

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

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Valproat STADA® 300 mg Retardtabletten
 Valproat STADA® 500 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Valproat STADA® 300 mg

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Retardtablette enthält bis zu 29,1 mg Natrium.

Valproat STADA® 500 mg

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Retardtablette enthält bis zu 48,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Weiß, oblongförmige Retardtablette mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Tabletten können in gleiche Dosen geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von

- generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen,
- partiellen (fokalen) Anfällen und sekundär-generalisierten Anfällen sowie zur Kombinationsbehandlung, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.

Hinweis

Bei Kleinkindern bis zum Alter von einschließlich 3 Jahren sind Valproinsäure-haltige Antiepileptika nur in Ausnahmefällen Therapie der ersten Wahl (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Hinweis

Bei der Umstellung von einer vorherigen Behandlung mit anderen (nicht retardierten) Darreichungsformen auf Valproat STADA® müssen ausreichende Serumspiegel von Valproinsäure sichergestellt werden.

Die Dosierung sollte von einem Spezialisten nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten festgelegt und überwacht werden. Sie sollte hauptsächlich anhand klinischer Parameter und nicht anhand der Ergebnisse der Routinekontrollen der Serumkonzentra-

tion festgelegt werden. Die Bestimmung der Serumspiegel kann hilfreich sein, falls toxische Symptome auftreten oder die Behandlung unwirksam bleibt (siehe Abschnitt 5.2). Ziel der Behandlung ist Anfallsfreiheit bei möglichst niedriger Dosierung.

Es wird empfohlen, die Dosis schrittweise (einschleichend) bis auf die optimal wirksame Dosis zu erhöhen. Verschiedene Dosisstärken und Darreichungsformen stehen zur Verfügung, um die allmählichen Dosissteigerungen und eine genaue Titration der Erhaltungsdosis zu erleichtern.

Bei Anwendung als Monotherapie beträgt die übliche **Initialdosis** 5–10 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht. Alle 4–7 Tage sollte die Dosis um ca. 5 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht erhöht werden.

In einigen Fällen kann es 4–6 Wochen dauern, bis die volle Wirkung erreicht ist. Die Tagesdosen sollten daher nicht zu rasch über die mittleren Werte hinaus erhöht werden.

Die **mittlere Tagesdosis** während einer Langzeittherapie beträgt in der Regel:

- Erwachsene und ältere Patienten: 20 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht
- Jugendliche: 25 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht
- Kinder: 30 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht

Als Orientierungshilfe werden die folgenden täglichen Erhaltungsdosen empfohlen:

Siehe Tabelle

Wird Valproat STADA® in **Kombination** mit oder als **Substitutionstherapie** für eine vorausgegangene Medikation angewendet, muss die Dosis der bis dahin eingenommenen Antiepileptika, insbesondere die von Phenobarbital, unverzüglich reduziert werden. Falls die vorausgegangene Medikation abgesetzt wird, muss dies ausschleichend geschehen.

Da die enzyminduzierende Wirkung anderer Antiepileptika reversibel ist, ist der Valproinsäurespiegel ca. 4–6 Wochen nach der letzten Einnahme eines solchen Arzneimittels zu kontrollieren und die Tagesdosis gegebenenfalls entsprechend zu reduzieren.

Patienten mit Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann es erforderlich sein, die Dosis zu verringern, oder bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, die Dosis zu erhöhen. Valproat ist dialysierbar (siehe Abschnitt 4.9). Die Dosie-

rung sollte entsprechend der klinischen Überwachung des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit Hypoproteinämie

Bei Patienten mit Hypoproteinämie muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Serum berücksichtigt und die Dosis ggf. entsprechend reduziert werden. Entscheidend für jede Dosisanpassung ist jedoch das klinische Bild, da die Bestimmung der Valproinsäure-Gesamtkonzentration im Serum zu falschen Schlussfolgerungen führen kann (siehe Abschnitt 5.2).

Die Tagesdosis wird auf einmal oder in zwei Teildosen verabreicht.

Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter

Die Behandlung mit Valproat muss von einem in der Therapie von Epilepsie erfahrenen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden.

Valproat darf nur dann bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden. Valproat wird entsprechend dem Valproat-Schwangerschaftsverhütungsprogramms 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).

Art und Dauer der Anwendung

Die Retardtabletten sollen möglichst 1 Stunde vor dem Essen (morgens nüchtern) eingenommen werden. Falls dabei gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, sollten die Retardtabletten während oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Sie sollen unzerkaut, ganz oder in zwei Hälften, mit reichlich Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) geschluckt werden.

Die Epilepsie-Behandlung ist immer eine Langzeittherapie.

Über die Dosiseinstellung, die Behandlungsdauer und das Absetzen von Valproat sollte ein Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) aufgrund der individuellen Situation entscheiden. Im Regelfall ist eine Verringerung der Dosis oder ein Absetzen des Arzneimittels frühestens nach 2- bis 3-jähriger Anfallsfreiheit in Erwägung zu ziehen. Das Absetzen muss in schrittweiser Dosisreduktion über einen Zeitraum von mehreren

Lebensalter	Körpergewicht	Mittlere Erhaltungsdosis in mg*/Tag
Kinder**		
3 bis 6 Jahre	ca. 15–25 kg	450–600
7 bis 14 Jahre	ca. 25–40 kg	750–1200
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40–60 kg	1000–1500
Erwachsene	ab ca. 60 kg	1200–2100

* Angaben in mg Natriumvalproat.

** Hinweis: Bei Kindern bis zu 3 Jahren sollten vorzugsweise Darreichungsformen mit geringem Wirkstoffgehalt (z.B. Lösung) angewendet werden. Zur Behandlung von Kindern ≥ 3 Jahren können Valproat STADA® 300 mg Retardtabletten, die in gleiche Hälften geteilt werden können, verwendet werden

Monaten bis zwei Jahren erfolgen. Kinder kann man aus der Dosierung pro kg Körpergewicht „herauswachsen“ lassen, statt ihre Dosis dem Alter entsprechend anzupassen, der EEG-Befund darf sich dabei jedoch nicht verschlechtern.

Erfahrungen mit der Langzeitanwendung von Valproat liegen nur in begrenztem Umfang vor, dies gilt besonders für Kinder unter 6 Jahren.

4.3 Gegenanzeigen

Valproat STADA® ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen Valproinsäure oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Lebererkrankungen in der Eigen- oder Familienanamnese oder aktuelle schwere Leber- oder Pankreasinsuffizienz,
- Leberinsuffizienz mit tödlichem Ausgang während einer Valproinsäuretherapie bei Geschwistern,
- Porphyrie,
- Blutgerinnungsstörungen,
- 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 (siehe Abschnitt 4.4) besteht,
- während der Schwangerschaft, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6),
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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 STADA® ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

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

Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms:

Der verordnende Arzt muss sicherstellen,

- dass die jeweils individuellen Umstände der Patientin berücksichtigt werden, wobei sie in diesen Prozess mit einzubinden ist, um ihre Mitwirkung sicher

zustellen, 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 Risikoauflklärung).

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

Mädchen

- Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass die Eltern/Betreuer von Mädchen die Notwendigkeit verstehen, den Spezialisten zu informieren, sobald bei dem 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 Fehlbil-

dungen 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 Intrauterinpessar oder Implantat) oder zwei einander ergänzende Formen der Empfängnisverhütung, einschließlich einer Barrieremethode, sind anzuwenden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sind die jeweils individuellen Umstände der Patientin zu berücksichtigen, wobei sie in diesen Prozess mit einzubinden ist, um ihre Mitwirkung und Einhaltung der gewählten Maßnahmen sicherzustellen. Selbst bei einer vorliegenden Amenorrhö muss die Patientin sämtliche Empfehlungen für eine zuverlässige Verhütung befolgen.

Jährliche Beurteilung der Behandlung durch einen Spezialisten

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

und sicherstellen, dass sie den Inhalt verstanden hat.

Schwangerschaftsplanung

Für die Indikation Epilepsie muss für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, ein in der Behandlung von Epilepsie erfahrener Spezialist die Therapie mit Valproat erneut beurteilen und alternative Behandlungsoptionen erwägen. Es sollte alles daran gesetzt werden, vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisver-

hütung beendet wird auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen (siehe Abschnitt 4.6). Ist eine Umstellung nicht möglich, ist die Frau weiter zu den von Valproat ausgehenden Risiken für das ungeborene Kind aufzuklären, um sie bei der fundierten Entscheidungsfindung hinsichtlich der Familienplanung zu unterstützen.

Schwangerschaft

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

Apotheker müssen sicherstellen,

- dass die Patientenkarte bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt wird und dass die Patientinnen deren Inhalt verstehen,
- dass Patientinnen darüber informiert sind, die Anwendung von Valproat nicht abzubrechen 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.

Warnhinweise

Gelegentlich treten schwere Leberschäden, selten Pankreasschäden auf. Am häufigsten sind Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren betroffen, die an schweren epilepti-

schen Anfällen leiden, insbesondere wenn Valproinsäure mit anderen Antikonvulsiva kombiniert wird oder wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, eine geistige Retardierung oder eine hereditäre Stoffwechselkrankheit vorliegt. Bei dieser Patientengruppe sollte Valproinsäure mit besonderer Vorsicht als Monotherapie und nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Die Leberschäden treten in den meisten Fällen in den ersten 6 Monaten der Behandlung auf, vor allem zwischen der 2. und der 12. Woche. Erfahrungsgemäß nimmt die Häufigkeit der Lebererkrankungen bei Kindern über 3 Jahren (und insbesondere über 10 Jahren) beträchtlich ab. Die genannten Störungen können tödlich verlaufen. Gleichzeitiges Auftreten von Hepatitis und Pankreatitis erhöht das Risiko eines tödlichen Verlaufs.

Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung

Einer schweren oder tödlichen Leber- und/oder Pankreasschädigung können verschiedene unspezifische Symptome vorausgehen, z.B. Zunahme von Häufigkeit/Schwere der Anfälle, Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Agitiertheit, Bewegungsstörungen, Unwohlsein, Schwäche, Appetitlosigkeit, Abneigung gegen gewohnte Speisen oder gegen Valproinsäure, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Lethargie und – besonders im Falle einer Leberschädigung – Hämatome, Epistaxis und lokal begrenzte oder generalisierte Ödeme. Die Patienten, insbesondere Säuglinge und Kleinkinder, müssen sorgfältig auf diese Symptome überwacht werden. Wenn die Symptome andauern oder schwer sind, müssen außer einer gründlichen klinischen Untersuchung entsprechende Laboruntersuchungen (siehe unten: Maßnahmen zur Früherkennung) durchgeführt werden.

Der behandelnde Arzt darf sich aber nicht nur auf die Laborergebnisse stützen, da diese im Normbereich liegen können. Besonders nach Behandlungsbeginn können die Leberenzyme unabhängig von einer Beeinträchtigung der Leberfunktion erhöht sein. Entscheidend für die Interpretation der Laborergebnisse sind daher immer der Verlauf und das klinische Bild.

Maßnahmen zur Früherkennung von Leber- und/oder Pankreasschädigungen

Vor Behandlungsbeginn: ausführliche Anamnese mit besonderem Schwerpunkt auf Stoffwechselstörungen, Hepatopathien, Pankreasaffektionen und Koagulopathien; klinische Untersuchung und Labortests (z.B. PTT, Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren, INR, Gesamtprotein, Blutbild mit Thrombozyten, Bilirubin, SGOT, SGPT, gamma-GT, Lipase, alpha-Amylase, Blutzucker) sollten durchgeführt werden.

Vier Wochen nach Behandlungsbeginn: Kontrolle von Blutgerinnungsparametern wie INR und PTT, SGOT, SGPT, Bilirubin und Amylase.

Bei Kindern ohne auffälligen klinischen Befund sollte regelmäßig, z.B. bei jeder zweiten klinischen Visite, eine Kontrolle des Blutbil-

des mit Thrombozyten, SGOT und SGPT erfolgen.

Bei Patienten mit unauffälligem klinischen Befund, aber pathologischen Laborergebnissen nach vierwöchiger Behandlung sollten drei Kontrolluntersuchungen in maximal zweiwöchentlichen Abständen und danach in monatlichen Abständen bis zum 6. Behandlungsmonat durchgeführt werden.

Bei Patienten ≥ 15 Jahren und Erwachsenen ist vor Behandlungsbeginn sowie während der ersten 6 Monate der Behandlung monatlich eine klinische Untersuchung und eine Kontrolle der Laborwerte erforderlich.

Nach 12-monatiger Therapie ohne auffälligen Befund wird in der Regel davon ausgegangen, dass 2–3 Kontrolluntersuchungen im Jahr ausreichen.

Die Eltern behandelter Kinder müssen über die möglichen Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung informiert und angewiesen werden, im Falle ungewöhnlicher klinischer Symptome den behandelnden Arzt sofort und unabhängig von dem oben genannten Zeitplan zu informieren.

Eine sofortige Beendigung der Therapie muss in Erwägung gezogen werden, wenn eines der folgenden Symptome auftritt:

Unerklärbare Verschlechterung des Allgemeinbefindens, klinische Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung, Blutgerinnungsstörung, Anstieg von SGPT oder SGOT auf mehr als das 2- bis 3-Fache auch ohne klinische Zeichen (an die Möglichkeit einer Induktion der Leberenzyme durch ein Begleitmedikament denken), mäßiger Anstieg von SGPT oder SGOT (1 bis 1,5-fach) bei gleichzeitigem akuten fieberhaften Infekt, ausgeprägte Störung der Blutgerinnungsparameter, Auftreten dosisunabhängiger Nebenwirkungen.

Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten:

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

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. So wurde von Patienten mit angeborenen neurometabolischen Erkrankungen, die durch Mutationen im Gen für das mitochondriale Enzym Polymerase Gamma (POLG) verursacht werden, wie beispielsweise das Alpers-Huttenlocher-Syndrom, eine höhere Rate an durch Valproat induzierten Fällen von akutem Leberversagen und leberbedingten Todesfällen gemeldet.

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

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Hyperammonämie mit neurologischen Symptomen

Bei Verdacht auf eine enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte vor Beginn der Behandlung mit Valproinsäure wegen des Risikos einer durch Valproinsäure verursachten Hyperammonämie eine Stoffwechseluntersuchung durchgeführt werden (siehe auch Abschnitt 4.3).

Wenn Symptome wie Apathie, Somnolenz, Erbrechen, Hypotonie und Zunahme der Anfallshäufigkeit während der Behandlung mit Valproinsäure auftreten, müssen die Serumspiegel von Ammoniak und Valproinsäure bestimmt werden und es kann erforderlich sein, die Dosis von Valproat STADA® zu reduzieren oder es abzusetzen. Ein Absetzen sollte unter Anwendung einer adäquaten Dosis eines anderen Antiepileptikums erfolgen.

Es ist zu beachten, dass nach Beginn der Behandlung mit Valproinsäure eine harmlose Übelkeit, manchmal in Verbindung mit Erbrechen oder Appetitverlust, auftreten kann, die spontan oder nach Dosisreduktion reversibel ist.

Hämatologische Parameter

Es empfiehlt sich, vor Beginn der Behandlung, vor einem chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriff und bei spontanem Auftreten von Hämatomen oder Blutungen das Blutbild (inkl. Thrombozytenzahl), die Blutungszeit und den Gerinnungsstatus zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.8).

Bei gleichzeitiger Gabe von Vitamin-K-Antagonisten wird eine engmaschige Überwachung des INR empfohlen.

Knochenmarkschädigung

Patienten mit Knochenmarkschädigung in der Anamnese müssen streng überwacht werden.

Reaktionen des Immunsystems

Valproinsäure kann, wenn auch selten, einen systemischen Lupus erythematoses auslö-

sen oder einen existierenden systemischen Lupus erythematoses verschlimmern. Deshalb muss bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses der Nutzen von Valproat STADA® gegen mögliche Risiken abgewogen werden. Die Kombination von Lamotrigin und Valproinsäure führt zu einem erhöhten Risiko von (schweren) Hautreaktionen, besonders bei Kindern.

Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hypoproteinämie muss die Zunahme des nicht Protein-gebundenen Valproinsäureanteils im Serum berücksichtigt und die Dosis entsprechend reduziert werden. Bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, kann es erforderlich sein, die Dosis zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.2).

Gewichtszunahme

Die Patienten müssen über die Möglichkeit einer Gewichtszunahme und über mögliche Gegenmaßnahmen informiert werden.

Eine Gewichtszunahme ist sorgfältig zu überwachen, da sie ein Risikofaktor für das polyzystische Ovarialsyndrom ist.

Carbapeneme

Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln und Carbapenemen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Schilddrüsenhormone

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

Sonstige Bestandteile

Valproat STADA® 300 mg

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 29,1 mg Natrium pro Retardtablette, entsprechend 1,5% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Valproat STADA® 500 mg

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 48,5 mg Natrium pro Retardtablette, entsprechend 2,4% 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

Bei Kombination von Valproat mit anderen Antikonvulsiva können additive Wirkungen auf die Serumkonzentrationen der beteiligten Wirkstoffe auftreten.

Valproinsäure wird von folgenden Substanzen beeinflusst

Enzym-induzierende Antiepileptika wie z.B. Phenobarbital, Phenytoin, Primidon und Carbamazepin beschleunigen die Elimination von Valproinsäure und vermindern auf diese Weise deren Wirkung. Dies sollte auch Bedacht werden, wenn die Behandlung mit Enzyminduktoren während der Valproinsäure-Therapie beendet wird, da die Valproinsäure-Plasmakonzentration in den ersten 2 Wochen nach Absetzen des Enzyminduktoren ansteigen kann.

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.

Felbammat führt zu einem dosisabhängigen, linearen Anstieg des freien Valproinsäureanteils im Serum um 18%.

Mefloquin beschleunigt den Abbau von Valproinsäure und weist auch ein eigenes Anfall-auslösendes Potenzial auf. Die gleichzeitige Anwendung kann epileptische Anfälle verursachen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Carbapenemen** und Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln wurde über eine Verringerung der Serumspiegel von Valproinsäure berichtet, die sich auf 60–100% innerhalb von 2 Tagen belief. Aufgrund des schnellen Einsetzens und des Ausmaßes der Plasmaspiegelreduktion, wird die Gabe von Carbapenemen an Patienten, die auf Valproinsäure eingestellt sind, als unkontrollierbar bewertet und sollte daher vermieden werden.

Die Serumkonzentration von Valproinsäure kann durch die gleichzeitige Anwendung von **Cimetidin, Erythromycin und Fluoxetin** ansteigen. Jedoch wurde auch über Fälle berichtet, bei denen die Serumkonzentration von Valproinsäure nach gleichzeitiger Einnahme von Fluoxetin sank.

Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und **Antikoagulanzen oder Acetylsalicylsäure** kann die Blutungsneigung verstärken. Acetylsalicylsäure vermindert außerdem die Bindung von Valproinsäure an Plasmaproteine und kann das Risiko einer Hepatotoxizität erhöhen. Valproinsäure-haltige Arzneimittel sollen nicht gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure zur Fiebersenkung und Schmerzlinderung verabreicht werden. Bei gleichzeitiger Anwendung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Blutgerinnungswerte empfohlen.

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

Valproinsäure beeinflusst

Phenobarbital und Primidon. Valproinsäure hemmt den Metabolismus von Phenobarbital. Die Erhöhung der Phenobarbital-Konzentration durch Valproinsäure, kann sich in Form einer starken Sedierung (besonders bei Kindern) äußern. Falls dies auftritt, muss die Dosis von Phenobarbital bzw. Primidon reduziert werden (Primidon wird zum Teil zu Phenobarbital metabolisiert). Eine engmaschige Überwachung wird besonders in den ersten 15 Tagen einer solchen Kombinationstherapie empfohlen.

Bei Patienten, die bereits mit **Phenytoin** behandelt werden, kann die zusätzliche Gabe von Valproinsäure oder eine Dosiserhöhung dieser Substanz zu einem Anstieg der freien (nicht an Proteine gebundenen, wirksamen) Phenytoin-Fraktion führen, ohne dass die Gesamtkonzentration des Serumphenytoins ansteigt. Dadurch kann das Risiko für Nebenwirkungen, insbesondere für Schädigungen des Gehirns, zunehmen (siehe Abschnitt 4.8).

Unter einer Kombinationstherapie mit Valproinsäure und **Carbamazepin** wurden Symptome beschrieben, die auf eine Verstärkung der toxischen Wirkung von Carbamazepin durch Valproinsäure zurückgeführt werden. Besonders zu Beginn der Kombinationstherapie ist eine klinische Überwachung indiziert, und die Dosis muss nach Bedarf angepasst werden.

Valproat beeinflusst den Metabolismus und die Proteinbindung von **Codein, Diazepam** und **Lorazepam**.

Bei gesunden Probanden verdrängte Valproat **Diazepam** aus der Bindung an Plasmaprotein und hemmte seinen Abbau. Bei einer Kombinationstherapie kann die Konzentration des ungebundenen Diazepam ansteigen. Gleichzeitig können Plasma-Clearance und Verteilungsvolumen der freien Diazepam-Fraktion zurückgehen (um 25% bzw. 20%). Die Halbwertszeit bleibt dabei jedoch unverändert.

Bei gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von Valproat und **Lorazepam** zu einer Verminderung der Plasma-Clearance von Lorazepam um bis zu 40%.

Bei Kindern kann nach gleichzeitiger Verabreichung von **Clonazepam** und Valproinsäure der Serumspiegel von Phenytoin ansteigen.

Valproinsäure hemmt den Abbau von **Lamotrigin**, so dass eine Reduktion von dessen Dosis erforderlich werden kann. Eine Kombination von Lamotrigin und Valproinsäure erhöht das Risiko von (schweren) Hautreaktionen, besonders bei Kindern. Es wurde über einzelne Fälle schwerer Hautreaktionen berichtet, die in den ersten 6 Wochen nach Beginn der Kombinationstherapie auftraten. Zum Teil klangen diese Reaktionen nach dem Absetzen der Medikation oder nach angemessener Behandlung ab.

Valproinsäure kann zu einem Anstieg der Serumkonzentration von **Felbamat** um ca. 50% führen.

Bei Kombination mit **Barbituraten, Neuroleptika und Antidepressiva** kann Valproinsäure die zentral dämpfende Wirkung dieser Arzneimittel verstärken. Bei Patienten, die solche Kombinationen erhalten, sind engmaschige Überwachung und ggf. Dosisanpassungen erforderlich.

Da Valproinsäure zum Teil zu Ketonkörpern abgebaut wird, muss bei Diabetikern mit Verdacht auf Ketoazidose die Möglichkeit eines falsch-positiven Ergebnisses beim **Ketonkörperausscheidungstest** in Betracht gezogen werden.

Valproinsäure führt zu einem Anstieg der Serumkonzentration von **Zidovudin**; dies

kann die toxischen Wirkungen von Zidovudin verstärken.

Weitere Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Gabe von **Topiram** und Valproinsäure ist mit Hyperammonämie mit oder ohne Enzephalopathie in Verbindung gebracht worden bei Patienten, die beide Arzneimittel allein vertragen haben. Diese Nebenwirkung beruht nicht auf einer pharmakokinetischen Wechselwirkung. Vorsichtshalber sollten bei Patienten die Ammoniakspiegel im Blut untersucht werden, bei denen der Beginn einer Hypothermie berichtet wurde. In den meisten Fällen gingen die Symptome und Anzeichen nach Absetzen eines der beiden Arzneimittel zurück.

Die Wirkung **oraler Kontrazeptiva** („Pille“) wird durch Valproinsäure nicht beeinträchtigt, da die Substanz keine Enzym-induzierende Wirkung hat.

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

Bei Patienten mit Absencen in der Anamnese trat nach gleichzeitiger Behandlung mit Valproinsäure und Clonazepam ein Absence-Status auf.

Bei einer Patientin mit schizoaffektiver Störung trat nach gleichzeitiger Behandlung mit Valproinsäure, Sertralin und Risperidon eine Katatonie auf.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Teratogenität und Auswirkungen auf die Entwicklung

Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant

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

Schwangere

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

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

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

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

Alle Patientinnen, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt sind, sollten gemeinsam mit ihren Partnern an einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin überwiesen werden, damit er die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären kann. Eine spezielle pränatale Überwachung ist einzuleiten, um möglicherweise auftretende Neuralrohrdefekte oder andere Fehlbildungen zu erkennen. Eine Folsäure-Supplementierung vor der Schwangerschaft kann das Risiko für Neuralrohrdefekte, das bei allen Schwangerschaften besteht, möglicherweise senken. Jedoch lassen verfügbare Daten nicht darauf schließen, dass eine solche Supplementierung Geburtsfehler oder Fehlbildungen, die durch eine Exposition gegenüber Valproat bedingt sind, verhindert.

Risiko einer Exposition gegenüber Valproat während der Schwangerschaft

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.

Angeborene Fehlbildungen

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 Fehlbildungen gekommen ist (95 % KI:

8,16–13,29). Dies stellt ein höheres Risiko für schwerwiegende Fehlbildungen 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 schwerwiegenden 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 führen durch Fehlbildungen des Ohres und/oder der Nase (Sekundäreffekt) und/oder durch direkte Toxizität auf die Hörfunktion. Es wurden Fälle sowohl mit unilateraler als auch mit bilateraler Taubheit oder Hörstörung beschrieben. Über den Ausgang wurde nicht bei allen Fällen berichtet. Wenn dazu berichtet wurde, erfolgte bei der Mehrzahl der Fälle keine Wiederherstellung.

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

Entwicklungsstörungen

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.

Mädchen, weibliche Jugendliche und Frauen im gebärfähigen Alter (siehe oben und in Abschnitt 4.4)

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, Krämpfe 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 (siehe Abschnitt 4.8).

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Valproat STADA® verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Valproat STADA® zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nut-

zen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bei Frauen, die Valproat anwenden, wurde über Amenorrhoe, 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

Vor allem zu Beginn der Behandlung mit Valproat, bei Dosiserhöhungen oder bei Kombination mit zentral wirkenden Substanzen können ZNS-Wirkungen auftreten, z.B. Benommenheit oder Verwirrtheit. Dadurch kann die Reaktionsfähigkeit so verändert werden, dass die Fähigkeit, ein Fahrzeug zu lenken, Maschinen zu bedienen oder Tätigkeiten auszuführen, bei denen die Gefahr von Stürzen oder Unfällen besteht, unabhängig vom Grundleiden, eingeschränkt ist. Durch Alkoholkonsum werden diese Wirkungen verstärkt.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Thrombozytopenie oder Leukopenie. Diese Störungen sind immer nach dem Absetzen von Valproinsäure, oft aber auch unter fortgesetzter Therapie vollständig reversibel.

Gelegentlich: Blutungen.

Sehr selten: Störungen der Knochenmarksfunktion mit der Folge von Lymphozytopenie, Neutropenie, Panzytopenie, Anämie oder Agranulozytose.

Verlängerte Blutungszeit infolge verminderter Fibrinogenkonzentration, gestörter Thrombozytenaggregation und/oder Thrombozytopathie bei Faktor-VIII-/von-Willebrand-Faktor-Mangel (siehe Abschnitt 4.4). Vereinzelt Fälle von vermindertem Fibrinogen im Blut; meistens ohne klinische Symptome und teilweise bei hoher Dosierung (Natriumvalproat hat eine hemmende Wirkung auf die sekundäre Phase der Thrombozytenaggregation).

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Lupus erythematodes.

Endokrine Erkrankungen

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

Selten: Hypothyreose (siehe Abschnitt 4.6).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Isolierte, mäßige Hyperammonämie ohne Veränderung der Leberfunktionswerte; ein Absetzen der Therapie ist nicht erforderlich.

Daneben wurde über Fälle von Hyperammonämie mit neurologischen Symptomen berichtet. In diesen Fällen müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Häufig: Dosisabhängige Gewichts- oder -abnahme, gesteigerter Appetit oder Appetitlosigkeit.

Selten: Adipositas.

Sehr selten: Hyponatriämie.

In einer klinischen Studie mit 75 Kindern wurde während der Behandlung mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln eine Verminderung der Biotinidase-Aktivität beobachtet. Auch Berichte über einen Biotinmangel liegen vor.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Reizbarkeit, Hyperaktivität und Verwirrtheit, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

Halluzinationen wurden beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Dosisabhängige Benommenheit, Tremor oder Parästhesien.

Müdigkeit und Schläfrigkeit, Apathie und Ataxie sind häufig während einer Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika beobachtet worden.

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Spastik, Ataxie, insbesondere zu Beginn der Behandlung. Enzephalopathie wurde kurz nach Anwendung von Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln beobachtet. Die Pathogenese ist nicht geklärt und die Enzephalopathie ist nach dem Absetzen des Arzneimittels reversibel. In manchen Fällen wurden erhöhte Ammoniakspiegel und, bei Kombination mit Phenobarbital, erhöhte Phenobarbitalspiegel beschrieben.

Ebenfalls gelegentlich sind Fälle von Stupor zu verzeichnen, der manchmal in ein Koma übergeht und zum Teil mit einer erhöhten Anfallshäufigkeit assoziiert ist. Die Symptome gingen nach Dosisreduktion oder Therapieabbruch zurück. Die meisten dieser Fälle traten unter einer Kombinationstherapie (vor allem mit Phenobarbital) oder nach rascher Dosissteigerung auf.

In seltenen Fällen, 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 eindeutig geklärt.

Selten: Doppeltsehen.

Sehr selten: Demenz in Assoziation mit Hirnatrophie, reversibel nach dem Absetzen der Medikation.

Über das Auftreten eines reversiblen Parkinson-Syndroms wurde berichtet.

Bei Langzeittherapie mit Valproinsäure in Kombination mit anderen Antiepileptika, vor allem Phenytoin, können Zeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) auftreten: vermehrte Anfälle, Antriebslosigkeit, Stupor, Muskelschwäche (muskuläre Hypotonie), motorische Störungen (choreiforme

Dyskinesie) und schwere generalisierte EEG-Veränderungen.

Nicht bekannt: Sedierung, extrapyramidale Störungen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinth

Häufig: Taubheit (z.T. irreversibel).

Nicht bekannt: Tinnitus.

Gefäßerkrankungen

Selten: Vaskulitis.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Hypersalivation, Diarrhö. Besonders zu Beginn der Behandlung traten gelegentlich gastrointestinale Störungen auf (Übelkeit, Magenschmerzen), die in der Regel auch bei Fortsetzung der Therapie nach wenigen Tagen abklangen.

Selten: Pankreasschädigung, manchmal mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Dosisunabhängige, schwere (manchmal tödlich verlaufende) Leberfunktionsstörung. Bei Kindern ist das Risiko von Leberschädigungen deutlich erhöht, insbesondere wenn Valproinsäure mit anderen Antiepileptika kombiniert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

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

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Fanconi-Syndrom (metabolische Azidose, Phosphaturie, Aminoazidurie, Glukosurie), das nach dem Absetzen von Valproinsäure reversibel war.

Bei Kindern wurde Bettnässen beobachtet.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Amenorrhö, Dysmenorrhö, erhöhte Testosteronspiegel und polyzystische Ovarien.

Nicht bekannt: unregelmäßige Menstruation.

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.

Sehr selten: Hypothermie, die nach dem Absetzen von Valproinsäure reversibel war.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation muss die Möglichkeit einer multiplen Intoxikation, z.B. durch Einnahme verschiedener Arzneimittel in suizidaler Absicht, in Erwägung gezogen werden.

Bei therapeutischen Serumkonzentrationen (50–100 µg/ml) ist die Toxizität von Valproinsäure relativ gering. Sehr selten kommen akute Valproinsäure-Intoxikationen mit Serumspiegeln über 100 µg/ml bei Erwachsenen und Kindern vor.

In der wissenschaftlichen Literatur wird über einzelne Fälle von akuter oder chronischer Überdosierung mit tödlichem Ausgang berichtet.

Symptome einer Überdosierung

Eine Intoxikation ist gekennzeichnet durch: Verwirrtheit, Sedierung, manchmal bis zum Koma, Muskelschwäche, Hyporeflexie und Areflexie. Es gibt einzelne Berichte über Hypotonie, Miose, kardiovaskuläre und respiratorische Störungen, Hirnödeme, metabolische Azidose und Hypernatriämie. Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern führten hohe Serumspiegel zu ungewohnten neurologischen Störungen, z.B. zu erhöhter Anfallsbereitschaft und Verhaltensänderungen. Fälle von intrakranieller Drucksteigerung, verbunden mit zerebralem Ödem, wurden berichtet.

Therapie einer Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die klinische Behandlung einer Überdosierung muss sich somit auf allgemeine Maßnahmen mit dem Ziel der Elimination der toxischen Substanz und der Stützung der Vitalfunktionen beschränken. Wenn möglich, sollte innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme Erbrechen ausgelöst, eine Magenspülung durchgeführt oder Aktivkohle verabreicht werden. Es muss darauf geachtet werden, eine Aspiration zu vermeiden. Eine Magenspülung ist bis zu 10–12 Stunden nach der Überdosierung sinnvoll. Überwachung auf der Intensivstation ist erforderlich.

Hämodialyse und forcierte Diurese können wirksam sein. Die Peritonealdialyse ist weniger wirksam.

Die Wirksamkeit einer hämatogenen Kohleperfusion oder einer vollständigen Plasmasubstitution und -transfusion kann nicht beurteilt werden, da keine ausreichenden Erfahrungen hierzu vorliegen. Es wird deshalb eine Intensivtherapie mit Überwachung der Serumkonzentrationen, aber ohne spezielle Entgiftungsmaßnahmen empfohlen, insbesondere bei Kindern. Über einen Fall erfolgreicher Behandlung der Bewusstseinsstrübung mittels intravenöser Verabreichung von Naloxon wurde berichtet.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Fettsäurederivate
ATC-Code: N03AG01

Valproinsäure ist ein Antiepileptikum, das keine strukturellen Gemeinsamkeiten mit anderen antikonvulsiv wirkenden Substanzen aufweist. Der wahrscheinlichste Wirkmechanismus von Valproinsäure ist eine Verstärkung der GABA-vermittelten Hemmprozesse mithilfe einer präsynaptischen Wirkung auf den GABA-Abbau und/oder einer direkten postsynaptischen Wirkung auf die Ionenkanäle der Neuronenmembran.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Valproinsäure ist sehr schlecht wasserlöslich (1 : 800); das Natriumsalz ist dagegen gut wasserlöslich (1 : 0,4).

Resorption

Nach oraler Verabreichung werden Valproinsäure und ihr Natriumsalz rasch und fast vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert.

Serumspiegel, Plasmaproteinbindung, Verteilung

Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration hängt von der galenischen Formulierung ab:

Valproat STADA® 300 mg

In einer Studie mit Verabreichung einer Einmaldosis nach einer fettreichen Mahlzeit wurde die maximale Serumkonzentration ca. 5–12 Stunden nach der Einnahme einer Retardtablette erreicht. Nach einer Dosis von 300 mg Natriumvalproat wurden maximale Serumkonzentrationen von 10–29 µg/ml gemessen.

Valproat STADA® 500 mg

In einer Studie mit Verabreichung einer Einmaldosis nach einer fettreichen Mahlzeit wurde die maximale Serumkonzentration ca. 4–24 h Stunden nach der Einnahme einer Retardtablette erreicht. Nach einer Dosis von 500 mg Natriumvalproat wurden maximale Serumkonzentrationen von 17–42 µg/ml gemessen.

Es besteht eine nahezu lineare Korrelation zwischen der Dosierung der Retardtabletten und der Serumkonzentration.

Der mittlere therapeutische Bereich der Serumkonzentration wird mit 50–100 µg/ml (300–700 µM) angegeben. Nebenwirkungen, einschließlich Intoxikation, treten bei Konzentrationen über 100 µg/ml häufiger auf.

Die Valproinsäure-Konzentration im Liquor entspricht der freien Valproinsäure-Fraktion im Plasma.

Das Verteilungsvolumen ist altersabhängig und beträgt in der Regel 0,13–0,23 l/kg; bei jüngeren Patienten liegen die Werte zwischen 0,13 und 0,19 l/kg.

Valproinsäure wird zu 90–95 % an Plasmaproteine gebunden, hauptsächlich an Albumin. Bei höheren Dosen geht die Proteinbindung zurück. Eine geringere Proteinbindung ist bei älteren Patienten und Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion zu beobachten. In einer Studie wurden bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Nierenfunktion höhere Werte des freien Wirkstoffes (8,5 bis >20 %) gemessen.

Die Gesamtkonzentration von Valproinsäure, d.h. die Summe aus dem freien und dem Protein-gebundenen Anteil der Substanz, kann bei Patienten mit Hypoproteinämie weitgehend unverändert sein, sie kann aber auch reduziert sein, da die freie Fraktion rascher abgebaut wird.

Biotransformation, Elimination

Die Biotransformation erfolgt durch Glukuronidierung und β-(beta-), ω-(omega-) und ω-1-(omega-1-) Oxidation. Etwa 20% einer verabreichten Dosis werden nach renaler Ausscheidung als Ester-Glukuronid im Urin wieder gefunden. Es gibt mehr als 20 Metaboliten, wobei die durch omega-Oxidation entstandenen als hepatotoxisch gelten. Weniger als 5% der verabreichten Valproinsäure werden in unveränderter Form im Urin wieder gefunden. Der Hauptmetabolit ist 3-Keto-Valproinsäure; sie erscheint zu 3–60% im Urin. Dieser Metabolit wirkt bei der Maus antikonvulsiv; beim Menschen konnte diese Wirkung jedoch nicht bestätigt werden.

Plasma-Clearance, Plasmahalbwertszeit

In einer Studie betrug die Plasma-Clearance bei Patienten mit Epilepsie 12,7 ml/min. Bei gesunden Probanden beträgt sie 5–10 ml/min und steigt an, wenn zusätzlich Enzym-induzierende Antiepileptika eingenommen werden.

Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt bei der Monotherapie 12–16 Stunden und bleibt auch bei der Langzeittherapie konstant. In Kombination mit anderen Arzneimitteln (z.B. Primidon, Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin) verkürzt sich die Halbwertszeit, in Abhängigkeit vom Grad der Enzyminduktion, auf 4–9 Stunden. Von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern bis 18 Monaten werden Plasmahalbwertszeiten zwischen 10 und 67 Stunden berichtet. Die längsten Halbwertszeiten wurden unmittelbar nach der Geburt beobachtet. Ab dem vollendeten zweiten Lebensmonat nähern sich die Halbwertszeiten denen von Erwachsenen. Die *Steady-State*-Serumkonzentrationen werden in der Regel innerhalb von 3–5 Tagen (5-fache Halbwertszeit) erreicht.

Bei Patienten mit Lebererkrankung ist die Halbwertszeit verlängert. Nach Überdosierung wurden Halbwertszeiten von bis zu 30 Stunden beobachtet.

Während der Schwangerschaft wird das Verteilungsvolumen im 3. Trimenon größer und die hepatische und renale Clearance nimmt entsprechend zu. Dies kann mit einer Senkung der Serumkonzentration bei konstanter Dosierung verbunden sein.

Es muss auch berücksichtigt werden, dass sich während einer Schwangerschaft die Plasmaproteinbindung verändern und der freie (therapeutisch wirksame) Anteil von Valproinsäure zunehmen kann.

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.

Bei Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden unter hohen Dosen (Ratten: 250 mg/kg; Hunde: 90 mg/kg) Hodenatrophie, Degeneration des Ductus deferens und unzureichende Spermatogenese sowie Veränderungen in Lungen und Prostata festgestellt.

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

Bei jungen Ratten wurde eine Abnahme des Hodengewichts nur bei Dosen beobachtet, die die maximal tolerierte Dosis überstiegen (ab 240 mg/kg/Tag durch intraperitoneale oder intravenöse Verabreichung), ohne dass damit histopathologische Veränderungen 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 Abschnitte 4.6 und 4.8).

Mutagenitätstest an Bakterien sowie an Ratten und Mäusen waren negativ.

Langzeitstudien wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Unter sehr hohen Dosen wurde bei männlichen Ratten eine Zunahme subkutaner Fibrosarkome beobachtet. In Tierstudien erwies sich Valproinsäure als teratogen.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Acesulfam-Kalium (E 950), basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.), Dibutyldecandioat, Hypromellose (E 464), Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzl.] (E 470b), Natriumdodecylsulfat, Siliciumdioxid-Hydrat (E 551), 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

Doppel-Aluminiumblisterpackung

Valproat STADA® 300 mg

Originalpackung mit 50, 100, 2 × 100 und 200 Retardtabletten.

Valproat STADA® 500 mg

Originalpackung mit 30, 50, 100, 2 × 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 Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummern

59573.00.00
59573.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. Mai 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
2. März 2012

10. Stand der Information

Juni 2022

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin