

Valpro TAD® 300 mg/ml Lösung

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

Valpro TAD® 300 mg/ml Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

(Arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge)

1 ml Lösung enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend 260,4 mg Valproinsäure).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von:

- Generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen
- fokalen und sekundär-generalisierten Anfällen
- und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z. B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatologie sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.

Hinweis:

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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-Schwangerschaftsverhütungsprogramm verschrieben und abgegeben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Nutzen und Risiken sollten in regelmäßigen Untersuchungen weiterhin sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Valproat sollte vorzugsweise als Monotherapie und in der niedrigsten wirksamen Dosis verschrieben werden, wenn möglich als Retardformulierung. Die tägliche Dosis sollte in mindestens zwei Einzeldosen aufgeteilt werden (siehe Abschnitt 4.6).

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

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

In der Monotherapie beträgt die **Initialdosis** in der Regel 5,8 – 11,5 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht, die alle 4 - 7 Tage um etwa 5,8 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht erhöht werden sollte.

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

Die **mittlere Tagesdosis** beträgt während der Langzeitbehandlung im Allgemeinen für:

- Erwachsene und ältere Patienten 23,1 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht
- Jugendliche 28,8 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht
- Kinder 34,6 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht.

Entsprechend werden folgende orientierende Tagesdosen empfohlen:

Dosierungstabelle

Lebensalter	Körpergewicht (in kg)	durchschnittl. Dosis in mg/Tag ¹	Anzahl ²
Erwachsene	ab ca. 60	1200–2100	4–7 ml Lösung
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40-60	600–1500	2-5 ml Lösung

Kinder:			
3–6 Monate	ca. 5,5–7,5	150	0,5 ml Lösung
6–12 Monate	ca. 7,5–10	150–300	0,5–1 ml Lösung
1–3 Jahre	ca. 10–15	300–450	1–1,5 ml Lösung
3–6 Jahre	ca. 15–25	300–600	1–2 ml Lösung
7–14 Jahre	ca. 25–40	600–1200	2–4 ml Lösung

¹ Angaben bezogen auf mg Natriumvalproat

² Für die Abmessung nach Anzahl der Tropfen gilt: 1 ml Lösung Valpro TAD 300 mg/ml Lösung entspricht 28 Tropfen und enthält 300 mg Natriumvalproat.

Wird Valpro TAD in **Kombination** oder als **Substitutions-Therapie** zu einer früheren Medikation gegeben, muss die Dosis der bis dahin eingenommenen Antiepileptika, besonders des Phenobarbitals, unverzüglich vermindert werden. Falls die vorausgegangene Medikation abgesetzt wird, hat dies einschleichend zu erfolgen.

Da die enzyminduzierende Wirkung anderer Antiepileptika reversibel ist, ist etwa 4 - 6 Wochen nach der letzten Einnahme eines solchen Antiepileptikums der Serumspiegel der Valproinsäure zu kontrollieren und die Tagesdosis gegebenenfalls zu reduzieren.

Die Serumkonzentration (bestimmt vor der ersten Tagesdosis) sollte 100 µg Valproinsäure/ml nicht überschreiten.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hypoproteinämie muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Serum in Betracht gezogen und die Dosis ggf. reduziert werden. Entscheidend für eine Dosisanpassung sollte jedoch das klinische Bild sein, da eine Bestimmung der Valproinsäure-Gesamtkonzentration im Serum zu falschen Schlussfolgerungen führen kann (s. 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften). Die Tagesdosis kann auf 2 - 4 Einzelgaben verteilt werden.

Folgende Tagesdosen werden empfohlen: siehe Dosierungstabelle

Für die Abmessung nach Anzahl der Tropfen

Valpro TAD® 300 mg/ml Lösung

gilt: 1 ml Lösung Valpro TAD 300 mg/ml Lösung entspricht 28 Tropfen und enthält 300 mg Natriumvalproat.

Art der Anwendung

Die Lösung sollte möglichst zu den Mahlzeiten mit einem halben Glas Zuckerwasser oder ähnlichem (ohne Kohlensäure; Hinweis zu Inkompatibilitäten unter 6.2 beachten) eingenommen werden.

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

Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie.

Über die Einstellung, Behandlungsdauer und das Absetzen von Valpro TAD 300 mg/ml Lösung sollte im Einzelfall ein Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) entscheiden. Im Allgemeinen ist eine Dosisreduktion und ein Absetzen der Medikation frühestens nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwägen. Das Absetzen muss in schrittweiser Dosisreduktion über ein bis zwei Jahre erfolgen, Kinder können der Dosis pro kg Körpergewicht entwachsen, anstelle altersgemäßer Dosisanpassung, wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern sollte.

4.3 Gegenanzeigen

Valpro TAD 300 mg/ml Lösung ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

- Überempfindlichkeit gegen valproinsäurehaltige Arzneimittel oder andere Bestandteile des Arzneimittels (s. Zusammensetzung)
- Lebererkrankungen in der eigenen oder Familienanamnese sowie manifesten schwerwiegenden Leber- und Pankreasfunktionsstörungen
- Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Ausgang während einer Valproinsäure-Therapie 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.

Behandlung der 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

Valpro TAD darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden (relative Gegenanzeige) bei:

- Kleinkindern, bei denen die gleichzeitige Behandlung mit mehreren Antiepileptika erforderlich ist,
- mehrfach behinderten Kindern und Jugendlichen mit schweren Anfallsformen.

Besondere Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit:

- Knochenmarkschädigungen,
- metabolischen Erkrankungen, insbesondere angeborenen Enzymopathien,
- Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie,
- systemischem Lupus erythematodes.

Risikogruppen:

Siehe Warnhinweise und Sonstige Hinweise

Warnhinweise

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

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, plazebo-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 Valpro TAD 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.

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).

Valpro TAD 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.

Valpro TAD® 300 mg/ml Lösung

- dass die Patientin die Risiken hinsichtlich angeborener Missbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen verstanden und bestätigt hat, einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind.
 - dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, sich vor Beginn und (soweit erforderlich) während der Behandlung Schwangerschaftstests zu unterziehen.
 - dass die Patientin bezüglich Empfängnisverhütung beraten wird und dass die Patientin in der Lage ist, während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden (weitere Informationen sind im Unterabschnitt „Empfängnisverhütung“ in diesem eingerahmten Warnhinweis zu finden).
 - dass die Patientin die Notwendigkeit einer regelmäßigen (mindestens jährlichen) Überprüfung der Behandlung versteht, die von einem in der Behandlung von Epilepsie erfahrenen Spezialisten durchzuführen ist.
 - dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, ihren Arzt aufzusuchen, sobald sie eine Schwangerschaft plant, um eine rechtzeitige Diskussion und Umstellung auf alternative Behandlungsoptionen, noch vor der Empfängnis und vor Beendigung der Empfängnisverhütung, sicherzustellen.
 - dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, im Falle einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen.
 - dass die Patientin den Leitfaden für Patienten erhalten hat.
 - dass die Patientin bestätigt, dass sie die Gefahren und erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat verstanden hat (jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der 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 Intrauterinpeessar oder Implantat) oder zwei einander ergänzende Formen der

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

Jährliche Beurteilung der Behandlung durch einen Spezialisten

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

Schwangerschaftsplanung

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

Valpro TAD® 300 mg/ml Lösung

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.

Mädchen/weibliche Jugendliche/ Frauen im gebärfähigen Alter/ Schwangerschaft:

Aufgrund seines hohen teratogenen Potentials und des Risikos für Entwicklungsstörungen bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind, darf Valpro TAD nicht bei Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangeren Frauen angewendet werden, es sei denn, dass alternative Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden. Der Nutzen und die Risiken sollten bei Routineüberprüfungen der

Behandlung, in der Pubertät sowie unverzüglich, wenn eine Frau im gebärfähigen Alter, die mit Valpro TAD behandelt wird, eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung wirksame Verhütungsmethoden anwenden und über die Risiken, die mit einer Anwendung von Valpro TAD während der Schwangerschaft verbunden sind, aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Der verordnende Arzt muss dafür sorgen, dass die Patientin durch geeignete Materialien, wie z. B. die Patienteninformationsbroschüre, umfassend über die Risiken aufgeklärt wird, damit sie diese besser versteht.

Insbesondere muss der verordnende Arzt dafür sorgen, dass der Patientin folgende Punkte bewusst sind:

- die Art und das Ausmaß der Risiken bei einer Exposition während der Schwangerschaft, insbesondere die teratogenen Risiken und die Risiken für Entwicklungsstörungen.
- die Notwendigkeit der Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode,
- die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überprüfung der Behandlung,
- die Notwendigkeit, unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen, wenn sie darüber nachdenkt, schwanger zu werden, oder die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht.

Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um vor der Empfängnis auf eine geeignete Alternativbehandlung umzustellen, sofern dies möglich ist (siehe Abschnitt 4.6).

Die Behandlung mit Valproat sollte nur fortgesetzt werden, wenn ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie den Nutzen und die Risiken der Behandlung mit Valproat für die Patientin erneut bewertet hat.

Gelegentlich sind schwere Schädigungen der Leber mit tödlichem Ausgang beobachtet worden.

Am häufigsten betroffen sind Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren, die an schweren epileptischen Anfällen leiden, besonders wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, mentale Retardierung oder eine angeborene

Stoffwechselerkrankung vorliegen. Bei dieser Patientengruppe sollte die Valproinsäure-Anwendung mit besonderer Vorsicht und als Monotherapie erfolgen. Die Erfahrung hat gezeigt, dass oberhalb dieser Altersgruppe (vor allem jenseits des 10. Lebensjahres) die Häufigkeit der Lebererkrankungen beträchtlich abnimmt.

In der Mehrzahl der Fälle wurden Leberschäden innerhalb der ersten 6 Monate der Therapie beobachtet, insbesondere zwischen der 2. und 12. Woche, und zumeist bei der gleichzeitigen Anwendung anderer Antiepileptika.

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 Liversagen und leberbedingten Todesfällen gemeldet.

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

Sonstige Hinweise

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Serum in Betracht gezogen werden und die Dosis entsprechend reduziert werden.

Valpro TAD® 300 mg/ml Lösung

Die Anwendung von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln führt nur selten zu Reaktionen des Immunsystems. Trotzdem sollte bei Patienten, die Anzeichen eines Lupus erythematodes zeigen, der Einsatz nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch und Kontrollmaßnahmen

Schwere, lebensbedrohende Schädigungen von Leber oder Pankreas treten gelegentlich auf und kommen fast ausschließlich in den ersten 6 Behandlungsmonaten vor.

Betroffen sind vorwiegend Kinder unter 15 Jahren, besonders mehrfachbehinderte Kleinkinder und Kombinationstherapie.

Meistens zeigen sich klinische Auffälligkeiten (Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Abneigung gegen gewohnte Speisen, Abneigung gegen Valproinsäure, Müdigkeit, Schlaptheit, Zunahme von Frequenz/Schwere der Anfälle, Hämatome/Epistaxis, Ödeme der Augenlider/unteren Extremitäten, Ikterus) schon vor der Veränderung von Laborwerten. Der klinischen Überwachung der Patienten kommt deshalb größere Bedeutung zu als den Laborbefunden.

Maßnahmen zur Früherkennung einer Leberschädigung:

Vor Behandlungsbeginn ausführliche klinische Untersuchungen (insbesondere hinsichtlich Stoffwechselstörungen, Hepatopathie, Pankreasaffektionen und Gerinnungsstörungen) und laborchemische Bestimmung von Blutbild mit Thrombozyten, Bilirubin, SGOT, SGPT, gamma-GT, Lipase, alpha-Amylase im Blut, Blutzucker, Gesamteiweiß, Quick, PTT, Fibrinogen, Faktor VIII und assoziierten Faktoren. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen (besonders bei Fieber), die Eltern/Bezugspersonen sind auf mögliche Zeichen einer Leberschädigung (s.o.) hinzuweisen und in die Überwachung mit einzubeziehen.

Eltern und behandelnder Arzt sollten in den ersten 6 Behandlungsmonaten engen direkten oder telefonischen Kontakt halten:

Erster Telefonkontakt 2 Wochen nach Behandlungsbeginn, erste ärztliche und laborchemische Untersuchung nach 4 Wochen. Danach Arztkontakte jeweils in den Wochen 8, 12, 16, 22, 28, 40 und 52. Telefonkontakte in den Wochen 6, 10, 14, 19, 34.

Eltern sind anzuweisen, bei klinischen Auffälligkeiten und unabhängig von diesem Zeitplan sofort den behandelnden Arzt zu informieren. Laborkontrollen bei den Arztbesuchen:

Bei unauffälligem Kind: Blutbild mit Thrombozyten, SGOT und SGPT, bei jeder zweiten ärztlichen Untersuchung, außerdem Gerinnungsparameter. Nach 12monatiger Therapie ohne Auffälligkeiten sind nur noch 2 - 3 ärztliche Kontrollen pro Jahr erforderlich.

Ein sofortiger Therapieabbruch ist zu erwägen bei:

nicht erklärbarer Störung des Allgemeinbefindens, klinischen Zeichen einer Leber- oder Pankreasaffektion oder Blutungsneigung, mehr als 2 - 3facher Erhöhung der Lebertransaminasen auch ohne klinische Zeichen (Enzyminduktion durch evtl. Begleitmedikation bedenken), leichte (eineinhalb- bis zweifache Erhöhung) der Lebertransaminasen bei gleichzeitigem, akut fieberhaften Infekt, ausgeprägter Störung des Gerinnungsstatus.

Bei Jugendlichen (etwa ab dem 15. Lebensjahr) und Erwachsenen sind im ersten Halbjahr monatliche Kontrollen des klinischen Befundes und der Laborparameter sowie in jedem Fall vor Therapiebeginn anzuraten.

Weitere Vorsichtshinweise:

Unter der Behandlung mit valproinsäurehaltigen Präparaten kann es zu einem Anstieg des Ammoniakserumspiegels (Hyperammonämie) kommen. Deshalb ist beim Auftreten von Symptomen wie Apathie, Somnolenz, Erbrechen, Hypotension sowie bei der Zunahme der Anfallsfrequenz der Serumspiegel von Ammoniak und Valproinsäure zu bestimmen; ggf. ist die Dosis des Präparates zu reduzieren. Bei Verdacht auf eine bereits bestehende enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte der Ammoniakserumspiegel bereits vor Beginn der Therapie mit valproinsäurehaltigen Arzneimitteln bestimmt werden.

Zu beachten ist, dass zu Beginn einer Valproinsäure-Behandlung selten auch eine harmlose, meist vorübergehende Übelkeit, manchmal auch mit Erbrechen und Appetitlosigkeit, auftreten kann, die sich von selbst oder bei Dosisverringerng wieder zurückbildet.

Es sollte darauf geachtet werden, dass die Patienten möglichst nicht gleichzeitig saure Getränke oder eisgekühlte Speisen mit Val-

pro TAD zu sich nehmen.

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

Vor einem operativen Eingriff ist der Gerinnungsstatus zu überprüfen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten wird eine engmaschige Kontrolle des Quick-Wertes empfohlen.

Patienten mit vorausgegangener Knochenmarkschädigung müssen streng überwacht werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der Kombination von Valpro TAD mit anderen Antikonvulsiva ist zu beachten, dass wechselseitige Beeinflussungen der Wirkstoffkonzentrationen im Serum möglich sind.

a) Valproinsäure wird beeinflusst von:

Enzyminduzierende Antiepileptika wie Phenobarbital, Phenytoin, Primidon und Carbamazepin erhöhen die Valproinsäure-Ausscheidung und vermindern dadurch die Wirkung.

Felbamat erhöht dosisabhängig die Serumkonzentrationen von freier Valproinsäure linear um 18 %.

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

Ein Absinken der Serumkonzentrationen von Valproinsäure wurde beschrieben, wenn gleichzeitig Carbapeneme angewendet wurden, was zu einer 60-100%igen Senkung der Valproinsäurespiegel in etwa 2 Tagen führte. Aufgrund des raschen Eintritts und des Ausmaßes des Absinkens werden die Folgen einer Wechselwirkung zwischen Valproinsäure und Carbapenemen bei Patienten, die stabil auf Valproinsäure eingestellt sind, als nicht kontrollierbar angesehen und eine gleichzeitige Anwendung sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Valproinsäure-Konzentration im Serum kann durch gleichzeitige Gabe von Cimetidin, Erythromycin und Fluoxetin erhöht werden. Es sind jedoch auch Fälle

Valpro TAD® 300 mg/ml Lösung

beschrieben, in denen die Valproinsäure-Konzentration im Serum durch gleichzeitige Fluoxetin-Einnahme erniedrigt wurde.

Bei gleichzeitiger Einnahme von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und Antikoagulantien oder Acetylsalicylsäure kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen. Ebenso vermindert Acetylsalicylsäure die Bindung der Valproinsäure an Plasmaproteine.

Eine gleichzeitige Gabe von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und Acetylsalicylsäure sollte bei Fieber und Schmerzen, besonders bei Säuglingen und Kleinkindern, unterbleiben. Deshalb werden bei gleichzeitiger Anwendung regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnungswerte (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) empfohlen.

b) Valproinsäure beeinflusst:

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

Bei bestehender Therapie mit Phenytoin kann durch die zusätzliche Gabe von Valpro TAD oder einer Dosiserhöhung von Valpro TAD die Menge des freien Phenytoin ansteigen (Konzentration des nicht eiweißgebundenen, wirksamen Anteils), ohne dass der Serumspiegel des Gesamtphenytoins erhöht ist. Dadurch kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere einer Hirnschädigung, erhöht werden (siehe auch „4.8 Nebenwirkungen“).

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

Valproat verdrängte bei gesunden Probanden Diazepam aus der Plasmaalbuminbindung und hemmte seinen Metabolismus. In Kombinationsbehandlung kann die Konzentration von ungebundenen Diazepam erhöht sowie die Plasmaclearance und das

Verteilungsvolumen der freien Diazepam-Fraktion (um 25 %; 20 %) reduziert werden. Die Halbwertszeit bleibt jedoch unverändert.

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

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

Valproinsäure hemmt den Metabolismus von Lamotrigin, dessen Dosierung daher ggf. angepasst werden sollte. Es gibt Verdachtsmomente, dass bei einer Kombination von Lamotrigin und valproinsäurehaltigen Arzneimitteln das Risiko von Hautreaktionen erhöht ist, da einzelne Fälle schwerer Hautreaktionen berichtet wurden, die innerhalb von 6 Wochen nach Beginn einer Kombinationstherapie auftraten und sich teilweise nach Absetzen der Medikation oder erst nach entsprechender Behandlung zurückbildeten.

Valproinsäure kann den Serumspiegel von Felbamat um ca. 50 % erhöhen.

Auch der Metabolismus und die Proteinbindung von anderen Wirkstoffen wie Co-dein werden beeinflusst.

In Kombination mit Barbituraten sowie Neuroleptika und Antidepressiva kann Valproinsäure die zentraldämpfende Wirkung dieser Arzneimittel verstärken. Bei entsprechenden Kombinationen sollten die Patienten sorgfältig beobachtet und die Dosierungen ggf. angepasst werden.

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

Valproinsäure erhöht möglicherweise die Serumkonzentration von Zidovudin, was zu verstärkter Toxizität des Zidovudins führen kann.

c) Sonstige:

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

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

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

Bei einer Patientin mit schizoaffektiver Störung trat bei gleichzeitiger Behandlung von Valproinsäure, Sertralin (Antidepressivum) und Risperidon (Neuroleptikum) eine Katonie auf.

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).

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um vor der Empfängnis auf eine geeignete Alternativbehandlung umzustellen, sofern dies möglich ist.

In der Schwangerschaft ist der Einsatz von Valproinsäure in anderen Indikationen als den zugelassenen Indikationen kontraindiziert (wie z.B. zur Migräneprophylaxe).

Teratogenität und Auswirkungen auf die Entwicklung

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

Valpro TAD® 300 mg/ml Lösung

Neugeborenen assoziiert. Die verfügbaren Daten legen nahe, dass bei der Behandlung von Epilepsie die Anwendung von Valproat zusammen mit anderen Arzneimitteln zu einem höheren Risiko für angeborene Missbildungen führt, als eine Valproat-Monotherapie.

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 Dysmorphien, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Kraniosynostose, Schädigungen des Herzens, der Nieren, des Urogenitaltraktes, der Extremitäten (einschließlich bilateraler Aplasie des Radius) sowie zahlreiche Anomalien verschiedener Körpersysteme.

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)

Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant

- 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.

- 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.

- 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.
- Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder schwanger sind, muss die Behandlung mit Valproat neu überprüft werden.
- Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um vor der Empfängnis auf eine geeignete Alternativbehandlung umzustellen, sofern dies möglich ist.

Die Behandlung mit Valproat sollte nicht abgesetzt werden, ohne dass ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie den Nutzen und die Risiken der Behandlung mit Valproat für die Patientin erneut bewertet hat. Wenn nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung die Behandlung mit Valproat während der Schwangerschaft fortgesetzt wird, gelten folgende Empfehlungen:

- Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis und Aufteilung der täglichen Valproat-Dosis in mehrere kleine Dosen, die über den Tag verteilt einzunehmen sind. Möglicherweise ist die Anwendung einer Retardformulierung anderen Darreichungsformen vorzuziehen, um hohe Spitzenkonzentrationen im Plasma zu vermeiden.
- Eine Folsäure-Supplementierung vor der Schwangerschaft kann das Risiko für Neuralrohrdefekte, das bei allen Schwangerschaften besteht, möglicherweise senken. Jedoch lassen verfügbare Hinweise nicht darauf schließen, dass eine solche Supplementierung Geburtsfehler oder Missbildungen, die durch eine Exposition gegenüber Valproat bedingt sind, verhindert.
- Einleitung einer speziellen pränatalen Überwachung, um möglicherweise auftretende Neuralrohrdefekte oder andere Missbildungen zu erkennen.

Valpro TAD® 300 mg/ml Lösung

<p><i>Schwangere</i></p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>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</p>	<p>Missbildungen, die durch eine Exposition gegenüber Valproat bedingt sind, verhindert.</p> <p><u>Risiken für Neugeborene</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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. <p><u>Stillzeit:</u></p> <p>Valpro TAD 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).</p> <p>Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Valpro TAD verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Valpro TAD zu unterbrechen ist. Dabei</p>	<p>sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.</p> <p><u>Fertilität:</u></p> <p>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.</p> <p>4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen</p> <p>Zu Beginn einer Therapie mit Valpro TAD, bei höherer Dosierung oder in Kombination mit am Zentralnervensystem wirkenden Arzneimitteln können zentralnervöse Wirkungen wie z. B. Schläfrigkeit, Verwirrtheit das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass - unabhängig von der Auswirkung des behandelten Grundleidens - die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen oder zur Durchführung von Tätigkeiten, die mit Absturz oder Unfallgefahr einhergehen, beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholgenuß.</p> <p>4.8 Nebenwirkungen</p> <p><u>Sehr häufig</u> kann eine isoliert und mäßig ausgeprägte Hyperammonämie <u>ohne Veränderung</u> der Leberfunktionsparameter auftreten, die keinen Therapieabbruch erfordert.</p> <p><u>Gelegentlich</u> wurde kurz nach Anwendung von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln eine Enzephalopathie beobachtet, deren Pathogenese nicht geklärt ist, und die nach Absetzen des Arzneimittels reversibel ist. Dabei wurden in einigen Fällen erhöhte Ammoniakspiegel sowie bei Kombinationstherapie mit Phenobarbital ein Anstieg des Phenobarbitalspiegels beschrieben. <u>Selten</u> wurden, vor allem bei höherer Dosierung oder in Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, auch über chronische Enzephalopathien mit neurologischer Symptomatik sowie Störungen höherer kortikaler Funktionen berichtet, deren Pathogenese ebenfalls nicht ausreichend geklärt wurde. <u>Einzelfälle</u> von Demenz, vergesellschaftet mit zerebraler Atrophie, die nach Absetzen der Medikation reversibel waren, wurden ebenfalls berichtet.</p>
--	---	--

Valpro TAD® 300 mg/ml Lösung

Dosisabhängig werden häufig Gewichts-
zunahme oder -abnahme, erhöhter Appetit oder
auch Appetitlosigkeit, Schläfrigkeit,
Sedierung, vorübergehender Haarausfall,
Tremor oder Parästhesien beobachtet.

Gelegentlich wurden Hypersalivationen,
Diarrhöe, periphere Ödeme, Blutungen,
Kopfschmerzen, Spastizität, Ataxie, Reiz-
barkeit, Hyperaktivität, Verwirrtheit, beson-
ders zu Beginn der Behandlung, berichtet.

Ebenfalls gelegentlich wurden Fälle von
Stupor beobachtet, die zum Teil mit einer
erhöhten Anfallsfrequenz verbunden waren
und deren Symptomatik sich bei Reduktion
der Dosis oder Absetzen des Arzneimittels
zurückbildete. Die Mehrzahl dieser Fälle trat
bei einer Kombinationstherapie (insbeson-
dere mit Phenobarbital) oder nach einer
raschen Dosiserhöhung auf.

Besonders wurden zu Beginn der Therapie
gelegentlich (Valpro TAD 300 mg/ml
Lösung: häufig) gastrointestinale Störungen
(Übelkeit, Magenschmerzen) beobachtet, die
sich gewöhnlich trotz Beibehalten der
Therapie nach wenigen Tagen
zurückbildeten.

Weiterhin wurden Tinnitus, Halluzinationen
sowie bei Kindern Enuresis beobachtet.

Häufig tritt eine Thrombozytopenie oder
Leukopenie auf, die sich oft unter Beibe-
halten der Medikation, aber immer nach
Absetzen von Valproinsäure vollständig zu-
rückbildet. Sehr selten kann eine Beein-
trächtigung der Knochenmarksfunktion zu
Lymphopenien, Neutropenien, Panzytopenie
oder Anämie führen.

Valproinsäure kann zu einer erniedrigten
Konzentration von Fibrinogen bzw. Faktor
VIII führen sowie die sekundäre Phase der
Plättchenaggregation hemmen und dadurch
eine verlängerte Blutungszeit bedingen.

Die Einnahme von Valpro TAD führte selten
zu Reaktionen der Haut (Erythema
multiforme) und Veränderungen in den
immunologischen Abwehrmechanismen
(Blutgefäßentzündung, Lupus
erythematodes). Daneben wurden einzelne
Ausnahmefälle von schweren Hautreaktionen
(Stevens-Johnson-Syndrom und toxische
epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom)
berichtet.

Amenorrhoe kann selten auftreten; selten
wurde über erhöhte Testosteronspiegel und
polyzystische Ovarien berichtet.

Selten wurde nach Absetzen von valproin-
säurehaltigen Arzneimitteln reversiblen
Fanconi-Syndroms (metabolische Acidose,
Phosphaturie, Aminoacidurie, Glucosurie) in
der Literatur berichtet.

Extrapyramidale Störungen.

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

Gelegentlich kommen dosisunabhängig auf-
tretende schwerwiegende (bis tödlich ver-
laufende) Leberfunktionsstörungen vor. Bei
Kindern, besonders in der Kombinationsthe-
rapie mit anderen Antiepileptika, ist das
Risiko der Leberschädigung deutlich erhöht
(siehe Punkt 4.4 Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Selten ist über eine Schädigung der Bauch-
speicheldrüse, teilweise mit tödlichem Aus-
gang, berichtet worden.

Über reversiblen oder irreversiblen Hörver-
lust wurde berichtet, wobei ein kausaler
Zusammenhang mit valproinsäurehaltigen
Arzneimitteln jedoch nicht gesichert ist.

Besondere Aufmerksamkeit muss im Laufe der Behandlung auf folgende Anzeichen einer Leberschädigung gerichtet werden:

Verringerung antiepileptischer Wirkung, die
durch erneutes Auftreten oder Zunahme
epileptischer Anfälle gekennzeichnet ist;
länger andauernde Symptome wie körper-
liches Schwächegefühl, Teilnahmslosigkeit,
Appetitlosigkeit, Übelkeit und wiederholtes
Erbrechen oder unklare Oberbauchbe-
schwerden, vermehrte Gewebewasserein-
lagerungen im ganzen Körper oder in Teile
davon, Bewusstseinsstörungen mit Ver-
wirrtheit, Unruhe oder Bewegungsstörungen.

Selten wurden auch Schädigungen der
Bauchspeicheldrüse mit ähnlichen Be-
schwerden beobachtet.

Hinsichtlich dieser Anzeichen sollten Säug-
linge und Kleinkinder ärztlich engmaschig
überwacht werden.

Sind die oben erwähnten Beschwerden an-
haltend oder schwerwiegend, so sind neben
einer gründlichen Untersuchung auch ent-
sprechende Laboruntersuchungen vorzuneh-

men (s. Sonstige Hinweise 4.4).

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

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

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
sollte an die Möglichkeit einer Mehrfach-
Intoxikation z. B. durch Einnahme mehrerer
Arzneimittel, beispielsweise in suizidaler
Absicht, gedacht werden.

Valproinsäure besitzt bei therapeutischen
Serumspiegeln (Bereich 50 - 100 µg/ml) eine
relativ geringe Toxizität. Sehr selten sind
akute Intoxikationen mit Valproinsäure bei
Serumspiegeln über 100 µg/ml bei Er-
wachsenen als auch bei Kindern vorge-
kommen.

Einzelfälle akuter und chronischer Über-
dosierungen mit tödlichem Ausgang sind aus
der Literatur bekannt.

Symptome einer Überdosierung:

Das Vergiftungsbild ist gekennzeichnet
durch Verwirrheitszustände, Sedation bis
hin zum Koma, Muskelschwäche und Hypo-
bzw. Areflexie.

In Einzelfällen wurden Hypotension, Miosis,
kardiovaskuläre wie respiratorische Stö-
rungen, zerebrales Ödem, metabolische Azi-
dose, Hyponatriämie beobachtet.

Hohe Serumspiegel riefen bei Erwachsenen
wie bei Kindern abnorme neurologische

Valpro TAD[®] 300 mg/ml Lösung

Störungen wie z.B. erhöhte Anfallsneigung und Verhaltensänderungen hervor.

Maßnahmen bei Überdosierung:

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Therapie muss sich deshalb auf allgemeine Maßnahmen zur Entfernung des Wirkstoffes aus dem Organismus und Stützung der Vitalfunktionen beschränken. Wenn möglich ist initial, innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme, Erbrechen auszulösen bzw. Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle vorzunehmen. Hierbei ist intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Hämodialyse und forcierte Diurese können wirksam sein. Die Peritonealdialyse ist wenig wirksam. Über die Wirksamkeit der hämatogenen Kohleperfusion sowie der kompletten Plasmasubstitution und -transfusion liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Aus diesem Grund wird eine intensive internistische Therapie ohne spezielle Detoxikationsverfahren, besonders bei Kindern, aber mit Kontrolle der Serumkonzentration empfohlen. Die intravenöse Gabe von Naloxon zur Aufhellung der Bewusstseinsstrübung ist in einem Fall als wirksam beschrieben worden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Valproinsäure ist in Wasser sehr schwer löslich (1:800), das Natriumsalz ist in Wasser sehr leicht löslich (1:0,4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

- Resorption

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

- Verteilung

Der Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration hängt von der galenischen Darreichungsform ab:

bei **Lösungen (Valpro TAD 300 mg/ml Lösung)** wird sie innerhalb von 0,5 - 2 Stunden erreicht, bei **magensaftresistenten**

Zubereitungen ergeben sich maximale Serumkonzentrationen nach 2 - 8 Stunden mit einer Verzögerung von 1 - 4 Stunden. Hierbei wurden nach einer Dosis von 600 mg maximale Serumkonzentrationen zwischen 46 - 88 µg/ml gemessen.

Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Serumkonzentration.

Der Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration wird bei **Valpro TAD 300 mg** nach etwa 9,2 Stunden erreicht, wobei maximale Plasmakonzentrationen von etwa 16,8 µg/ml gemessen werden und bei **Valpro TAD 500 mg** nach etwa 12,1 Stunden mit maximalen Plasmakonzentrationen von etwa 27,7 µg/ml.

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

In der Zerebrospinalflüssigkeit liegen die Valproinsäure-Konzentrationen bei 10 % der jeweiligen Serumkonzentration.

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

Valproinsäure wird zu 90 - 95 % an Plasmaproteine gebunden, vornehmlich an Albumin. Bei höherer Dosierung nimmt die Eiweißbindung ab. Die Plasmaproteinbindung ist bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen niedriger. In einer Studie wurden erhöhte Werte freien Wirkstoffes (8,5 bis über 20 %) bei Patienten mit signifikant verminderter Nierenfunktion beobachtet.

Die Valproinsäure-Gesamtkonzentration, bestehend aus freiem und proteingebundenem Anteil, kann bei Vorliegen einer Hypoproteinämie jedoch im Wesentlichen unverändert sein, sie kann aber auch aufgrund der vermehrten Metabolisierung des freien Anteils vermindert sein.

- Biotransformation, Elimination

Die Biotransformation erfolgt über Glukuronidierung sowie b-, w-(Omega) und w-1(Omega-1)-Oxidation. Etwa 20 % der applizierten Dosis treten nach renaler Exkretion als Ester-Glukuronid im Harn auf. Es

existieren mehr als 20 Metabolite, wobei die der Omega-Oxidation als hepatotoxisch angesehen werden. Weniger als 5 % der applizierten Dosis Valproinsäure erscheinen unverändert im Urin.

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

- Plasmaclearance, Plasmahalbwertszeit

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

Die Plasmahalbwertszeit liegt bei Monotherapie durchschnittlich bei 12 - 16 Stunden und bleibt auch bei Langzeittherapie konstant.

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

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

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

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

- Übergang in die Muttermilch

Valproinsäure ist plazentagängig und geht in die Muttermilch über. Im steady-state beträgt die Konzentration in der Muttermilch bis ca. 10 % der Serumkonzentration.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz

Natriumvalproat wird aus wässriger Lösung

Valpro TAD[®] 300 mg/ml Lösung

schnell und vollständig resorbiert. Im Gegensatz zu magensaftresistent überzogenen Arzneiformen ist ein Nahrungsmittelleffekt (verzögerte Resorption) bei Lösungen nicht nachgewiesen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Mutagenitätstest an Bakterien sowie an Ratten und Mäusen verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei sehr hohen Dosierungen wurden vermehrt subcutane Fibrosarkome bei männlichen Ratten beobachtet. Valproinsäure erwies sich in Tierstudien als teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharin-Natrium
Orangenaroma 290038 Haarmann & Reimer
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher nicht bekannt.

Es wird empfohlen, keine kohlenstoffhaltigen Getränke wie Mineralwasser oder ähnliches zum Einnehmen zu verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Valpro TAD 300 mg/ml Lösung beträgt 3 Jahre.

Valpro TAD 300 mg/ml Lösung ist nach Anbruch 4 Monate haltbar.

Dieses Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

keine Angaben vorgesehen

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflasche mit 100 ml Lösung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TAD Pharma GmbH
Heinz-Lohmann-Straße 5
27472 Cuxhaven
Telefon: (04721)606-0

Telefax: (04721)606-333

E-Mail: info@tad.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

48775.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

03. November 2008

10. STAND DER INFORMATION

08.2018

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig