

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

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Ergenyl 150 mg,
 magensaftresistente Filmtabletten
 Ergenyl 300 mg,
 magensaftresistente Filmtabletten
 Ergenyl 500 mg,
 magensaftresistente Filmtabletten
 Ergenyl Lösung,
 300 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ergenyl 150 mg:
 1 magensaftresistente Filmtablette enthält 150 mg Natriumvalproat (entsprechend 130,1 mg Valproinsäure).

Ergenyl 300 mg:
 1 magensaftresistente Filmtablette enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend 260,1 mg Valproinsäure).

Ergenyl 500 mg:
 1 magensaftresistente Filmtablette enthält 500 mg Natriumvalproat (entsprechend 433,5 mg Valproinsäure).

Ergenyl Lösung:
 1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend 260,1 mg Valproinsäure).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Ergenyl 150 mg:
 hellblaue, bikonvexe, runde magensaftresistente Filmtablette.

Ergenyl 300 mg:
 weiße, bikonvexe, runde magensaftresistente Filmtablette.

Ergenyl 500 mg:
 gelbe, bikonvexe, runde magensaftresistente Filmtablette.

Ergenyl Lösung:
 klare Lösung zum Einnehmen in einer braunen Flasche mit beiliegender Dosierspritze.

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.

Hinweise

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

Zur Anwendung während der Schwangerschaft siehe Abschnitte 4.4 und 4.6.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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.

Eine enge Korrelation zwischen der täglichen Dosis, der Serumkonzentration und der therapeutischen Wirkung ist nicht nachgewiesen worden. Die optimale Dosierung sollte daher im Wesentlichen anhand des klinischen Ansprechens festgelegt werden. Die Bestimmung des Valproinsäureserumspiegels kann zusätzlich zur klinischen Überwachung in Betracht gezogen werden, wenn eine angemessene Kontrolle der Anfälle nicht erzielt wird oder unerwünschte Wirkungen vermutet werden. Der Wirkungsbereich liegt im Allgemeinen zwischen 40–100 mg/l (300–700 µmol/l). Die Serumkonzentration (bestimmt vor der ersten Tagesdosis) sollte 100 mg Valproinsäure/l nicht überschreiten.

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

Dosierung

In der Monotherapie beträgt die Initialdosis in der Regel 5–10 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht, die alle 4–7 Tage um etwa 5 mg Valproinsäure/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) für:

- Erwachsene und ältere Patienten im Allgemeinen 20 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht,
- Jugendliche 25 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht,
- Kinder 30 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht.

Entsprechend werden folgende orientierende Tagesdosen empfohlen:

Siehe Tabellen.

Die Tagesdosis kann auf 2–4 Einzelgaben verteilt werden.

Ergenyl Filmtabletten:

Lebensalter	Körpergewicht (kg)	Durchschnittliche Dosis* (mg/Tag)	Anzahl Filmtabletten
Erwachsene	ab ca. 60	1200–2100	Ergenyl 150 mg: 8–14 Ergenyl 300 mg: 4–7 Ergenyl 500 mg: 3–4
Jugendliche ab 14 Jahren	ca. 40–60	1000–1500	Ergenyl 150 mg: 7–10 Ergenyl 300 mg: 4–5 Ergenyl 500 mg: 2–3
Kinder**			
3–6 Monate	ca. 5,5–7,5	150	siehe Ergenyl Lösung
6–12 Monate	ca. 7,5–10	150–300	Ergenyl 150 mg: 1–2
1–3 Jahre	ca. 10–15	300–450	Ergenyl 150 mg: 2–3
3–6 Jahre	ca. 15–25	450–750	Ergenyl 150 mg: 3–5 Ergenyl 300 mg: 2
7–14 Jahre	ca. 25–40	750–1200	Ergenyl 150 mg: 5–8 Ergenyl 300 mg: 3–4 Ergenyl 500 mg: 2

Ergenyl Lösung:

Lebensalter	Körpergewicht (kg)	Durchschnittliche Dosis* (mg/Tag)	Durchschnittliche Dosis* (ml/Tag)
Erwachsene	ab ca. 60	1200–2100	4–7
Jugendliche ab 14 Jahren	ca. 40–60	1000–1500	3,5–5
Kinder**			
3–6 Monate	ca. 5,5–7,5	150	0,5
6–12 Monate	ca. 7,5–10	150–300	0,5–1
1–3 Jahre	ca. 10–15	300–450	1–1,5
3–6 Jahre	ca. 15–25	450–750	1,5–2,5
7–14 Jahre	ca. 25–40	750–1200	2,5–4

* Angaben bezogen auf mg Natriumvalproat.

** Hinweise:

Für Kinder bis zu 3 Jahren sollten vorzugsweise die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z. B. Lösung) verwendet werden.

Für Kinder bis zu 6 Jahren eignen sich besonders die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z. B. Lösung oder Tabletten zu 150 mg).

Kombinationstherapie

Wird Ergenyl in Kombination oder als Substitutionstherapie zu einer früheren Medikation gegeben, muss die Dosis der bis dahin eingenommenen Antiepileptika, besonders die des Phenobarbitals, unverzüglich vermindert werden. Falls die vorausgegangene Medikation abgesetzt wird, hat dies ausbleichend zu erfolgen.

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

Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hypoproteinämie

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hypoproteinämie muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Serum in Betracht gezogen und die Dosis gegebenenfalls reduziert werden. Entscheidend für eine Dosisanpassung sollte jedoch das klinische Bild sein, da eine Bestimmung der Valproinsäuregesamtkonzentration im Serum zu falschen Schlussfolgerungen führen kann (siehe auch Abschnitt 5.2).

Mädchen, weibliche Jugendliche, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangere Frauen

Die Behandlung mit Ergenyl muss von einem in der Therapie von Epilepsie erfahrenen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. Diese sollte nur dann eingeleitet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6) und Nutzen und Risiken sollten in regelmäßigen Untersuchungen weiterhin sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Ergenyl sollte vorzugsweise als Monotherapie und in der niedrigsten wirksamen Dosis verschrieben werden, wenn möglich als Retardformulierung, um hohe Spitzenkonzentrationen im Plasma zu vermeiden. Die tägliche Dosis sollte in mindestens zwei Einzeldosen aufgeteilt werden.

Art der Anwendung

Die magensaftresistenten Filmtabletten Ergenyl 150 mg/300 mg/500 mg sollten möglichst eine Stunde vor den Mahlzeiten (morgens nüchtern) unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser, jedoch kein kohlenstoffhaltiges Mineralwasser) eingenommen werden.

Für die korrekte Dosierung zur Einnahme von Ergenyl Lösung ist eine Dosierspritze vorgesehen. Die Dosierspritze ist mit zwei Dosierungsskalen versehen: 100–450 mg Natriumvalproat und 0,5–1,5 ml Lösung; 0,5 ml = 150 mg Natriumvalproat. Die verordnete Wirkstoffmenge einer Einzeldosis von Ergenyl Lösung wird in die Dosierspritze bis zur entsprechenden Markierung aufgezogen und in ein Trinkgefäß überführt. Ergenyl Lösung sollte möglichst zu den Mahlzeiten mit einem halben Glas Zuckerwasser oder Ähnlichem (ohne Kohlensäure) eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

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

Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie.

Über die Behandlungsdauer und das Absetzen von Ergenyl sollte im Einzelfall ein Facharzt 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, wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern sollte. Bei Kindern kann bei der Dosisreduktion das Entwachsen der Dosis pro kg Körpergewicht berücksichtigt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Ergenyl darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Lebererkrankungen in der eigenen oder Familienanamnese sowie manifesten schwerwiegenden Leber- und Pankreasfunktionsstörungen,
- Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Ausgang während einer Valproinsäuretherapie bei Geschwistern,
- hepatischer Porphyrie,
- Blutgerinnungsstörungen,
- mitochondrialen Erkrankungen, 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 2 Jahren, bei denen der Verdacht auf eine POLG-verwandte Erkrankung besteht (siehe Abschnitt 4.4),
- bekannten Störungen des Harnstoffzyklus (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Leber- und/oder Pankreasschädigung**

Gelegentlich sind schwere Schädigungen der Leber, selten Schädigungen des Pankreas beobachtet worden. Am häufigsten betroffen sind Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren, die an schweren epileptischen Anfällen leiden.

Das Risiko einer Leber- oder Pankreasschädigung ist, insbesondere bei Kombinationsbehandlung mit mehreren Antiepileptika oder wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, mentale Retardierung und/oder eine angeborene Stoffwechselerkrankung oder degenerative Erkrankung vorliegen, erhöht. Bei diesen Patienten sollte die Anwendung der Valproinsäure mit besonderer Vorsicht und als Monotherapie erfolgen.

Leberschäden wurden in der Mehrzahl der Fälle innerhalb der ersten 6 Monate der Therapie beobachtet, insbesondere zwischen der 2. und 12. Woche. Bei Kindern über 3 Jahre und vor allem jenseits des 10. Lebensjahres nimmt die Häufigkeit der Erkrankungen beträchtlich ab.

Der Verlauf dieser Erkrankungen kann letal sein. Ein gemeinsames Auftreten von Hepatitis und Pankreatitis erhöht das Risiko eines letalen Verlaufs.

Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung

Schwerwiegenden oder tödlichen Leber- und/oder Pankreasschädigungen können unspezifische Symptome vorausgehen, die meistens plötzlich auftreten, wie erneutes Auftreten oder Zunahme der Häufigkeit bzw. der Schwere von epileptischen Anfällen, Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Unruhe, Bewegungsstörungen, körperlichem Unwohlsein und Schwächegefühl, Appetitverlust, Abneigung gegen gewohnte Speisen, Abneigung gegen Valproinsäure, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Lethargie, Schläfrigkeit und, insbesondere bei Leberschädigung, auffällig häufig Hämatome, Nasenbluten sowie unterschiedlich lokalisierte oder generalisierte Ödeme. Hinsichtlich dieser Anzeichen sollten Patienten, vor allem Säuglinge und Kleinkinder, ärztlich engmaschig überwacht werden.

Sind die oben erwähnten Beschwerden anhaltend oder schwerwiegend, so sind neben einer gründlichen Untersuchung auch entsprechende Laboruntersuchungen (siehe unten „Maßnahmen zur Früherkennung“) vorzunehmen. Da jedoch die Blutwerte bei Erkrankung nicht in allen Fällen auffällig sein müssen, sollte der behandelnde Arzt sich nicht ausschließlich auf veränderte Blutwerte verlassen. Insbesondere zu Beginn der Behandlung können in Einzelfällen Werte der Leberenzyme auch unabhängig von einer Leberfunktionsstörung vorübergehend erhöht sein. Deshalb sind stets Anamnese und klinisches Bild von entscheidender Bedeutung für die Beurteilung.

Falls zusätzlich begleitend Salicylate eingenommen werden, sollten diese als Vorsichtsmaßnahme abgesetzt werden, da sie über denselben Weg wie Valproinsäure metabolisiert werden.

Maßnahmen zur Früherkennung einer Leberschädigung und/oder Pankreasschädigung

Vor Behandlungsbeginn sind eine ausführliche Anamnese, insbesondere hinsichtlich Stoffwechselstörungen, Hepatopathien, Pankreasaffektionen und Gerinnungsstörungen beim Patienten und in der Familie, klinische und laborchemische Untersuchungen (z. B. PTT, Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren, INR, Gesamteiweiß, Bestimmung von Blutbild mit Thrombozyten, Bilirubin, SGOT, SGPT, Gamma-GT, Lipase, Alpha-Amylase im Blut, Blutzucker) durchzuführen.

Vier Wochen nach Behandlungsbeginn sollte eine laborchemische Kontrolle mit Bestimmung der Gerinnungsparameter wie INR und PTT, SGOT, SGPT, Bilirubin und Amylase durchgeführt werden.

Bei klinisch unauffälligen Kindern sollten das Blutbild mit Thrombozyten, SGOT und SGPT, bei jeder zweiten ärztlichen Untersuchung außerdem die Gerinnungsparameter bestimmt werden.

Bei klinisch unauffälligen Patienten mit krankhaft erhöhten 4-Wochen-Werten sollte eine Verlaufskontrolle drei Mal im Abstand von maximal 2 Wochen, dann ein Mal pro Monat bis zum 6. Behandlungsmonat durchgeführt werden.

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.

Nach 12-monatiger Therapie ohne Auffälligkeiten sind nur noch 2–3 ärztliche Kontrollen pro Jahr erforderlich.

Eltern sind auf mögliche Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung hinzuweisen (siehe „Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung“) und angehalten, bei klinischen Auffälligkeiten unabhängig von diesem Zeitplan sofort den behandelnden Arzt zu informieren.

Ein sofortiger Therapieabbruch ist zu erwägen bei:

nicht erklärbarer Störung des Allgemeinzustands, klinischen Zeichen einer Leber- oder Pankreasauffälligkeit oder Blutungsneigung, mehr als 2- bis 3-fache Erhöhung der Lebertransaminasen auch ohne klinische Zeichen (Enzyminduktion durch evtl. Begleitmedikation bedenken), leichter (einfach- bis zweifacher) Erhöhung der Lebertransaminasen bei gleichzeitigem, akut fieberhaftem Infekt, ausgeprägter Störung des Gerinnungsstatus.

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

Aufgrund seines hohen teratogenen Potenzials und des Risikos für Entwicklungsstörungen bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind, darf Ergenyl 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 Ergenyl 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 Ergenyl 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.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

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

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

Carbapeneme

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

Während der Behandlung mit Valproat sollte Alkohol vermieden werden.

Ergenyl darf nicht angewendet werden zur Migräneprophylaxe (siehe auch Abschnitt 4.6).

Metabolische Erkrankungen, insbesondere angeborene Enzymopathien

Unter der Behandlung mit valproinsäurehaltigen Präparaten kann es zu einem Anstieg des Ammoniakserumspiegels (Hyperammonämie) kommen. Deshalb sind beim Auftreten von Symptomen wie Apathie, Somnolenz, Erbrechen, Hypotension sowie bei der Zunahme der Anfallsfrequenz die 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 bereits vor Beginn einer Valproinsäuretherapie eine genaue Abklärung eventueller Stoffwechselabweichungen erfolgen, um das Auftreten einer Hyperammonämie zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Bekannte mitochondriale Erkrankung bzw. Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung

Valproat kann die klinischen Anzeichen für zugrunde liegende mitochondriale Erkrankungen, die durch Mutationen der mitochondrialen DNA oder auch des 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).

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

Knochenmarkschädigung

Patienten mit einer vorausgegangenen Knochenmarkschädigung müssen streng überwacht werden.

Reaktionen des Immunsystems

Obwohl Störungen des Immunsystems während der Anwendung von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln nur selten beobachtet wurden, sollen diese bei Patienten mit einem systemischen Lupus erythematoses nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Serum in Betracht gezogen und die Dosis entsprechend reduziert werden (siehe auch Abschnitt 4.2). Da die Überwachung der Plasmakonzentration allein irreführend sein kann, sollte die Dosisanpassung entsprechend dem klinischen Bild erfolgen.

Untersuchungen

Zu beachten ist, dass zu Beginn einer Valproinsäurebehandlung, ähnlich wie bei anderen Antiepileptika, eine passagere Transaminasenerhöhung ohne klinische Symptome auftreten kann. In diesen Fällen werden weiter gehende Laboruntersuchungen (inkl. INR) empfohlen. Selten kann auch eine harmlose, meist vorübergehende Übelkeit, manchmal auch mit Erbrechen und Appetitlosigkeit, auftreten, die sich von selbst oder

bei einer Verminderung der Dosis wieder zurückbildet.

Vor einem operativen Eingriff und im Fall von Verletzungen oder spontanen Blutungen ist der Gerinnungsstatus (inkl. Blutbild mit Thrombozyten, Blutungszeit und Gerinnungsparametern) zu überprüfen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten wird eine engmaschige Kontrolle des INR-Wertes empfohlen.

Patienten sollen auf eine mögliche Gewichtszunahme zu Beginn der Behandlung hingewiesen werden. Geeignete Maßnahmen zur Gewichtskontrolle sind zu ergreifen.

Sonstiger Hinweis:

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

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern unter 3 Jahren wird im Falle einer Behandlung mit Ergenyl eine Monotherapie empfohlen. Dabei ist vor Beginn der Therapie der potenzielle Nutzen gegenüber den möglichen Risiken wie Leberschädigungen oder Pankreatitis abzuwägen (siehe oben unter „Leber- und/oder Pankreaschädigung“).

Auf Grund des Risikos von Leberschädigungen sollte die gleichzeitige Einnahme mit Salicylaten bei Kindern unter 12 Jahren unterbleiben (siehe auch Abschnitt 4.5).

Eine magensaftresistente Filmtablette Ergenyl 300 mg enthält 1,8 mmol (41,6 mg) Natrium. Eine magensaftresistente Filmtablette Ergenyl 500 mg enthält 3 mmol (69,2 mg) Natrium. 1 ml Ergenyl Lösung zum Einnehmen enthält 1,9 mmol (43,3 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Valproinsäure

Enzyminduzierende Antiepileptika wie **Phenobarbital**, **Primidon**, **Phenytoin** und **Carbamazepin** erniedrigen die Valproinsäureserumspiegel und vermindern dadurch die Wirkung. Im Falle einer kombinierten Therapie sollte die Dosierung unter Berücksichtigung der klinischen Wirksamkeit und des Serumspiegels angepasst werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Phenytoin oder Phenobarbital kann die Menge an Metaboliten von Valproinsäure zunehmen. Daher sollten Patienten, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, sorgfältig hinsichtlich Symptomen einer Hyperammonämie überwacht werden.

Mefloquin 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- bis 100%igen Senkung der Valproinsäurespiegel in etwa

2 Tagen führte. Auf Grund des raschen Eintritts und des Ausmaßes des Absinkens werden die Folgen einer Wechselwirkung zwischen Valproinsäure und Carbapenemen bei Patienten, die stabil auf Valproinsäure eingestellt sind, als nicht kontrollierbar angesehen und eine gleichzeitige Anwendung sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die Behandlung mit diesen Antibiotika nicht vermieden werden kann, sollte der Blutspiegel von Valproinsäure eng überwacht werden.

Die Valproinsäurekonzentration im Serum kann durch gleichzeitige Gabe von **Cimetidin** oder **Erythromycin**, als Folge einer verminderten Verstoffwechselung in der Leber, erhöht werden.

Durch gleichzeitige Gabe von **Fluoxetin** kann die Valproinsäurekonzentration im Serum ebenfalls erhöht werden; es sind jedoch auch Fälle beschrieben, in denen sie erniedrigt wurde.

Felbamet erniedrigt die Ausscheidung von Valproinsäure um 22 % bis 50 % und erhöht demzufolge dosisabhängig die Serumkonzentration von freier Valproinsäure linear um 18 %. Der Valproat Spiegel sollte überwacht werden.

Arzneimittel mit einer hohen Bindung an Plasmaproteine, wie z. B. **Acetylsalicylsäure**, können die Valproinsäure kompetitiv aus ihrer Proteinbindung verdrängen und die Konzentration freier Valproinsäure im Serum erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und Acetylsalicylsäure sollte bei fieberhaften Erkrankungen bei Säuglingen und Kindern unterbleiben und bei Jugendlichen nur auf ausdrückliche ärztliche Anweisung erfolgen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von **Vitamin-K-Antagonisten** wird eine engmaschige Kontrolle des INR-Wertes empfohlen.

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

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

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

Auswirkungen von Valproinsäure auf andere Arzneimittel

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 oder eine Dosiserhöhung von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln die Menge von freiem 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 Abschnitt 4.8). Daher wird ein klinisches Monitoring empfohlen; wenn Phenytoinplasmakonzentrationen erhoben werden, sollte die freie Form bestimmt werden.

In der Kombinationstherapie **Carbamazepin** und Valproinsäure 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.

Valproinsäure hemmt den Metabolismus von **Lamotrigin** und erhöht dessen durchschnittliche Halbwertszeit auf fast das Doppelte. Bei einer Kombination von Lamotrigin und valproinsäurehaltigen Arzneimitteln kann das Risiko von Hautreaktionen erhöht sein; einzelne Fälle schwerer Hautreaktionen wurden berichtet, die innerhalb von 6 Wochen nach Beginn einer Kombinationstherapie auftraten und sich teilweise nach Absetzen der Medikation oder erst nach entsprechender Behandlung zurückbildeten. Es wird daher eine klinische Überwachung empfohlen und die Dosierung von Lamotrigin sollte gegebenenfalls angepasst werden (Reduktion der Lamotrigindosierung).

Valproinsäure kann die durchschnittliche **Felbamet**clearance um bis zu 16 % reduzieren und den Serumspiegel von Felbamet um ca. 50 % erhöhen.

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

Ergenyl hat keinen Effekt auf den **Lithium**-serumspiegel.

Auch der Metabolismus und die Proteinbindung von anderen Wirkstoffen wie **Cocain** werden beeinflusst.

Valproinsäure erhöht möglicherweise die Serumkonzentration von **Zidovudin**, was zu einem Ansteigen der Toxizität von Zidovudin führen kann.

Bei gleichzeitiger Einnahme von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und **Antikoagulanzen** oder **Antithrombotika** kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen. Deshalb werden bei gleichzeitiger Anwendung regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnungswerte (siehe auch Abschnitt 4.4) empfohlen.

Valproat verdrängt bei gesunden Probanden **Diazepam** aus der Plasmaalbuminbindung und hemmt seinen Metabolismus. Bei einer Kombinationsbehandlung kann die Konzentration von ungebundenem Diazepam erhöht sowie die Plasmaclearance und das Verteilungsvolumen der freien Diazepamfraktion (um 25%; 20%) reduziert sein. Die Halbwertszeit bleibt jedoch unverändert.

Die gleichzeitige Behandlung mit 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 kann die Plasmakonzentration von **Olanzapin** erniedrigen.

Valproinsäure kann den Plasmaspiegel von **Rufinamid** erhöhen. Dieser Anstieg ist von der Valproinsäurekonzentration abhängig. Insbesondere bei Kindern ist Vorsicht geboten, da der Effekt bei diesen stärker ist.

Valproinsäure kann zu einem erhöhten Blutspiegel von **Propofol** führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Valproat sollte eine Dosisreduktion von Propofol in Erwägung gezogen werden.

Sonstige Wechselwirkungen

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

Bei gleichzeitiger Anwendung von Valproinsäure und **Topiramate** ist über Enzephalopathie und/oder einen Anstieg des Ammoniakserumspiegels (Hyperammonämie) berichtet worden.

Zu einer Hyperammonämie kann es auch bei Anwendung von Valproinsäure zusammen mit **Acetazolamid** kommen, wodurch das Risiko für eine Enzephalopathie erhöht sein kann.

Patienten, die mit diesen beiden Arzneistoffen behandelt werden, sollten sorgfältig hinsichtlich Anzeichen für eine hyperammonämische Enzephalopathie überwacht werden.

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ergenyl darf nicht bei Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangeren Frauen angewendet werden, es sei denn, dass andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht getragen werden. 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.

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 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 schwerwiegenden 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 planen möchte

- 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 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 Dargebietungsformen 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.

Es sollte eine regelmäßige Kontrolle der Serumkonzentration der Valproinsäure vorgenommen werden, da offenbar bei gleichbleibender Dosierung die Serumkonzentrationen im Verlauf der Schwangerschaft erheblichen Veränderungen unterliegen können. Nach einer ungefähr gleichbleibenden Konzentration der freien Valproinsäure im ersten und zweiten Trimenon wurde ein Anstieg im dritten Trimenon bis zum Geburtstermin auf das Dreifache beobachtet.

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 hervorgerufenen Abnahme der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren unterschieden werden. Daher sollten bei Neugeborenen Thrombozytenzahl, Fibrinogenspiegel im Plasma und Gerinnungsfaktoren untersucht sowie Gerinnungstests durchgeführt werden.
- Bei Neugeborenen, deren Mütter während des dritten Trimenons ihrer Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, wurde über Fälle von Hypoglykämie berichtet.
- Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, wurde über Fälle von Hypothyreose berichtet.
- Bei Neugeborenen, deren Mütter während des letzten Trimenons ihrer Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, kann es zu Entzugserscheinungen (insbesondere zu Agitiertheit, Reizbarkeit, Übererregbarkeit, Nervosität, Hyperkinesie, Tonusstörungen, Tremor, Krämpfen und Störungen bei der Nahrungsaufnahme) kommen.

Stillzeit

Valproat tritt in die Muttermilch in einer Konzentration zwischen 1 % und 10 % des mütterlichen Serumspiegels über. Bei gestillten Neugeborenen/Kindern von behandelten Müttern wurden hämatologische Störungen nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.8).

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Ergenyl verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Ergenyl zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bei Frauen, die Valproat anwenden, wurde über Amenorrhö, polyzystische Ovarien und erhöhte Testosteronspiegel berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Verabreichung von Valproat kann auch die Fruchtbarkeit bei Männern beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8). Aus Fallberichten geht hervor, dass die Fertilitätsstörungen nach dem Absetzen der Behandlung reversibel sind.

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

Zu Beginn einer Therapie mit Ergenyl, bei höherer Dosierung und/oder in Kombination mit am Zentralnervensystem wirkenden Arzneimitteln können zentralnervöse Wirkungen, wie z. B. Schläfrigkeit und/oder 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 beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholgenuß.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Selten: myelodysplastisches Syndrom.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie, Thrombozytopenie (siehe Abschnitt 4.4) oder Leukopenie, die sich oft unter Beibehalten der Medikation, aber immer nach Absetzen von Valproinsäure vollständig zurückbildet.

Gelegentlich: Panzytopenie.

Selten: Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion einschließlich Aplasie der roten Zelllinie, Agranulozytose, makrozytäre Anämie, Makrozytose, Lymphopenie, Neutropenie.

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.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: Hyperammonämie (siehe Abschnitt 4.4).

Es kann eine isolierte und mäßig ausgeprägte Hyperammonämie ohne Veränderung der Leberfunktionsparameter auftreten, die keinen Therapieabbruch erfordert. Zusätzlich sind jedoch Fälle berichtet, bei denen neurologische Symptome auftreten. In diesen Fällen sollten weitere Untersuchungen erfolgen.

Häufig: Gewichtszunahme (Risikofaktor für polyzystisch-ovarielles Syndrom, daher sorgfältige Überwachung nötig, siehe Abschnitt 4.4) oder -abnahme, erhöhter Appetit oder auch Appetitlosigkeit, Hyponatriämie. Selten: Adipositas.

Psychiatrische Erkrankungen

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

Gelegentlich: Reizbarkeit, Hyperaktivität.

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

* Diese Nebenwirkungen wurden hauptsächlich bei Kindern beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Tremor.

Häufig: extrapyramidale Störungen (z. T. irreversibel), Stupor*, Schläfrigkeit, Parästhesien, Konvulsionen*, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Kopfschmerzen, Nyctagmus und Schwindelgefühl.

Gelegentlich: Koma*, Enzephalopathie*, Lethargie* (siehe unten), reversibles Parkinson-Syndrom, Spastizität und Ataxie.

Gelegentlich 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.

Selten: reversible Demenz, vergesellschaftet mit reversibler zerebraler Atrophie, kognitive Störungen.

Selten wurde, 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. Häufigkeit nicht bekannt: Sedierung.

* Es wurden Fälle von Stupor und Lethargie bis hin zum transienten Koma/Hirnschädigung (Enzephalopathie) berichtet, 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 (insbesondere mit Phenobarbital oder Topiramat) oder nach einer raschen Dosiserhöhung auf.

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Taubheit (z. T. irreversibel).

Häufigkeit nicht bekannt: Tinnitus.

Gefäßerkrankungen

Häufig: Blutungen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.6).

Gelegentlich: Vaskulitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brust- raums und Mediastinums

Gelegentlich: Pleuraerguss.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Erbrechen, Zahnfleischerkrankung (hauptsächlich Gingivahyperplasie), Stomatitis, Diarrhö, besonders zu Beginn der Behandlung, Oberbauchbeschwerden, die sich gewöhnlich trotz Beibehaltens der Therapie nach wenigen Tagen zurückbildeten. Gelegentlich: Schädigung der Bauchspeicheldrüse, teilweise mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.4), Hypersalivation (besonders zu Beginn der Behandlung).

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: dosisunabhängig auftretende, schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberschädigungen. Bei Kindern, besonders in der Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, ist das Risiko der Leberschädigung deutlich erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- zellgewebes

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 Knochenkrankungen

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

Selten: systemischer Lupus erythematoses, Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Gelegentlich: Nierenversagen.

Selten: Enuresis, tubulointerstitielle Nephritis, reversibles Fanconi-Syndrom (metabolische Azidose, Phosphaturie, Aminoazidurie, Glukosurie), der Mechanismus ist jedoch bis jetzt unklar.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Dysmenorrhö.

Gelegentlich: Amenorrhö.

Selten: Unfruchtbarkeit bei Männern, erhöhte Testosteronspiegel und polyzystische Ovarien.

Kongenitale, familiäre und genetische Er- krankungen

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

Allgemeine Erkrankungen und Beschwer- den am Verabreichungsort

Gelegentlich: Hypothermie, minderschwere periphere Ödeme.

Untersuchungen

Selten: Valproinsäure kann zu einer erniedrigten Konzentration von mindestens einem Gerinnungsfaktor führen sowie die sekundäre Phase der Plättchenaggregation hemmen und dadurch eine verlängerte Blutungszeit bedingen. Dies kann sich in veränderten Resultaten in Koagulationstests (wie verlängerte Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit oder INR, siehe Abschnitt 4.4 und 4.6) zeigen. Es kann zu einem Biotin/Biotinidase-Mangel kommen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkun- gen

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 Mehrfachintoxikation, z. B. durch Einnahme mehrerer Arzneimittel, beispielsweise in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Valproinsäure besitzt bei therapeutischen Serumspiegeln (Bereich 40–100 mg/l) eine relativ geringe Toxizität. Sehr selten sind akute Intoxikationen mit Valproinsäure bei Serumspiegeln über 100 mg/l sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern vorgekommen. Einzelfälle akuter und chronischer Überdosierungen mit tödlichem Ausgang sind aus der Literatur bekannt.

Symptome der Intoxikation

Das Vergiftungsbild ist gekennzeichnet durch Verwirrheitszustände, Sedation bis hin zum Koma, Muskelschwäche und Hypo- bzw. Areflexie. Es wurden Miosis, respiratorische Störungen, metabolische Azidose, kardiovaskuläre Störungen, Hypotension und Kreislaufkollaps/Schock beobachtet. Nach massiver Überdosierung sind vereinzelt Todesfälle aufgetreten.

Hohe Serumspiegel riefen bei Erwachsenen wie bei Kindern abnorme neurologische Störungen, wie z. B. erhöhte Anfallsneigung und Verhaltensänderungen, hervor. Fälle von intrakranieller Drucksteigerung, verbunden mit zerebralem Ödem, wurden berichtet.

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

Therapie bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die klinischen Maßnahmen richten sich nach der Symptomatik. Die Gabe von Aktivkohle oder eine Magenspülung kann bis zu 12 Stunden nach Überdosierung sinnvoll

sein. Die Vitalfunktionen sollen überwacht und ggf. unterstützt werden.

Hämodialyse und forcierte Diurese können wirksam sein, um die nicht an Protein gebundene Valproinsäure im Blut zu entfernen. Die Peritonealdialyse ist wenig wirksam. Über die Wirksamkeit 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 einigen Fällen als wirksam beschrieben worden. Im Falle von massiver Überdosierung wurden Hämodialyse und Hämo-perfusion erfolgreich eingesetzt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

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

Bei Lösungen wird sie innerhalb von 0,5–2 Stunden erreicht.

Verteilung

Der mittlere therapeutische Bereich der Serumkonzentration wird mit 50–100 mg/l angegeben. Oberhalb von 100 mg/l 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 Valproinsäurekonzentrationen bei 10 % der jeweiligen Serumkonzentration.

Das Verteilungsvolumen ist altersabhängig und beträgt in der Regel 0,13–0,23 l/kg KG, bei Jüngeren 0,13–0,19 l/kg 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 Wirkstoffs (8,5 bis über 20 %) bei Patienten mit signifikant verminderter

Ergenyl 500 mg:
PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen mit

20 magensaftresistenten Filmtabletten
50 magensaftresistenten Filmtabletten
100 magensaftresistenten Filmtabletten
200 magensaftresistenten Filmtabletten
500 magensaftresistenten Filmtabletten

Ergenyl Lösung:
Braune Glasflasche mit kindergesichertem Schraubverschluss und beiliegender Dosierspritze.

Packung mit 1 Flasche mit 60 ml Lösung
(1 ml = 300 mg Natriumvalproat)
KP mit 10 Flaschen mit je 60 ml Lösung
(1 ml = 300 mg Natriumvalproat)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
65908 Frankfurt am Main

Telefon: (01 80) 2 22 20 10*
Telefax: (01 80) 2 22 20 11*
E-Mail: medinfo.de@sanofi.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ergenyl 150 mg 378.00.00
Ergenyl 300 mg 6020971.00.00
Ergenyl 500 mg 378.01.00
Ergenyl Lösung 6020801.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:

Ergenyl 150 mg 19.06.1980
Ergenyl 300 mg 18.08.1999
Ergenyl 500 mg 19.06.1980
Ergenyl Lösung 17.02.1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:

Ergenyl 150 mg 23.01.2001
Ergenyl 300 mg 12.09.2014
Ergenyl 500 mg 23.01.2014
Ergenyl Lösung 12.09.2014

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Jede Packung Ergenyl Lösung enthält als Zubehör:

1 Dosierspritze

 0398



Hersteller:
Rovipharma
Z.A. de Lucinges
01370 Treffort-Cuisiat
Frankreich

Die Genauigkeit der Dosierspritze entspricht den gültigen gesetzlichen Bestimmungen.

*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt