

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

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

**Valproinsäure-ratiopharm® 150 Filmtabletten**

**Valproinsäure-ratiopharm® Lösung**  
300 mg/ml Lösung zum Einnehmen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

**Valproinsäure-ratiopharm® 150 Filmtabletten**

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

**Valproinsäure-ratiopharm® Lösung**  
1 ml Lösung (= 28 Tropfen) zum Einnehmen enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend 260,3 mg Valproinsäure).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

**Valproinsäure-ratiopharm® 150 Filmtabletten**

Weiß, runde, bikonvexe Tabletten

**Valproinsäure-ratiopharm® Lösung**  
Klare, farblose Lösung

## 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; **Valproinsäure-ratiopharm®** sollte nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst als Monotherapie angewendet werden.

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung ist individuell vom (Fach-)Arzt zu bestimmen und zu kontrollieren, wobei Anfallsfreiheit bei minimaler Dosierung, 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:

#### Dosierungstabelle

Lebensalter	Körpergewicht	Durchschnitt Dosis in mg/Tag*
Kinder**		
3–6 Monate	ca. 5,5–7,5 kg	150 mg
6–12 Monate	ca. 7,5–10 kg	150–300 mg
1–3 Jahre	ca. 10–15 kg	300–450 mg
3–6 Jahre	ca. 15–25 kg	450–600 mg
7–14 Jahre	ca. 25–40 kg	750–1.200 mg
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40–60 kg	1.000–1.500 mg
Erwachsene	ab ca. 60 kg	1.200–2.100 mg

\* Angaben bezogen auf mg Natriumvalproat.

#### \*\* Hinweis:

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

Die Tagesdosis kann auf 2–4 Einzelgaben verteilt werden.

**Valproinsäure-ratiopharm® 150 Filmtabletten:**

Erwachsene nehmen 8–14 magensaftresistente Filmtabletten pro Tag ein.

Schulkinder nehmen 5–10 magensaftresistente Filmtabletten pro Tag ein.

Kleinkinder und Kinder nehmen 1–4 magensaftresistente Filmtabletten pro Tag ein.

#### Valproinsäure-ratiopharm® Lösung:

Kleinkinder und Kinder erhalten ½–2 ml **Valproinsäure-ratiopharm® Lösung** pro Tag.

Schulkinder erhalten 2–4 ml **Valproinsäure-ratiopharm® Lösung** pro Tag.

#### Kombinationstherapie und besondere Patientengruppen

Wird **Valproinsäure-ratiopharm®** in Kombination oder als Substitutionstherapie zu einer früheren Medikation gegeben, muss die Dosis der bis dahin eingenommenen Antiepileptika, besonders die des Phenytoins, unverzüglich vermindert werden. Falls die vorausgegangene Medikation abgesetzt wird, hat dies ausschleichend 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.

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 (s. auch Abschnitt 5.2).

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

Die Behandlung mit Valproat 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. Valproat 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 **Valproinsäure-ratiopharm® 150 Filmtabletten** sollten möglichst eine Stunde vor den Mahlzeiten (morgens nüchtern) unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser, jedoch kein kohlenstoffhaltiges Mineralwasser) eingenommen werden.

**Valproinsäure-ratiopharm® Lösung** sollte möglichst zu den Mahlzeiten mit einem halben Glas Zuckerwasser oder Ähnlichem (ohne Kohlensäure) eingenommen werden.

Die Pipette ist mit einer Dosierungsskala versehen: ½ ml = 150 mg Natriumvalproat.

#### 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 **Valproinsäure-ratiopharm®** 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

**Valproinsäure-ratiopharm®** darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der 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.
- Valproat darf nicht angewendet werden bei Patienten, die unter mitochondrialen Erkrankungen leiden, die durch Mutationen in dem das mitochondriale Enzym Polymerase Gamma (POLG) kodierenden Kernen verursacht sind, wie beispielsweise das Alpers-Huttenlocher-Syndrom, sowie bei Kindern im Alter unter zwei Jahren, bei denen der Verdacht auf eine POLG-verwandte Erkrankung (siehe Abschnitt 4.4) besteht.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### **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 **Valproinsäure-ratiopharm®** 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 getragen werden. Der Nutzen und die Risiken sollten bei Routineüberprüfungen der Behandlung, in der Pubertät, sowie unverzüglich, wenn eine Frau im gebärfähigen Alter, die mit Valproat 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 Valproat 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.

#### **Warnhinweise**

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 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.

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-ratiopharm®** 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.

#### Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung

Schwerwiegenden oder tödlichen Leber- und/oder Pankreasschädigungen können unspezifische Symptome vorausgehen wie erneutes Auftreten oder Zunahme der Müdigkeit bzw. der Schwere von epileptischen Anfällen, Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Unruhe, Bewegungsstörungen, körperliches Unwohlsein und Schwächegefühl, Appetitverlust, Abneigung gegen gewohnte Speisen, Abneigung gegen Valproinsäure, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Lethargie 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 (s. 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.

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

#### **Vorsichtsmaßnahmen**

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.

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 erythematodes 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).

Weitere Vorsichtshinweise

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 ist der Gerinnungsstatus zu überprüfen.

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

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

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

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

Valproat kann die klinischen Anzeichen für zugrunde liegende mitochondriale Erkrankungen, die durch Mutationen der mitochondrialen DNA oder auch des kernkodierten POLG-Gens verursacht werden, auslösen oder verstärken. So wurde von Patienten mit angeborenen neurometabolischen Erkrankungen, die durch Mutationen im Gen für das mitochondriale Enzym Polymerase Gamma (POLG) verursacht werden, wie beispielsweise das Alpers-Huttenlocher-Syndrom, eine höhere Rate an durch Valproat induzierten Fällen von akutem Leberversagen und leberbedingten Todesfällen gemeldet.

POLG-verwandte Erkrankungen sollten vermutet werden bei Patienten mit entsprechender familiärer Belastung oder Symptomen, die auf eine POLG-verwandte Erkrankung hinweisen, einschließlich nicht geklärter Enzephalopathie, refraktärer Epilepsie (fokal, myoklonisch), Status epilepticus bei Vorstellung, Entwicklungsverzögerung, psychomotorischer Regression, axonaler sensorischer Neuropathie, Myopathie, 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).

Anwendung bei Kindern:

Bei Kindern unter 3 Jahren wird im Falle einer Behandlung mit **Valproinsäure-ratiopharm®** eine Monotherapie empfohlen. Dabei ist vor Beginn der Therapie der potenzielle Nutzen gegenüber den möglichen Risiken wie Leberschädigungen oder Pankreatitis abzuwägen (siehe Warnhinweise).

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

**Valproinsäure-ratiopharm® Lösung**

1 ml enthält 1,8 mmol (41,9 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (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** erhöhen die Valproinsäureausscheidung und vermindern dadurch die Wirkung. Im Falle einer kombinierten Therapie sollte die Dosierung unter Berücksichtigung der klinischen Wirksamkeit und des Serumspiegels angepasst werden.

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

Bei der gleichzeitigen Einnahme von **Valproinsäure-ratiopharm®** und einem **Carbapenem (z.B. Panipenem, Meropenem, Imipenem)** wurden Erniedrigungen des Valproinsäureserumspiegels beobachtet. Gelegentlich wurden diese von Krampfanfällen begleitet. Deshalb sollte der Valproinsäurespiegel bei gleichzeitiger Verabreichung von Imipenem, Panipenem oder Meropenem sorgfältig kontrolliert werden.

Die Valproinsäurekonzentration im Serum kann durch gleichzeitige Gabe von **Cimetidin** und **Erythromycin** 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** erhöht dosisabhängig die Serumkonzentration von freier Valproinsäure linear um 18%.

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.

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 Serumspegel 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 Phenytoin-Plasmakonzentrationen 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**, dessen Dosierung daher angepasst werden sollte (Reduktion der Lamotrigin-Dosierung). 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.

Valproinsäure kann den Serumspegel von **Felbamat** um ca. 50 % erhöhen.

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

Auch der Metabolismus und die Proteinbindung von anderen Wirkstoffen wie **Codein** 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 **Antikoagulantien** 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 Plasma-Clearance und das Verteilungsvolumen der freien Diazepam-Fraktion (um 25 %; 20 %) reduziert

sein. Die Halbwertszeit bleibt jedoch unverändert.

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

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

#### Sonstige Wechselwirkungen

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

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

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 Ketonkörper-Ausscheidung 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

Valproinsäure 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 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.

**Risiken für Neugeborene**

- In sehr seltenen Fällen wurde bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, über das Auftreten eines hämorrhagischen Syndroms berichtet. Dieses hämorrhagische Syndrom geht mit Thrombozytopenie, Hypofibrinogenämie und/oder einer Abnahme anderer Gerinnungsfaktoren einher. Es wurde darüber hinaus über Afibrinogenämie berichtet, die zum Tod führen kann. Dieses Syndrom muss jedoch von einer durch Phenobarbital und andere Enzyminduktoren hervorgerufene Abnahme der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren unterschieden werden. Daher sollten bei Neugeborenen Thrombozytenzahl, Fibrinogenspiegel im Plasma und Gerinnungsfaktoren untersucht sowie Gerinnungstests durchgeführt werden.
- Bei Neugeborenen, deren Mütter während des dritten Trimenons ihrer Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, wurde über Fälle von Hypoglykämie berichtet.

- Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, wurde über Fälle von Hypothyreose berichtet.
- Bei Neugeborenen, deren Mütter während des letzten Trimenons ihrer Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, kann es zu Entzugsercheinungen (insbesondere zu Agitiertheit, Reizbarkeit, Übererregbarkeit, Nervosität, Hyperkinesie, Tonusstörungen, Tremor, Krämpfe und Störungen bei der Nahrungsaufnahme) kommen.

**Stillzeit**

Valproat tritt in die Muttermilch in einer Konzentration zwischen 1 % und 10 % des mütterlichen Serumspegels über. Bei gestillten Neugeborenen/Kindern von behandelten Müttern wurden hämatologische Störungen nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.8). Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Valproat verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Valproat zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

**Fertilität**

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

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

Zu Beginn einer Therapie mit **Valproinsäure-ratiopharm®**, 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:

<b>sehr häufig</b>	≥ 1/10
<b>häufig</b>	≥ 1/100 bis < 1/10
<b>gelegentlich</b>	≥ 1/1.000 bis < 1/100
<b>selten</b>	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
<b>sehr selten</b>	< 1/10.000
<b>nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Störungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Thrombozytopenien.

Häufig: Leukopenien, die sich oft unter Beibehalten der Medikation, aber immer nach Absetzen von Valproinsäure vollständig zurückbilden.

Gelegentlich: periphere Ödeme und Blutungen.

Sehr selten kann eine Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion zu Lymphopenien, Neutropenien, Panzytopenien 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.

**Störungen des Immunsystems**

Selten: Lupus erythematoses und Vaskulitiden, Syndrom der Medikamentenreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS).

Gelegentlich: Angioödem.

Häufigkeit

nicht bekannt: Allergische Reaktionen, Eosinophilie und Pleuraerguss wurden berichtet (s. auch „Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“).

**Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Sehr häufig 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.

Dosisabhängig häufig Gewichtszunahme (Risikofaktor für polyzystisch-ovarielles Syndrom, siehe Abschnitt 4.4) oder -abnahme, erhöhter Appetit oder auch Appetitlosigkeit.

Selten wurde über ein nach Absetzen von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln reversibles Fanconi-Syndrom (metabolische Azidose, Phosphaturie, Aminoazidurie, Glukosurie) in der Literatur berichtet, der Mechanismus ist jedoch bis jetzt unklar.

Selten: Adipositas

Sehr selten: Hyponatriämie.

Häufigkeit

nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).

**Psychiatrische Störungen**

Gelegentlich: Reizbarkeit, Hyperaktivität, Verwirrtheit, besonders zu Beginn der Behandlung.

Häufigkeit

nicht bekannt: Halluzinationen wurden beobachtet.

**Störungen des Nervensystems**

Dosisabhängig

häufig: Schläfrigkeit, Tremor oder Parästhesien.

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Spastizität und Ataxie, besonders zu Beginn der Behandlung.

Ebenfalls gelegentlich Fälle von Stupor bis hin zum transienten Koma, 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 nach einer raschen Dosiserhöhung auf.

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 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: Von Sedierung, extrapyramidalen Störungen sowie Demenz, vergesellschaftet mit zerebraler Atrophie, die nach Absetzen der Medikation reversibel war, wurde ebenfalls berichtet.

Zeichen einer Hirnschädigung (**Enzephalopathie**) können, hauptsächlich bei einer **Langzeittherapie** mit **Valproinsäure-ratiopharm®** zusammen mit anderen Antiepileptika, insbesondere Phenytoin, auftreten:

Vermehrte Krampfanfälle, Antriebslosigkeit, Stupor, Muskelschwäche (muskuläre Hypotonie), Bewegungsstörungen (Parkinsonismus, Dystonien, Dyskinesien) und schwere Allgemeinveränderungen im EEG.

#### Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

##### Häufigkeit

nicht bekannt: Über Tinnitus wurde berichtet. Es gibt Berichte über reversiblen oder irreversiblen Hörverlust, wobei ein kausaler Zusammenhang mit valproinsäurehaltigen Arzneimitteln jedoch nicht gesichert ist.

#### Störungen des Gastrointestinaltrakts

##### Häufig:

Diarrhoe und gelegentlich Hypersalivation, besonders zu Beginn der Behandlung, sowie häufig Übelkeit und Magenschmerzen, die sich gewöhnlich trotz Beibehaltens der Therapie nach wenigen Tagen zurückbildeten.

Selten ist über eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse, teilweise mit tödlichem Verlauf, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

#### Störungen der Leberfunktion

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

#### Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

##### Dosisabhängig

häufig: Vorübergehender Haarausfall.

Häufig: Nagel- und Nagelbettkrankungen

Selten: Erythema multiforme.

##### Häufigkeit

nicht bekannt: Von allergischen Reaktionen wurde berichtet. Daneben wurden einzelne Ausnahmefälle von schweren Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Siehe auch unter „Störungen des Immunsystems“.

#### 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 Valproinsäure über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den Valproinsäure den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt.

#### Störungen der Geschlechtsorgane

Selten: Amenorrhoe und/oder Dysmenorrhoe, erhöhte Testosteronspiegel und polyzystische Ovarien.

#### Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Nicht bekannt: Angeborene Missbildungen und Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

#### Sonstige Nebenwirkungen

##### Häufigkeit

nicht bekannt: Bei Kindern wurde von Enuresis berichtet.

#### 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](http://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. In Einzelfällen wurden Hypotension, Miosis, kardiovaskuläre wie respiratorische Störungen, metabolische Azidose und Hyponatriämie beobachtet. 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.

#### Therapie bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die klinischen Maßnahmen richten sich nach der Symptomatik. Die Gabe von Aktivkohle oder eine Magenspülung bis zu 12 Stunden nach Überdosierung ist sinnvoll. 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 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 einigen Fällen als wirksam beschrieben worden.

## 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 Ionenkanälen der neuronalen Membran angenommen.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Absorption

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.

Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Serumkonzentration.



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 Nierenfunktion beobachtet. Die Valproinsäuregesamtkonzentration, bestehend aus freiem und proteingebundenem Anteil, kann bei Vorliegen einer Hypoproteinämie jedoch im Wesentlichen unverändert sein, sie kann aber auch auf Grund der vermehrten Metabolisierung des freien Anteils vermindert sein.

#### Metabolismus, Ausscheidung

Die Biotransformation erfolgt über Glukuronidierung sowie  $\beta$ -(Beta)-,  $\omega$ -(Omega)- und  $\omega$ -1(Omega-1)-Oxidation. Etwa 20 % der applizierten Dosis treten nach renaler Exkretion als Ester-Glukuronid im Harn auf. Es existieren mehr als 20 Metaboliten, 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.

Plasma-Clearance, Plasma-Halbwertszeit  
Die Plasma-Clearance 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 von Valproinsäure liegt bei gesunden Probanden bei 12–16 Stunden.

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 von 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 sich im Verlauf der Schwangerschaft die Plasmaproteinbindung verändert und der freie (therapeutisch wirkende) Anteil der Valproinsäure zunehmen kann.

#### Übergang in die Muttermilch

Valproinsäure geht in die Muttermilch über. Im Steady-state beträgt die Konzentration in der Muttermilch bis zu ca. 10 % der Serumkonzentration.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität von Natriumvalproat an verschiedenen Tierarten haben LD<sub>50</sub>-Werte zwischen 1.200 und 1.600 mg/kg Körpergewicht nach oraler Gabe und zwischen 750 und 950 mg/kg Körpergewicht nach i. v. Gabe ergeben.

#### Chronische Toxizität

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

#### Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

Mutagenitätstests an Bakterien sowie an Ratten und Mäusen verliefen negativ. Langzeituntersuchungen wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei sehr hohen Dosen wurden vermehrt subkutane Fibrosarkome bei den männlichen Ratten beobachtet.

#### Reproduktionstoxizität

Valproinsäureexposition im ersten und frühen zweiten Trimenon der Schwangerschaft ist ursächlich assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Neuralrohrdefekte (Spina bifida, Meningomyelozele u. a.), anderen „midline“-Defekten wie Hypospadie bei männlichen Kindern, Skelettmissbildungen und Herzmissbildungen. Diese Missbildungen treten in ähnlicher Häufigkeit auch bei anderen Antiepileptika auf. Bilaterale Aplasie des Radius scheint ein seltener, aber spezifischer Effekt von Valproinsäure zu sein. Gleichzeitig ist die Einnahme von Valproinsäure in der Schwangerschaft mit der Zunahme von Anomalien wie fazialen Dysmorphien assoziiert, auch in Verbindung mit mentaler Retardierung, Finger-, Zehen- und Nagelanomalien.

#### HIV-Replikation

In einzelnen Studien hat sich *in-vitro* ein stimulierender Effekt von Natriumvalproat auf die Replikation von HI-Viren gezeigt. Dieser *In-vitro*-Effekt ist gering ausgeprägt und abhängig von den eingesetzten experimentellen Modellen und/oder individuellen Reaktionen gegenüber Valproinsäure auf zellulärer Ebene. Klinische Konsequenzen dieser Beobachtungen sind nicht bekannt. Unabhängig davon sollten diese Ergebnisse bei HIV-positiven Patienten, die Natriumvalproat erhalten, in die Bewertung von Er-

gebnissen der routinemäßigen Bestimmung zur Virusbelastung einbezogen werden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### *Valproinsäure-ratiopharm® 150 Filmtabletten*

Mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Calciumtrimetasilikat · 5 H<sub>2</sub>O, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.), Triethylcitrat, Titandioxid, Glycerolmonostearat.

#### *Valproinsäure-ratiopharm® Lösung*

Saccharin-Natrium, Orangenaroma, Gereinigtes Wasser.

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch beträgt die Dauer der Haltbarkeit für *Valproinsäure-ratiopharm® Lösung* 4 Monate.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

#### *Valproinsäure-ratiopharm® 150 Filmtabletten*

Nicht über 25 °C lagern.

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

#### *Valproinsäure-ratiopharm® Lösung*

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

#### *Valproinsäure-ratiopharm® 150 Filmtabletten*

Packung mit 100 magensaftresistenten Filmtabletten

Packung mit 200 magensaftresistenten Filmtabletten

Packung mit 1000 magensaftresistenten Filmtabletten (Klinikpackung)

#### *Valproinsäure-ratiopharm® Lösung*

Flasche mit 100 ml Lösung

Packung mit 10 × 50 ml Lösung (Klinikpackung)

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

#### *Valproinsäure-ratiopharm® 150 Filmtabletten*

46594.02.00

#### *Valproinsäure-ratiopharm® Lösung*

46594.00.01

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER  
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG  
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
26. Oktober 2000

Datum der Verlängerung der Zulassung:  
7. April 2009

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2015

**11. VERKAUFABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt



## Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Valproinsäure-ratiopharm® Filmtabletten

Für **Valproinsäure-ratiopharm® 150** Filmtabletten wurde keine aktuelle Bioäquivalenzstudie durchgeführt.

Nachfolgend werden daher Bioverfügbarkeitsuntersuchungen einer 300 mg- und 600 mg-Testformulierung („Testpräparat“) dokumentiert, welche 1999 an jeweils 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt wurden. Es darf hier gemäß der CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamem Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche In-vitro-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

Für **Valproinsäure-ratiopharm® 300** Filmtabletten wurde im Jahr 1999 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden (Altersdurchschnitt 24,5 Jahre) im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie ergab nach Einmalgabe einer magensaftresistenten Filmtablette *Testpräparat* (300 mg Natriumvalproat) im Vergleich zu einem Referenzpräparat gleicher Stärke folgende Ergebnisse:

	<b>Valproinsäure-ratiopharm® 300</b> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
$C_{max}$ [µg/ml]	27,2 ± 4	27,5 ± 8,1
$t_{max}$ [h]	9,4 ± 6,4	11,4 ± 8,5
$AUC_{0-t}$ [h × µg/ml]	574,8 ± 152,4	590,6 ± 192,3

$C_{max}$  maximale Plasmakonzentration  
 $t_{max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration  
 $AUC_{0-t}$  Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve  
 MW arithmetischer Mittelwert  
 SD Standardabweichung

Siehe Abb. 1

### Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit des Testpräparates im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 97,3 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen  $AUC_{0-t}$  und  $C_{max}$  dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

Für **Valproinsäure-ratiopharm® 600** Filmtabletten wurde im Jahr 1999 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden (Altersdurchschnitt 24,5 Jahre) im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie ergab nach Einmalgabe einer magensaftresistenten Filmtablette *Testpräparat* (300 mg Natriumvalproat) im Vergleich zu

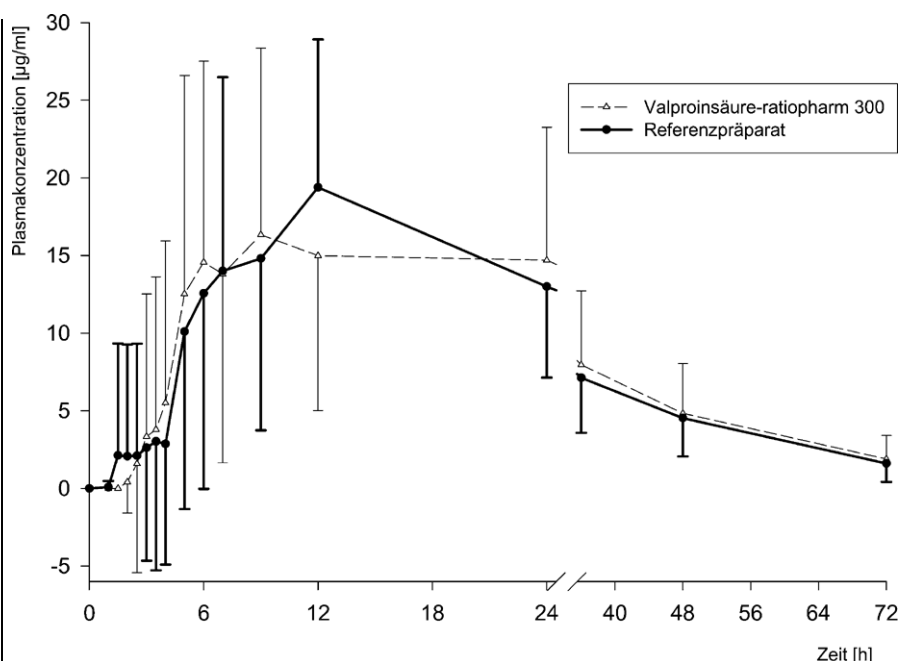


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Valproinsäure nach Einmalgabe von 1 magensaftresistenten Filmtablette *Testpräparat* bzw. Referenzpräparat.

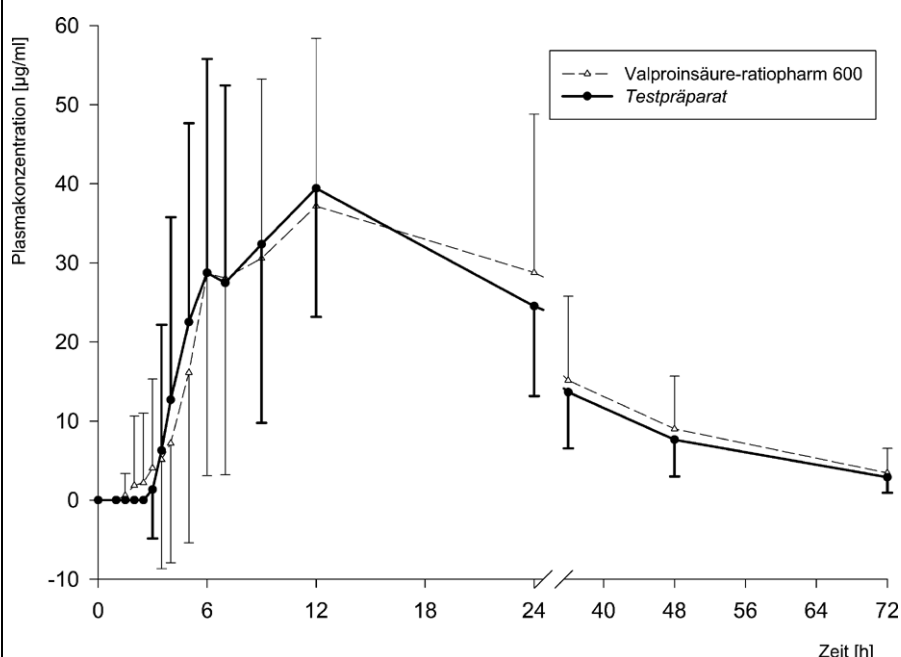


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Valproinsäure nach Einmalgabe von 1 magensaftresistenten Filmtablette *Testpräparat* bzw. Referenzpräparat.

einem Referenzpräparat gleicher Stärke folgende Ergebnisse:

	<b>Valproinsäure-ratiopharm® 600</b> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
$C_{max}$ [µg/ml]	27,2 ± 4	27,5 ± 8,1
$t_{max}$ [h]	9,4 ± 6,4	11,4 ± 8,5
$AUC_{0-t}$ [h × µg/ml]	574,8 ± 152,4	590,6 ± 192,3

$C_{max}$  maximale Plasmakonzentration  
 $t_{max}$  Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

$AUC_{0-t}$  Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve  
 MW arithmetischer Mittelwert  
 SD Standardabweichung

Siehe Abb. 2

### Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit des Testpräparates im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 97,3 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten). Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen  $AUC_{0-t}$  und  $C_{max}$  dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.