mit Pankreatitis in der Anamnese sollten unter engmaschiger klinischer Beobachtung stehen (siehe Abschnitt 4.8).

Langzeittherapie

Bei einer Langzeittherapie zusammen mit anderen Antiepileptika, insbesondere Phenytoin, kann es zu Anzeichen und Symptomen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) kommen (erhöhte Anfallshäufigkeit, Antriebslosigkeit, Stupor, Muskelschwäche [muskuläre Hypotonie], Bewegungsstörungen [choreatiforme Dyskinesien] und schwere Allgemeinveränderungen im EEG).

Gewichtszunahme

Valproat führt sehr häufig zu Gewichtszunahme, die ausgeprägt und fortschreitend sein kann. Alle Patienten sind zu Behandlungsbeginn wegen dieses Risikos zu warnen, und geeignete Maßnahmen sind festzulegen, um die Gewichtszunahme zu minimieren.

Systemischer Lupus erythematoses

In seltenen Fällen können Valproinsäure-haltige Arzneimittel einen systemischen Lupus erythematoses auslösen oder einen bestehenden systemischen Lupus erythematoses erschweren lassen. Daher muss bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses der Nutzen von Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln gegen die möglichen Risiken abgewogen werden.

Hyperammonämie

Die Behandlung mit Valproat kann eine Hyperammonämie verursachen. Daher sollten Ammoniak- und Valproatserumspiegel bei Manifestation von Symptomen wie Apathie, Somnolenz, Erbrechen, Hypotonie oder Erhöhung der Anfallshäufigkeit bestimmt werden; Valproat-Dosen müssen möglicherweise reduziert werden.

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

Knochenmarkschädigung

Patienten mit einer vorausgegangenen Knochenmarkschädigung müssen streng überwacht werden.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Da die Überwachung der Serumkonzentration allein irreführend sein kann, sollte die Dosisanpassung entsprechend dem klinischen Befund erfolgen.

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

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

Kinder jünger als 3 Jahre

Bei Kindern unter 3 Jahren wird eine Monotherapie mit Valproat empfohlen. Vor Therapiebeginn muss der Nutzen der antiepileptischen Behandlung gegen das Risiko von Leberschäden oder Pankreatitis abgewogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Salicylaten muss bei diesen Patienten aufgrund des Hepatotoxizitätsrisikos vermieden werden.

Schilddrüsenhormone

Abhängig von seiner Plasmakonzentration kann Valproat Schilddrüsenhormone aus deren Plasmaproteinbindungen verdrängen und deren Metabolisierung erhöhen, was zur falschen Diagnose einer Schilddrüsenunterfunktion führen kann.

Diabetiker

Valproat wird hauptsächlich über die Nieren, teilweise in Form von Ketonkörpern ausgeschieden; dies kann zu falsch-positiven Ergebnissen im Urintest zur Feststellung von Diabetes führen.

Patienten mit bekannter mitochondrialer Erkrankung bzw. mit Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung

Valproat kann die klinischen Anzeichen für zugrunde liegende mitochondriale Erkrankungen, die durch Mutationen der mitochondrialen DNA oder auch des kernkodierten POLG-Gens verursacht werden, auslösen oder verstärken. Insbesondere wurde bei Patienten mit hereditären 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 berichtet.

An POLG-verwandte Erkrankungen ist zu denken 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, zerebellärer Ataxie, Ophthalmoplegie oder komplizierter Migräne mit

okzipitaler Aura. Die Untersuchung auf POLG-Mutationen hat entsprechend der derzeitigen klinischen Praxis für die diagnostische Bewertung solcher Erkrankungen zu erfolgen (siehe Abschnitt 4.3).

Carbapeneme

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

Verschlimmerung der Krampfanfälle

Wie bei anderen Antiepileptika können einige Patienten anstelle einer Verbesserung eine reversible Verschlechterung der Krampfhäufigkeit und Schwere (einschließlich Status epilepticus) oder das Auftreten neuer Arten von Krämpfen mit Valproat erleben. Bei verschlimmerten Krämpfen sollte den Patienten geraten werden, unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen (siehe Abschnitt 4.8).

valproat-biomo 300 mg bzw. 500 mg enthält 42 mg bzw. 70 mg Natrium pro Retardtablette, entsprechend 2,1 % bzw. 3,5 % 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 Valproat auf andere Arzneimittel

Neuroleptika, MAO-Hemmer, Antidepressiva, Benzodiazepine

Valproat kann die Wirkung anderer psychotroper Substanzen, wie Neuroleptika, MAO-Hemmern, Antidepressiva und Benzodiazepinen, verstärken; daher ist eine sorgfältige klinische Überwachung angeraten und, sofern erforderlich, soll die Dosis angepasst werden. Die Kombination mit Clonazepam kann Absencen auslösen.

Lithium

Valproat hat keinen Einfluss auf die Serumkonzentrationen von Lithium.

Alkohol

Valproat kann die Wirkung von Alkohol verstärken. Daher sollte der Konsum von Alkohol während der Valproattherapie vermieden werden.

Phenobarbital

Valproat erhöht die Plasmakonzentrationen von Phenobarbital (wegen der Hemmung des hepatischen Metabolismus) und kann vor allem bei Kindern zu Sedierung führen. Daher wird eine klinische Überwachung während der ersten 15 Tage einer Kombinationstherapie mit sofortiger Verringerung der Phenobarbitaldosierung beim Auftreten von Sedierung und, sofern notwendig, die Bestimmung der Plasmaspiegel von Phenobarbital empfohlen.

Primidon

Valproat erhöht die Plasmaspiegel von Primidon, wodurch es zur Verstärkung seiner Nebenwirkungen (wie z. B. Sedierung) kommt; diese Anzeichen verschwinden bei längerdauernder Behandlung. Besonders zu Beginn einer Kombinationsbehandlung wird eine sorgfältige klinische Überwachung mit eventueller Anpassung der Dosierung empfohlen.

Phenytoin

Valproat senkt die Gesamtplasmakonzentration von Phenytoin. Darüber hinaus erhöht Valproat freies Phenytoin und führt dadurch möglicherweise zu Überdosierungssymptomen (Valproinsäure verdrängt Phenytoin aus der Plasmaproteinbindung und hemmt seinen hepatischen Abbau). Daher wird eine sorgfältige klinische Überwachung empfohlen. Bei Bestimmung der Plasmaspiegel von Phenytoin ist der freie Anteil zu untersuchen.

Carbamazepin

Über klinische Toxizität wurde in Fällen, in denen Valproat zusammen mit Carbamazepin verabreicht wurde, berichtet, da Valproat die toxischen Effekte von Carbamazepin verstärken kann. Klinische Überwachung, speziell zu Beginn der Kombinationsbehandlung, gegebenenfalls mit Dosisanpassung, wird empfohlen.

Lamotrigin

Valproat kann den Metabolismus von Lamotrigin hemmen und seine mittlere Halbwertszeit erhöhen; die Dosierung ist, sofern erforderlich, anzupassen (Senkung der Lamotrigin-Dosis). Die Kombination von Lamotrigin und Valproat kann das Risiko von (schweren) Hautreaktionen, speziell bei Kindern, erhöhen. Daher wird eine klinische Überwachung und Dosisreduktion von Lamotrigin (falls erforderlich) empfohlen.

Zidovudin

Valproat kann die Plasmakonzentration von Zidovudin erhöhen, was zur Erhöhung der Toxizität von Zidovudin führt.

Vitamin-K-abhängige Antikoagulanzen und Acetylsalicylsäure

Die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin, anderen Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ, sowie die thrombozytenaggregationshemmende Wirkung von Acetylsalicylsäure können infolge ihrer Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung durch Valproinsäure erhöht sein. Die Thromboplastinzeit sollte bei Anwendung von oralen Antikoagulanzen engmaschig überwacht werden.

Temozolomid

Die gleichzeitige Anwendung von Temozolomid und Valproat kann eine geringfügige Reduzierung der Clearance von Temozolomid verursachen, was aber nicht als klinisch relevant erachtet wird.

Felbamat

Valproinsäure kann den Serumspiegel von Felbamat um etwa 50 % erhöhen durch Verringerung der durchschnittlichen Clearance von Felbamat um bis zu 16 %. Die Dosierung muss entsprechend der klinischen Überwachung angepasst werden.

Diazepam

Bei gesunden Probanden verdrängte Valproat Diazepam aus der Plasmaalbuminbindung und hemmte dessen Metabolismus. Bei gleichzeitiger Anwendung kann die Konzentration des ungebundenen Diazepams erhöht und die Plasma-Clearance sowie das Verteilungsvolumen des freien Diazepam-Anteils erniedrigt sein (um 25 % bzw. 20 %). Die Halbwertszeit bleibt jedoch unverändert.

Lorazepam

Bei gesunden Personen führte eine gleichzeitige Behandlung mit Valproat und Lorazepam zu einer Reduktion der Plasma-Clearance von Lorazepam um bis zu 40 %.

Topiramat, Acetazolamid

Die gleichzeitige Verabreichung von Valproat mit Topiramat und Acetazolamid wurde mit Enzephalopathie und/oder Hyperammonämie in Verbindung gebracht. Die Patienten sollten daher gegebenenfalls überwacht werden.

Olanzapin

Valproinsäure kann die Plasmakonzentration von Olanzapin erniedrigen.

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. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Valproat muss eine Dosisreduktion von Propofol in Erwägung gezogen werden.

Nimodipin

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Natriumvalproat und Nimodipin behandelt werden, kann die Exposition gegenüber Nimodipin um 50 % erhöht sein.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Valproat

Antiepileptika mit enzyminduzierender Wirkung

(einschließlich *Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin*) können die Valproinsäurekonzentration im Plasma senken. In Kombinationstherapie sollte die Dosierung anhand des Blutspiegels angepasst werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Valproat mit Phenytoin oder Phenobarbital können die Plasmaspiegel von Valproinsäuremetaboliten erhöht werden. Daher sollten Patienten, die mit diesen Substanzen kombiniert behandelt werden, genau auf Anzeichen oder Symptome einer Hyperammonämie überwacht werden.

Felbamat

Die kombinierte Anwendung von Felbamat und Valproat verringert die Valproat-Clearance um 22 - 50 % und kann somit den Valproatserumspiegel erhöhen. Die Valproat-Dosierung sollte auf der Grundlage der Überwachung angepasst werden.

Metamizol

Die gleichzeitige Verabreichung von Valproat mit Metamizol, einem Induktor von metabolisierenden Enzymen wie CYP2B6 und CYP3A4, kann zu einer Reduktion der Plasmakonzentrationen von Valproat mit einer potenziellen Abnahme der klinischen Wirksamkeit führen. Daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung von Metamizol und Valproat Vorsicht geboten; das klinische Ansprechen und/oder die Wirkstoffspiegel sollten gegebenenfalls überwacht werden.

Mefloquin/Chloroquin

Vorsicht ist geboten, da sowohl Mefloquin als auch Chloroquin die Anfallsschwelle senken können. Darüber hinaus kann Mefloquin den Valproatspiegel verringern und damit möglicherweise epileptische Anfälle während der kombinierten Therapie herbeiführen. Die Dosierung von Valproat muss möglicherweise angepasst werden.

Wirkstoffe mit ausgeprägter Proteinbindung

Wirkstoffe mit ausgeprägter Proteinbindung wie Acetylsalicylsäure können Valproinsäure von ihren Bindungsstellen verdrängen und den Gehalt an freier Valproinsäure im Plasma erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Valproat-haltigen Arzneimitteln mit Arzneimitteln, die Acetylsalicylsäure enthalten, sollte bei Kindern unter 12 Jahren vermieden werden und kann bei Jugendlichen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung in Betracht gezogen werden.

Cimetidin/Erythromycin

Im Falle der gleichzeitigen Anwendung von Valproat mit Cimetidin oder Erythromycin kann der Plasmaspiegel von Valproinsäure als Folge eines reduzierten Leberstoffwechsels erhöht werden.

Carbapenem-Antibiotika (z. B. Panipenem, Meropenem, Imipenem)

Abnahmen der Valproinsäurespiegel im Blut wurden berichtet, wenn Wirkstoffe der Carbapenem-Antibiotika gleichzeitig verabreicht wurden, was zu einer Abnahme des Valproinsäurespiegels um 60 – 100 % innerhalb von etwa zwei Tagen führte. Aufgrund des raschen Beginns und des Ausmaßes des Rückgangs wird die gleichzeitige Verabreichung von Carbapenem-Mitteln bei Patienten, die auf Valproat stabilisiert sind, nicht als überschaubar angesehen und sollte daher vermieden werden (siehe 4.4). Wenn eine Behandlung mit dieser Gruppe von Antibiotika unvermeidbar ist, sollte eine genaue Überwachung der Valproinsäureblutspiegel durchgeführt werden.

Rifampicin

Rifampicin kann die Valproinsäure-Serumkonzentration erniedrigen, was zu einem Herabsinken des therapeutischen Effektes führt. Daher kann bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin eine Dosisanpassung von Valproat notwendig sein.

Colestyramin

Colestyramin kann die Resorption von Valproat verringern.

Fluoxetin

Vorsicht ist geboten, da die gleichzeitige Anwendung von Fluoxetin den Serumspiegel von Valproinsäure verändern (erhöhen oder verringern) kann. Daher wird eine Überwachung des Serumspiegels der Valproinsäure empfohlen.

Protease-Inhibitoren

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

Estrogenhaltige Arzneimittel, einschließlich estrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva

Estrogene sind Induktoren der UDP-Glucuronosyltransferase-(UGT-)Isoformen, die an der Glucuronidierung von Valproat beteiligt sind, und können die Clearance von Valproat erhöhen, was zu einer verminderten Serumkonzentration von Valproat und möglicherweise zu einer verminderten Wirksamkeit von Valproat führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Die Kontrolle der Valproatserumspiegel sollte in Betracht gezogen werden.

Im Gegensatz dazu hat Valproat keinen enzyminduzierenden Effekt. Folglich wird die Wirksamkeit östrogenhaltiger Wirkstoffe bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva erhalten, durch Valproat nicht verringert.

Sonstige Wechselwirkungen

Vorsicht ist bei der Anwendung von Natriumvalproat in Kombination mit neueren Antiepileptika, deren pharmakodynamische Eigenschaften noch nicht hinreichend bekannt sind, geboten.

Potenziell hepatotoxisch wirkende Substanzen und Alkohol können die Hepatotoxizität von Valproinsäure verstärken.

Da Valproinsäure hauptsächlich über die Niere in Form von Ketonkörpern ausgeschieden wird, sollte bei Diabetikern mit Verdacht auf Ketoazidose eine mögliche falsch-positive Reaktion eines Tests auf Ketonkörper-Ausscheidung berücksichtigt werden.

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

In Abhängigkeit von der Serumkonzentration führt Valproat zur Verdrängung von Schilddrüsenhormonen aus der Proteinbindung und zu rascherer Metabolisierung, sodass fälschlicherweise ein Verdacht auf Hypothyreose entstehen kann.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Valproat ist zur Behandlung von bipolaren Störungen während der Schwangerschaft kontraindiziert. 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).

Die Therapie mit Valproat darf nicht ohne die Zustimmung eines Arztes beendet werden. Plötzliches Absetzen der Therapie oder unkontrollierte Dosisreduktion kann epileptische Anfälle auslösen, die der schwangeren Frau und/oder dem ungeborenen Kind schaden können.

Teratogenität und Auswirkungen auf die Entwicklung

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

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

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

Angeborene Missbildungen

Daten aus einer Metaanalyse (einschließlich Registern und Kohortenstudien) haben gezeigt, dass es bei 10,73 % der Kinder von Frauen, die an Epilepsie leiden und während der Schwangerschaft eine Monotherapie mit Valproat erhalten haben, zu angeborenen Missbildungen gekommen ist (95 % KI: 8,16 – 13,29). Dies stellt ein höheres Risiko für schwerwiegende Missbildungen als in der Allgemeinbevölkerung dar, in der das Risiko bei ca. 2 – 3 % liegt. Das Risiko ist dosisabhängig, doch es lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen.

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

Die Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib kann durch Missbildungen des Ohres und/oder der Nase (Sekundäreffekt) und/oder durch direkte Toxizität auf die Hörfunktion auch zu Hörstörung/Taubheit führen. Es wurden Fälle sowohl mit einseitiger als auch mit beidseitiger Taubheit oder Hörstörung beschrieben. Der Ausgang wurde nicht bei allen Fällen berichtet. Wenn der Ausgang berichtet wurde, erholte sich die Mehrheit der Betroffenen nicht.

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

Entwicklungsstörungen

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

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

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

Über die langfristigen Auswirkungen liegen nur begrenzte Daten vor.

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

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

Verfügbare Daten deuten auf eine erhöhte Inzidenz für geringfügige oder schwerwiegende Fehlbildungen (siehe oben) bei Kindern von Müttern unter einer Valproattherapie im Vergleich zu einer Behandlung mit anderen Antiepileptika hin.

Frauen im gebärfähigen Alter

Estrogenhaltige Arzneimittel

Estrogenhaltige Arzneimittel, einschließlich estrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva, können die Clearance von Valproat erhöhen, was zu einer verminderten Serumkonzentration von Valproat und möglicherweise zu einer verminderten Wirksamkeit von Valproat führen kann (siehe Abschnitte 4.4. und 4.5).

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 Störungen 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).
- Auf eine Kombination mit anderen Antiepileptika sollte verzichtet werden.

- Darüber hinaus sollte eine regelmäßige Kontrolle der Serumkonzentration durchgeführt werden. Nach einer annähernd konstanten Konzentration der freien Valproinsäure im ersten und zweiten Trimester, wurde eine Zunahme um das Dreifache des freien Valproats im dritten Trimester zum Geburtsdatum beobachtet.
- Valproat passiert die Plazenta und erreicht höhere Werte im fetalen Serum als im mütterlichen Serum.

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 Missbildungen zu erkennen. Eine Folsäure-Supplementierung vor der Schwangerschaft kann das Risiko für Neuralrohrdefekte, das bei allen Schwangerschaften besteht, möglicherweise senken. Jedoch lassen verfügbare Daten nicht darauf schließen, dass eine solche Supplementierung Geburtsfehler oder Missbildungen, die durch eine Exposition gegenüber Valproat bedingt sind, verhindert.

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.

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 (Abschnitt 4.8).

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit valproat-biomo verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit valproat-biomo 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). Aus Fallberichten geht hervor, dass die Fertilitätsstörungen nach dem Absetzen der Behandlung reversibel sind.

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

Durch die Behandlung mit valproat-biomo Retardtabletten können die Anfälle so weit kontrolliert werden, dass der Patient zum Erwerb eines Führerscheins befähigt ist.

Dennoch sind Patienten für den Fall, dass sie Fahrzeuge führen oder Maschinen bedienen, auf das Risiko der vorübergehenden Benommenheit, speziell bei antikonvulsiver Mehrfachtherapie oder in Verbindung mit Benzodiazepinen, aufmerksam zu machen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

<i>Sehr häufig</i>	$\geq 1/10$
<i>Häufig</i>	$\geq 1/100, < 1/10$
<i>Gelegentlich</i>	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
<i>Selten</i>	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
<i>Sehr selten</i>	$< 1/10\ 000$
<i>Nicht bekannt</i>	<i>Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar</i>

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Myelodysplastisches Syndrom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie, Thrombozytopenie	Panzytopenie**, Leukopenie**	Knochenmarkschädigung (einschließlich Aplasie der roten Blutkörperchen, Agranulozytose, makrozytäre Anämie Makrozytose)
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktion (von Hautausschlag bis hin zu Überempfindlichkeitsreaktionen)
Endokrine Erkrankungen			Syndrom der unangemessenen antidiuretischen Hormonsekretion (SIADH), Hyperandrogenämie (Hirsutismus, Virilisierung Akne, männliche Alopezie und/oder erhöhte Androgenspiegel)	Hypothyreoidismus, Erhöhung des Testosteronspiegels
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie, Anorexia**, Appetitzunahme**, Gewichtszunahme**		Hyperammonämie**, Adipositas
Psychiatrische Erkrankungen		Reizbarkeit*, Halluzinationen*, Verwirrtheit*, Aggressionen*, Agitation*, Aufmerksamkeitsstörungen		Verhaltensstörung*, psychomotorische Hyperaktivität*, Lenschwäche*
Erkrankungen des Nervensystems	Tremor**	Extrapyramidale Erkrankung, Stupor**, Somnolenz**, Konvulsion,	Koma**, Spasmen, Ataxie, Enzephalopathie,	Chronische Enzephalopathie**, reversible Demenz**, zerebrale Atrophie**, kognitive Beeinträchtigung

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
		eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Kopfschmerzen, Nystagmus, Schwindel	Lethargie, reversibles Parkinson, Parästhesie, verstärkte Krämpfe (siehe Abschnitt 4.4)	Diplopie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Hörverlust		
Gefäßerkrankungen		Hämorrhagie	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Pleuraerguss	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nausea	Erbrechen, Zahnfleischerkrankung, insbesondere Gingivalhyperplasie, Oberbauchschmerzen**, Diarrhö**	Hypersalivation, Pankreatitis**	
Leber- und Gallenerkrankungen			Eingeschränkte Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Überempfindlichkeitsreaktionen, vorübergehender und/oder dosisabhängiger Haarausfall, Nagel- und Nagelbettterkrankungen	Angioödem, Hautausschlag, Haarstörung (z. B. veränderte Haarstruktur, Änderung der Haarfarbe, abnormes Haarwachstum)	Toxische epidermale Nekrolyse, Steven-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemische Syndrome (DRESS Syndrom)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			verringerte Knochenmineraldichte**, Osteopenie**, Osteoporose und Frakturen**	Systemischer Lupus erythematoses, Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkontinenz	Niereninsuffizienz	Enuresis*, tubulo-interstitielle Nephritis, reversibles Fanconi Syndrom**

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Dysmenorrhö	Amenorrhö	Männliche Unfruchtbarkeit, polyzystisches Ovarialsyndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Hypothermie, periphere Ödeme	
Untersuchungen				Blutgerinnungsfaktor erniedrigt**, abnormale Gerinnungstests**, Biotinmangel/Biotinidase-Mangel

* Diese Nebenwirkungen wurden überwiegend bei Kindern und Jugendlichen beobachtet.

**** Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Valproinsäure hemmt die sekundäre Phase der Thrombozytenaggregation, wodurch es zu einer Verlängerung der Blutungszeit und häufig zu Thrombozytopenie kommt. Diese Veränderungen treten gewöhnlich beim Überschreiten der empfohlenen Dosierung auf und sind reversibel. Eine Thrombozytopathie hervorgerufen durch einen Mangel an Faktor VIII/von-Willebrand-Faktor kann ebenso zu einer Verlängerung der Blutungszeit führen. Eine isolierte Abnahme des Fibrinogens kann auch auftreten.

Häufig kann es zu leichten, reversiblen Knochenmarkssuppressionen kommen. Spontane Hämatome oder Blutungen sind eine Indikation, die Medikation bis zur Klärung der Ursachen abzusetzen. Agranulozytose und gelegentlich Lymphozytose können auftreten. Erythrozytenhypoplasien und Panzytopenien wurden selten berichtet; Leukopenien wurden häufig berichtet; das Blutbild normalisierte sich jedoch nach Behandlungsende wieder.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Eine Hyperammonämie ohne Veränderung der Leberfunktionswerte kann auftreten. Isolierte, mittelgradige Hyperammonämien können häufig auftreten, sind üblicherweise vorübergehend und im Allgemeinen kein Grund für einen Therapieabbruch. Sie können jedoch von klinischen Symptomen wie Erbrechen, Ataxie und zunehmender Bewusstseinstörung begleitet sein. Bei Auftreten derartiger Symptome ist Natriumvalproat abzusetzen. Auch über Hyperammonämie mit neurologischen Begleitsymptomen wurde berichtet (siehe unter Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). In solchen Fällen werden weitere Untersuchungen empfohlen.

Die Gewichtszunahme sollte genau überwacht werden, da dies ein Risiko für die Entwicklung des polyzystischen Ovarialsyndroms darstellen kann. Magersucht oder erhöhter Appetit können ebenso auftreten.

Psychiatrische Erkrankungen

Depressionen können auftreten, die Häufigkeit ist nicht bekannt.

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

Erkrankungen des Nervensystems

Es wurden Parästhesien berichtet. Posturaler Tremor, Somnolenz, Ataxie und Schwindel können als vorübergehende und/oder dosisabhängige Nebenwirkungen auftreten.

Es kann zu einer Sedierung kommen, gewöhnlich bei Kombinationsbehandlung mit anderen Antiepileptika. Bei Monotherapie tritt diese Wirkung in seltenen Fällen in einem frühen Behandlungsstadium auf und ist im Allgemeinen vorübergehend.

Lethargie, die sich manchmal bis zum Stupor steigern kann und Verwirrung bis zum vorübergehenden Koma (Enzephalopathie) die manchmal mit Halluzinationen oder Krampfanfällen begleitet sind, wurden berichtet. Diese Fälle wurden häufig mit überhöhten Anfangsdosen, zu schneller Dosissteigerung oder gleichzeitiger Anwendung anderer Antiepileptika, vor allem Phenobarbital und Topiramat, in Verbindung gebracht. Sie bildeten sich üblicherweise nach Absetzen der Medikation oder Senkung der Dosis zurück.

Eine Enzephalopathie kann sich kurz nach der Anwendung von Valproat-haltigen Arzneimitteln entwickeln. Dieser Effekt ist reversibel nach Absetzen des Medikaments; seine Pathogenese bleibt unklar. In Verbindung mit diesem Effekt wurden erhöhte Ammoniumspiegel und, mit gleichzeitiger Verwendung von Phenobarbital, erhöhte Spiegel an Phenobarbital, berichtet.

Insbesondere unter hohen Dosen oder unter einer Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, wurde eine chronische Enzephalopathie mit neurologischen Symptomen und Störungen der höheren kortikalen Funktionen beschrieben. Die Pathogenese dieser Störungen ist nicht geklärt.

Es wurden Fälle reversibler extrapyramidaler Störungen einschließlich Parkinsonismus oder reversibler Demenz gemeinsam mit reversibler zerebraler Atrophie berichtet.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Über reversible und irreversible Fälle von Tinnitus und Hörverlust wurde berichtet; ein ursächlicher Zusammenhang mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln wurde jedoch nicht nachgewiesen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Es wurde das Auftreten einer Pankreatitis, die manchmal tödlich verlaufen kann, berichtet. Bei Kindern ist das Risiko erheblich erhöht, insbesondere bei Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika (siehe Abschnitt 4.4). Es kann zu einer Appetitsteigerung kommen, und die Einnahme von Valproat führt sehr häufig zu Gewichtszunahme, die ausgeprägt und fortschreitend verlaufen kann (siehe Abschnitt 4.4). Gewichtsverlust wurde berichtet.

Häufig kommt es zu Behandlungsbeginn zu leichten Beschwerden im Magen-Darm-Bereich, Oberbauchschmerzen sowie zu Übelkeit. Derartige Erscheinungen können üblicherweise durch Einnahme von valproat-biomo Retardtabletten während oder nach einer Mahlzeit oder durch Verwendung der magensaftresistenten valproat-biomo Kapseln verhindert werden. Erbrechen, Durchfall, Appetitlosigkeit und Verstopfung können auftreten.

Leber- und Gallenerkrankungen

Anfänglich kann es zu einer vorübergehenden Erhöhung der Transaminasen kommen. Gelegentlich wurde von schweren Leberschäden mit manchmal tödlichem Verlauf nach der Einnahme von Natriumvalproat berichtet (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ für die Anwendung). Selten wurde von Porphyrie berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Bei einigen Patienten wurde häufig vorübergehender Haarausfall festgestellt, der jedoch dosisabhängig ist. Das Haar beginnt üblicherweise innerhalb von 6 Monaten nachzuwachsen, wobei das Haar jedoch gewellter sein kann als vorher.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Ein reversibles Fanconi-Syndrom (proximale Tubulopathie, die zu metabolische Azidose, Glukosurie, Aminoazidurie, Phosphaturie und Urikosurie führt) wurde im Zusammenhang mit Valproat-Behandlung berichtet, aber der Wirkmechanismus ist nicht geklärt.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten ist eine Gynäkomastie aufgetreten.

Untersuchungen

Gerinnungsfaktoren können erniedrigt werden, veränderte Resultate in Koagulationstests (z. B. verlängerte Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit oder INR) sind möglich.

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

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

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Valproat bei Kindern und Jugendlichen ist vergleichbar mit dem bei Erwachsenen. Einige Nebenwirkungen sind jedoch schwerwiegender oder treten hauptsächlich bei Kindern auf. Für Kleinkinder und Kinder unter 3 Jahren besteht ein besonderes Risiko

schwerwiegender Leberschäden. Bei jungen Kindern besteht außerdem ein besonderes Risiko einer Pankreatitis. Diese Risiken nehmen mit zunehmendem Alter ab (siehe Abschnitt 4.4). Psychiatrische Störungen wie Aggression, Agitiertheit, Aufmerksamkeitsstörungen, abnormales Verhalten, psychomotorische Hyperaktivität und Lernschwäche werden hauptsächlich bei Kindern beobachtet. Basierend auf einer begrenzten Anzahl an Fällen nach Markteinführung wurden Fanconi-Syndrom, Enuresis und Gingivalhyperplasie bei Kindern und Jugendlichen häufiger berichtet als bei Erwachsenen.

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Fälle von versehentlicher oder absichtlicher Überdosierung wurden berichtet. Bei Plasmakonzentrationen, die das 5- bis 6-Fache der maximalen therapeutischen Spiegel betragen, sind keine anderen Symptome als Übelkeit, Erbrechen und Schwindel zu erwarten.

Bei massiver Überdosierung, d. h. bei Plasmakonzentrationen, die 10- bis 20-mal höher sind als die maximalen therapeutischen Spiegel, kann es zu schwerer zentralnervöser Dämpfung und Atemdepression kommen.

Symptome

Symptome und Anzeichen einer massiven Überdosierung sind in der Regel Koma, Muskelschwäche, Hyporeflexie/Areflexie, Miosis, eingeschränkte Atemfunktion, metabolische Azidose, Hypotonie und Kreislaufkollaps/Schock.

Die Symptomatik kann allerdings stark variieren, und bei sehr hohen Plasmaspiegeln traten auch epileptische Anfälle auf (siehe auch Abschnitt 5.2. „Pharmakokinetische Eigenschaften“). Über das Auftreten zerebraler Ödeme und intrakranieller Hypertonie wurde berichtet. Einzelne Fälle einer massiven Überdosierung mit tödlichem Ausgang wurden publiziert. Der in den Valproat-Formulierungen enthaltene Natriumgehalt kann bei einer Überdosierung möglicherweise zu Hypernatriämie führen.

Behandlung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen einschließlich der Entfernung des Wirkstoffes aus dem Organismus und Stützung der Vitalfunktionen. Magenspülung (bis zu 10 bis 12 Stunden nach der Einnahme) mit Aspirationsschutz und, falls erforderlich, intensivmedizinische Überwachung.

Hämodialyse und forcierte Diurese wurde erfolgreich angewandt, jedoch wird nur die freie Valproinsäure (ca. 10 %) eliminiert. Die Peritonealdialyse ist weniger effektiv.

Die Wirksamkeit einer hämatogenen Kohleperfusion, vollständige Plasmasubstitution und -transfusion kann nicht beurteilt werden, da keine ausreichenden Erfahrungen hierzu vorliegen.

Es wird deshalb eine internistische intensive Therapie mit Überwachung der Serumkonzentrationen, insbesondere bei Kindern, empfohlen, jedoch ohne spezielle Entgiftungsmaßnahmen.

In einigen Fällen wurde mittels intravenöser Verabreichung von Naloxon erfolgreich die Bewusstseinstörung bei Patienten behandelt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Natriumvalproat ist ein Antiepileptikum.

Als Wirkmechanismus wird am ehesten eine Verstärkung der inhibitorischen Wirkung von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) durch eine Beeinflussung der weiteren Synthese bzw. Metabolisierung der GABA angenommen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Valproat wird gut resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %. Maximale Plasmaspiegel werden nach ca. 1 – 6 Stunden erreicht, abhängig von der Darreichungsform. Mit valproat-biomo-Retardtabletten wird der mittlere maximale Plasmaspiegel nach ca. 6 – 14 Stunden erreicht. Der Plasmaspiegel im Steady-State wird innerhalb von 3 – 4 Tagen erzielt. Therapeutisch wirksame Plasmaspiegel befinden sich im Bereich von 40 – 100 mg/l (278 – 694 µmol/l). Die Plasmaspiegel zeigen eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität.

Verteilung

Die Valproinsäurebindung an die Serumproteine beträgt ungefähr 80 – 95 %. Bei einem Plasmaspiegel über 100 mg/l erhöht sich die freie Fraktion. Die Valproinsäure ist hauptsächlich im Blut verteilt. Die Konzentration von Valproinsäure in der zerebrospinalen Flüssigkeit ist vergleichbar mit der freien Valproinsäurekonzentration im Plasma. Valproinsäure passiert die Plazenta und tritt in die Muttermilch über (1 – 10 % der totalen Serumkonzentration).

Biotransformation

Valproinsäure wird in der Leber metabolisiert, hauptsächlich glukuronidiert. Valproinsäure inhibiert das Cytochrom-P₄₅₀-Enzymsystem.

Elimination

Valproinsäure wird hauptsächlich über den Urin in Form von Glukuronidaten ausgeschieden. Die Plasmaeliminationshalbwertszeit beträgt 10 – 15 Stunden und ist bei Kindern mit 6 - 10 Stunden signifikant kürzer.

valproat-biomo Retardtabletten sind eine Darreichungsform mit verzögerter Wirkstofffreisetzung, die in pharmakokinetischen Studien geringere Fluktuation der Plasmakonzentration, verglichen mit anderen etablierten konventionellen Formulierungen von Valproinsäure, gezeigt hat. Für valproat-biomo Retardtabletten korreliert die pharmakologische Wirkung nicht eindeutig mit dem totalen oder freien (ungebundenen) Plasma-valproinsäurespiegel. In Fällen, in denen die Messung der Plasmakonzentration für notwendig erachtet wird, ist aufgrund der Pharmakokinetik von valproat-biomo Retardtabletten die Bestimmung der Plasmaspiegel wenig abhängig vom Zeitpunkt der Blutabnahme.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Valproinsäure kann bei älteren Patienten wegen eines erhöhten Verteilungsvolumens und einer verminderten Proteinbindung, die zu einer Erhöhung der freien Wirkstoffkonzentration führen kann, verändert sein.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Die Pharmakokinetik der Valproinsäure kann bei Patienten mit renaler Insuffizienz aufgrund der verminderten Proteinbindung, die zu einer Erhöhung der freien Wirkstoffkonzentration führt, verändert sein.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Die Eliminationshalbwertszeiten bei Patienten mit Zirrhose und bei Patienten, die von einer akuten Hepatitis genesen, waren im Vergleich zu Kontrollgruppen signifikant verlängert, was auf eine beeinträchtigte Clearance bei Patienten mit Leberfunktionsstörung hindeutet.

valproat-biomo Retardtabletten sind hinsichtlich der mittleren Flächen unter der Plasmakonzentrationszeitkurve zu anderen verzögert freisetzenden Valproinsäureformulierungen bioäquivalent. Pharmakokinetische Daten im Steady-State zeigen, dass die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die minimale Plasmakonzentration (C_{min}) von valproat-biomo-Retardtabletten innerhalb des therapeutisch wirksamen Bereichs des Plasmaspiegels, der allgemein für Natriumvalproat akzeptiert wird, liegen.

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche über 10 Jahren weisen eine ähnliche Valproat-Clearance wie Erwachsene auf. Bei Kindern unter 10 Jahren variiert die systemische Clearance von Valproat mit dem Alter. Bei Neugeborenen und Kleinkindern bis zu einem Alter von 2 Monaten ist die Valproat-Clearance, verglichen mit der bei Erwachsenen, vermindert und ist direkt nach der Geburt am niedrigsten. In der wissenschaftlichen Literatur zeigt sich bei Kleinkindern unter 2 Monaten eine erhebliche Variabilität der Halbwertszeit, die von 1 bis 67 Stunden reichte. Bei Kindern von 2 - 10 Jahren ist die Valproat-Clearance 50 % höher als bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur chronischen Toxizität mit Valproinsäure wurde eine Verringerung der Spermatogenese und Hodenatrophie an Ratten und Hunden beobachtet.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurden bei erwachsenen Ratten und Hunden nach oraler Verabreichung einer Dosis von 1 250 mg/kg/Tag bzw. 150 mg/kg/Tag Hodendegeneration/-atrophie oder Anomalien der Spermatogenese und eine Abnahme des Hodengewichts festgestellt.

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

Genotoxizitätsstudien zeigten kein mutagenes Potenzial. In Studien zum karzinogenen Potenzial wurde eine erhöhte Inzidenz von subkutanen Fibrosarkomen bei männlichen Ratten beobachtet. Die Signifikanz dieser Beobachtungen für den Menschen ist nicht bekannt. Valproinsäure erwies sich beim Tier eindeutig als teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Citronensäure-Monohydrat

Ethylcellulose

Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) (enthält Sorbinsäure)

Talkum

Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug

AmmoniummethacrylatCopolymer (Typ A & B) (enthält Sorbinsäure)
Talkum
Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
Titandioxid (E 171)
Triethylcitrat
Vanillin

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis fest verschlossen halten.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

a) Braunglas-Flasche (hydrolytische Resistenz Klasse III, Ph.Eur.) mit weißem HDPE-Originalitäts-Schraubverschluss und weißem HDPE-Bruchring, in einem Umkarton.

bzw. alternativ

b) zylindrischer HDPE-Tablettenbehälter mit LDPE-Originalitäts-Schnappverschluss mit LDPE-Bruchring und LDPE-Dichtlippe, in einem Umkarton.

Packungsgrößen: 30, 50, 100, 200 (2 x 100) Retardtabletten, Klinikpackungen mit 500 (5 x 100) Retardtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

biomo pharma GmbH
Josef-Dietzgen-Straße 3
53773 Hennef
Deutschland
Tel.: 02242 8740-0
Fax: 02242 8740-499
E-Mail: biomo@biomopharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

valproat-biomo 300 mg Retardtabletten: 54240.00.00

valproat-biomo 500 mg Retardtabletten: 54240.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 2. Juli 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 8. Juni 2006

10. STAND DER INFORMATION

02.2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig