

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valproinsäure-ratiopharm® 300 Filmtabletten

Wirkstoff: Natriumvalproat 300 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede magensaftresistente Filmtablette enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend 260,3 mg Valproinsäure).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von:

- generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen
- fokalen und sekundär-generalisierten Anfällen

und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z.B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatologie sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.

Hinweis:

Bei Kleinkindern sind Valproinsäure-haltige Arzneimittel nur in Ausnahmefällen Mittel erster Wahl; **Valproinsäure-ratiopharm® 300 Filmtabletten** 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.

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

In der Monotherapie beträgt die **Initialdosis** in der Regel 5–10 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht, die alle 4–7 Tage um etwa 5 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht erhöht werden sollte.

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

Dosierungstabelle

Lebensalter	Körpergewicht (in kg)	durchschnittl. Dosis in mg/Tag* (bzw. übliches Tagesdosis-spektrum)	Anzahl Filmtabletten Valproinsäure-ratiopharm® 300 Filmtabletten
Kinder ¹			
3–6 Jahre	ca. 15–25	300–600 (bzw. 450–600)	1–2
7–14 Jahre	ca. 25–40	600–1.200 (bzw. 450–1.500)	2–4 (bzw. 1–5)
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40–60	600–1.500 (bzw. 1.000–1.500)	2–5 (bzw. 3–5)
Erwachsene	ab ca. 60	1.200–2.100 (bzw. 1.000–2.500)	4–7 (bzw. 3–8)

* Angaben bezogen auf mg Natriumvalproat

¹ 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 niedrigem Wirkstoffgehalt (z.B. Lösung oder Filmtabletten zu 150 mg).

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

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

Entsprechend werden folgende orientierende Tagesdosen empfohlen:

Siehe Tabelle

Wird **Valproinsäure-ratiopharm® 300 Filmtabletten** in **Kombination** oder als **Substitutionstherapie** zu einer früheren Medikation gegeben, muss die Dosis der bis dahin eingenommenen Antiepileptika, besonders des Phenobarbitals, unverzüglich vermindert werden. Falls die vorausgegangene Medikation abgesetzt wird, hat dies ausschleichend zu erfolgen.

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

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

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

Die Tagesdosis kann auf 2–4 Einzelgaben verteilt werden.

Folgende Tagesdosen werden empfohlen: siehe Dosierungstabelle

Zur stufenweisen Steigerung der Dosis und für eine präzise Einstellung der Erhaltungsdosis stehen verschiedene Stärken und Darreichungsformen zur Verfügung.

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 und Dauer der Anwendung

Die magensaftresistenten Filmtabletten sollten möglichst 1 Stunde vor den Mahlzeiten (morgens nüchtern) unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) eingenommen werden.

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

Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie.

Über die Einstellung, Behandlungsdauer und das Absetzen von **Valproinsäure-ratiopharm® 300 Filmtabletten** sollte im Einzelfall ein Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) entscheiden. Im Allgemeinen ist eine Dosisreduktion und ein Absetzen der Medikation frühestens nach 2–3-jähriger Anfallsfreiheit zu erwägen. Das Absetzen muss in schrittweiser Dosisreduktion über 1–2 Jahre erfolgen, Kinder können der Dosis pro kg Körpergewicht entwachsen, anstelle altersgemäßer Dosisanpassung, wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern sollte.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Natriumvalproat, Valproinsäure oder einen der sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 6.1)

- Lebererkrankungen in der eigenen oder Familienanamnese sowie manifesten schwerwiegenden Leber- und Pankreasfunktionsstörungen
- Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Ausgang während einer Valproinsäure-Therapie bei Geschwistern
- Porphyrrie
- 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 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 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.

Valproinsäure-ratiopharm® 300 Filmtabletten darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden (relative Gegenanzeige) bei:

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

Besondere Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit:

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

Risikogruppen:

Siehe „Warnhinweise“ und „Sonstige Hinweise“

Warnhinweise

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

Am häufigsten betroffen sind Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren, die an schweren epileptischen Anfällen leiden, besonders wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, mentale Retardierung oder eine angeborene Stoffwechselerkrankung vorliegen. Bei dieser Patientengruppe sollte die Valproinsäure-Anwendung mit besonderer Vorsicht und als Monotherapie erfolgen. Die Erfahrung hat gezeigt, dass oberhalb dieser Altersgruppe (vor allem jenseits des 10. Lebensjahres) die Häufigkeit der Lebererkrankungen beträchtlich abnimmt.

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

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® 300 Filmtabletten** nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen

werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Sonstige Hinweise

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

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

Besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch und Kontrollmaßnahmen

Schwere, lebensbedrohende Schädigungen von Leber oder Pankreas treten gelegentlich auf und kommen fast ausschließlich in den ersten 6 Behandlungsmonaten vor. Betroffen sind vorwiegend Kinder unter 15 Jahren, besonders mehrfach behinderte Kleinkinder und Kombinationstherapie.

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

Maßnahmen zur Früherkennung einer Leberschädigung

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

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

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

Eltern/Bezugspersonen sind anzuweisen, bei klinischen Auffälligkeiten und unabhängig von diesem Zeitplan sofort den behandelnden Arzt zu informieren.

Laborkontrollen bei den Arztbesuchen:

Bei unauffälligem Kind: Blutbild mit Thrombozyten, SGOT und SGPT, bei jeder zweiten ärztlichen Untersuchung, außerdem Gerin-

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

Ein sofortiger Therapieabbruch ist zu erwägen bei

- nicht erklärbarer Störung des Allgemeinbefindens
- klinischen Zeichen einer Leber- oder Pankreasaffektion oder Blutungsneigung
- mehr als 2–3facher Erhöhung der Lebertransaminasen auch ohne klinische Zeichen (Enzyminduktion durch evtl. Begleitmedikation bedenken)
- leichte (1½- bis 2fache Erhöhung) der Lebertransaminasen bei gleichzeitigem, akut fieberhaften Infekt
- ausgeprägter Störung des Gerinnungsstatus

Bei Jugendlichen (etwa ab dem 15. Lebensjahr) und Erwachsenen sind im 1. Halbjahr monatliche Kontrollen des klinischen Befundes und der Laborparameter sowie in jedem Fall vor Therapiebeginn anzuraten.

Weitere Vorsichtshinweise

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

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

Es sollte darauf geachtet werden, dass die Patienten möglichst nicht gleichzeitig saure Getränke oder eisgekühlte Speisen mit **Valproinsäure-ratiopharm® 300 Filmtabletten** zu sich nehmen.

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

Vor chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriffen ist der Gerinnungsstatus zu überprüfen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten wird eine engmaschige Kontrolle des Quick-Wertes empfohlen.

Patienten mit vorausgegangener Knochenmarkschädigung müssen streng überwacht werden.

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 neurometaboli-

schen 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 Lebersversagen und leberbedingten Todesfällen gemeldet.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der Kombination von **Valproinsäure-ratiopharm® 300 Filmtabletten** mit anderen Antikonvulsiva ist zu beachten, dass wechselseitige Beeinflussungen der Wirkstoffkonzentrationen im Serum möglich sind.

a) Valproinsäure wird beeinflusst von
Enzyminduzierende Antiepileptika wie Phenobarbital, Phenytoin, Primidon und Carbamazepin erhöhen die Valproinsäure-Ausscheidung und vermindern dadurch die Wirkung.

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

Mefloquin und Carbapeneme (z. B. Panipenem, Meropenem, Imipenem) verstärken den Abbau von Valproinsäure und besitzen außerdem potentiell krampfauslösende Wirkungen. Eine gleichzeitige Anwendung kann daher zu epileptischen Anfällen führen.

Die Valproinsäure-Konzentration im Serum kann durch gleichzeitige Gabe von Cimetidin, Erythromycin und Fluoxetin erhöht werden. Es sind jedoch auch Fälle beschrieben, in denen die Valproinsäure-Konzentration im Serum durch gleichzeitige Fluoxetin-Einnahme erniedrigt wurde.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und Antikoagulantien oder Acetylsalicylsäure kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen. Ebenso vermindert Acetylsalicylsäure die Bindung der Valproinsäure an Plasmaproteine. Eine gleichzeitige Gabe von Valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und Acetylsalicylsäure sollte bei Fieber und Schmerzen, besonders bei Säuglingen und Kleinkindern, unterbleiben. Deshalb werden bei gleichzeitiger Anwendung regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnungswerte empfohlen.

b) Valproinsäure beeinflusst

Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Erhöhung der Phenobarbital-Konzentration

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

Bei bestehender Therapie mit Phenytoin kann durch die zusätzliche Gabe von **Valproinsäure-ratiopharm® 300 Filmtabletten** oder einer Dosiserhöhung von **Valproinsäure-ratiopharm® 300 Filmtabletten** die Menge des freien Phenytoin ansteigen (Konzentration des nicht eiweißgebundenen, wirksamen Anteils), ohne dass der Serumspiegel des Gesamtphenytoins erhöht ist. Dadurch kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere einer Hirnschädigung, erhöht werden (siehe Abschnitt 4.8).

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

Valproat verdrängte bei gesunden Probanden Diazepam aus der Plasmaalbuminbindung und hemmte seinen Metabolismus. In Kombinationsbehandlung kann die Konzentration von ungebundenen Diazepam erhöht sowie die Plasma-Clearance und das Verteilungsvolumen der freien Diazepam-Fraktion (um 25 bzw. 20 %) reduziert werden. 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.

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

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

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

In Kombination mit Barbituraten sowie Neuroleptika und Antidepressiva kann Valproinsäure die zentraldämpfende Wirkung dieser Arzneimittel verstärken. Bei entsprechenden Kombinationen sollten die Patienten sorg-

fältig beobachtet und die Dosierungen ggf. angepasst werden.

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

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

c) Sonstige

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.

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

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

Bei einer Patientin mit schizoaffektiver Störung trat bei gleichzeitiger Behandlung von Valproinsäure, Sertralin (Antidepressivum) und Risperidon (Neuroleptikum) eine Kataraktion 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 leichten und schwerwiegenden Missbildungen. Zu den häufigsten Arten von Missbildungen zählen Neuralrohrdefekte, faziale 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 anderer 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 Entzugerscheinungen (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® 300 Filmtabletten**, bei höherer Dosierung oder in Kombination mit am Zentralnervensystem wirkenden Arzneimitteln können zentralnervöse Wirkungen wie z. B. Schläfrigkeit 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 oder zur Durchführung von Tätigkeiten, die mit Absturz oder Unfallgefahr einhergehen, beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholenuss.

4.8 Nebenwirkungen

sehr häufig	<i>mehr als 1 von 10 Behandelten</i>
häufig	<i>weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten</i>
gelegentlich	<i>weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1.000 Behandelten</i>
selten	<i>weniger als 1 von 1.000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten</i>

sehr selten	<i>weniger als 1 von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle</i>
--------------------	---

Sehr häufig kann eine isoliert und mäßig ausgeprägte Hyperammonämie ohne Veränderung der Leberfunktionsparameter auftreten, die keinen Therapieabbruch erfordert.

Gelegentlich wurde kurz nach Anwendung von Valproinsäure-haltigen 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 wurden, vor allem bei höherer Dosierung oder in Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, auch über chronische Enzephalopathien mit neurologischer Symptomatik sowie Störungen höherer kortikaler Funktionen berichtet, deren Pathogenese ebenfalls nicht ausreichend geklärt wurde.

Einzelfälle von Demenz, vergesellschaftet mit zerebraler Atrophie, die nach Absetzen der Medikation reversibel waren, wurden ebenfalls berichtet.

Häufig: Nagel- und Nagelbitterkrankungen Dosisabhängig werden häufig Gewichtszunahme oder -abnahme, erhöhter Appetit oder auch Appetitlosigkeit, Schläfrigkeit, vorübergehender Haarausfall, Tremor oder Parästhesien beobachtet.

Gelegentlich wurden Hypersalivationen, Diarrhoe, periphere Ödeme, Blutungen, Kopfschmerzen, Spastizität, Ataxie, Reizbarkeit, Hyperaktivität und Verwirrtheit – besonders zu Beginn der Behandlung – berichtet. Ebenfalls gelegentlich wurden Fälle von Stupor beobachtet, die zum Teil mit einer erhöhten Anfallsfrequenz verbunden waren und deren Symptomatik sich bei Reduktion der Dosis oder Absetzen des Arzneimittels zurückbildete. Die Mehrzahl dieser Fälle trat bei einer Kombinationstherapie (insbesondere mit Phenobarbital) oder nach einer raschen Dosiserhöhung auf.

Besonders wurden zu Beginn der Therapie gelegentlich gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Magenschmerzen) beobachtet, die sich gewöhnlich trotz Beibehalten der Therapie nach wenigen Tagen zurückbildeten.

Weiterhin wurden Tinnitus, Halluzinationen sowie bei Kindern Enuresis beobachtet.

Häufig tritt eine Thrombozytopenie oder Leukopenie auf, die sich oft unter Beibehalten der Medikation, aber immer nach Absetzen von Valproinsäure vollständig zurückbildet. Sehr selten kann eine Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion zu Lymphopenien, Neutropenien, Panzytopenie oder Anämie führen.

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

Die Einnahme von Valproinsäure führte selten zu Reaktionen der Haut (Erythema multi-

forme) und Veränderungen in den immunologischen Abwehrmechanismen (Blutgefäßentzündung, Lupus erythematoses). Daneben wurden Einzelfälle von Eosinophilie und Pleuraerguss sowie einzelne Ausnahmefälle von schweren Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom) berichtet.

Gelegentlich: Angioödem

Selten: Syndrom der Medikamentenreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

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

Selten wurde über ein nach Absetzen von Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln reversibles Fanconi-Syndrom (metabolische Acidose, Phosphaturie, Aminoacidurie, Glucosurie) in der Literatur berichtet.

Zeichen einer Hirnschädigung (**Enzephalopathie**) können, hauptsächlich bei einer **Langzeittherapie** mit **Valproinsäure-ratiopharm® 300 Filmtabletten** zusammen mit anderen Antiepileptika, insbesondere Phenytoin, auftreten:

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

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).

Sehr selten ist über eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse, teilweise mit tödlichem Ausgang, berichtet worden.

Über reversiblen oder irreversiblen Hörverlust wurde berichtet, wobei ein kausaler Zusammenhang mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln jedoch nicht gesichert ist.

In Einzelfällen wurde in der Literatur Hypothermie berichtet, die nach Absetzen von Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln reversibel war.

In einer klinischen Studie mit 75 Kindern wurde unter der Behandlung mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln eine verminderte Biotinidase-Aktivität beobachtet. Über einen Biotin-Mangel wurde ebenfalls berichtet.

Selten: Adipositas

Sehr selten: Hyponatriämie.

Häufigkeit nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), extrapyramidale Störungen, Sedierung.

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.

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

Verringerung antiepileptischer Wirkung, die durch erneutes Auftreten oder Zunahme epileptischer Anfälle gekennzeichnet ist; länger andauernde Symptome wie körperliches Schwächegefühl, Teilnahmslosigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit und wiederholtes Erbrechen oder unklare Oberbauchbeschwerden, vermehrte Gewebewassereinlagerungen im ganzen Körper oder in Teile davon, Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Unruhe oder Bewegungsstörungen.

Selten wurden auch Schädigungen der Bauchspeicheldrüse mit ähnlichen Beschwerden beobachtet.

Hinsichtlich dieser Anzeichen sollten Säuglinge und Kleinkinder ärztlich engmaschig überwacht werden.

Sind die oben erwähnten Beschwerden anhaltend oder schwerwiegend, so sind neben einer gründlichen Untersuchung auch entsprechende Laboruntersuchungen vorzunehmen (siehe „Sonstige Hinweise“ unter Abschnitt 4.4).

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Valproinsäure besitzt bei therapeutischen Serumspiegeln (Bereich 50–100 µg/ml) eine relativ geringe Toxizität. Sehr selten sind akute Intoxikationen mit Valproinsäure bei Serumspiegeln über 100 µg/ml bei Erwachsenen als auch bei Kindern vorgekommen.

Einzelfälle akuter und chronischer Überdosierungen mit tödlichem Ausgang sind aus der Literatur bekannt.

Symptome einer Überdosierung

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

In Einzelfällen wurden Hypotension, Miosis, kardiovaskuläre wie respiratorische Störungen, zerebrales Ödem, metabolische Azidose und Hyponatriämie beobachtet.

Hohe Serumspiegel riefen bei Erwachsenen wie bei Kindern abnorme neurologische

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

Maßnahmen bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Therapie muss sich deshalb auf allgemeine Maßnahmen zur Entfernung des Wirkstoffes aus dem Organismus und Stützung der Vitalfunktionen beschränken. Wenn möglich ist initial, innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme, Erbrechen auszulösen bzw. Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle vorzunehmen. Hierbei ist intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Hämodialyse und forcierte Diurese können wirksam sein. Die Peritonealdialyse ist wenig wirksam.

Über die Wirksamkeit der hämatogenen Kohleperfusion sowie der kompletten Plasmasubstitution und -transfusion liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Aus diesem Grund wird eine intensive internistische Therapie ohne spezielle Detoxikationsverfahren, besonders bei Kindern, aber mit Kontrolle der Serumkonzentration empfohlen.

Die intravenöse Gabe von Naloxon zur Aufhellung der Bewusstseinsstrübung ist in einem Fall als wirksam beschrieben worden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Fettsäurederivate, Antiepileptika
ATC-Code: N03AG01

Valproinsäure ist ein Antiepileptikum, das keine strukturelle Ähnlichkeit mit anderen antikonvulsiven Wirkstoffen zeigt. Als Wirkmechanismen von Valproinsäure wird 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

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

Resorption

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

Serumspiegel, Plasmaproteinbindung, Verteilung

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

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

Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Serumkonzentration.

Der mittlere therapeutische Bereich der Serumkonzentration wird mit 50–100 µg/ml angegeben. Oberhalb von 100 µg/ml ist vermehrt mit Nebenwirkungen bis hin zur Intoxikation zu rechnen. Steady-state-Serum-

spiegel werden in der Regel innerhalb von 2 Wochen erreicht.

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

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

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

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

Metabolismus, Ausscheidung

Die Biotransformation erfolgt über Glukuronidierung sowie β-, ω-(Omega) und ω-1(Omega-1)-Oxidation. Etwa 20 % der applizierten Dosis treten nach renaler Exkretion als Ester-Glukuronid im Harn auf. Es existieren mehr als 20 Metabolite, wobei die der Omega-Oxidation als hepatotoxisch angesehen werden. Weniger als 5 % der applizierten Dosis Valproinsäure erscheinen unverändert im Urin.

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

Plasma-Clearance, Plasmahalbwertszeit

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 liegt bei Monotherapie durchschnittlich bei 12–16 Stunden und bleibt auch bei Langzeittherapie konstant.

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

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

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

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

Übergang in die Muttermilch

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Mutagenitätstest an Bakterien sowie an Ratten und Mäusen verliefen negativ.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Calciumtrimetasilikat · 5 H₂O, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph. Eur.), Triethylcitrat, Titandioxid, Glycerolmonostearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfallsdatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 50 Filmtabletten

Packung mit 100 Filmtabletten

Packung mit 200 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

46594.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

17. Juli 2000

Datum der Verlängerung der Zulassung:

22. Januar 2009

10. STAND DER INFORMATION

November 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

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:

	Valproinsäure-ratiopharm® 300 (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_{0-1} [h × µg/ml]	574,8 ± 152,4	590,6 ± 192,3

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 AUC_{0-1} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW arithmetischer Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 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_{0-1} 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 einem Referenzpräparat gleicher Stärke folgende Ergebnisse:

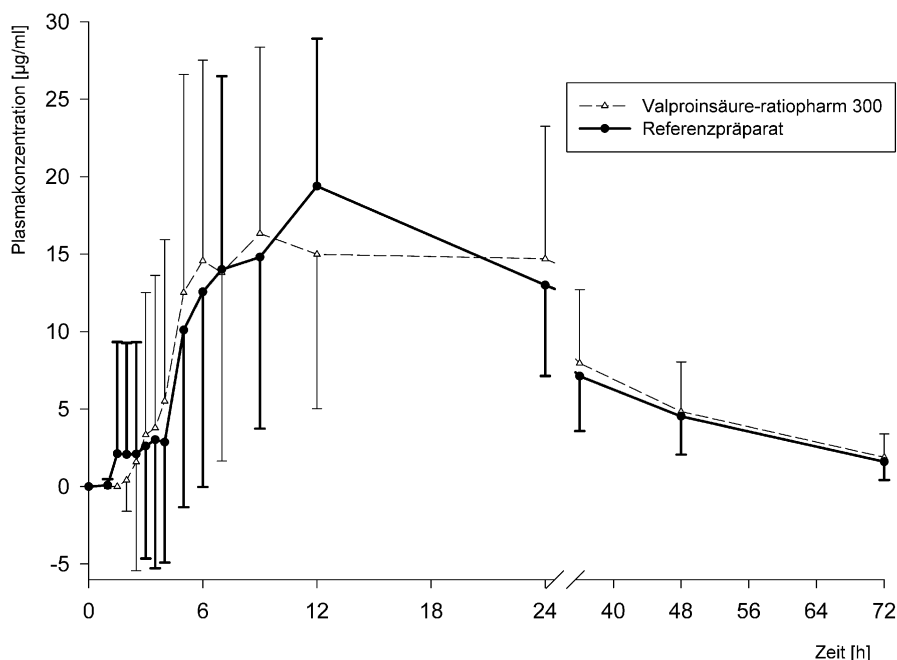


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Valproinsäure nach Einmalgabe von 1 magensaftresistenten Filmtablette **Testpräparat** bzw. Referenzpräparat.

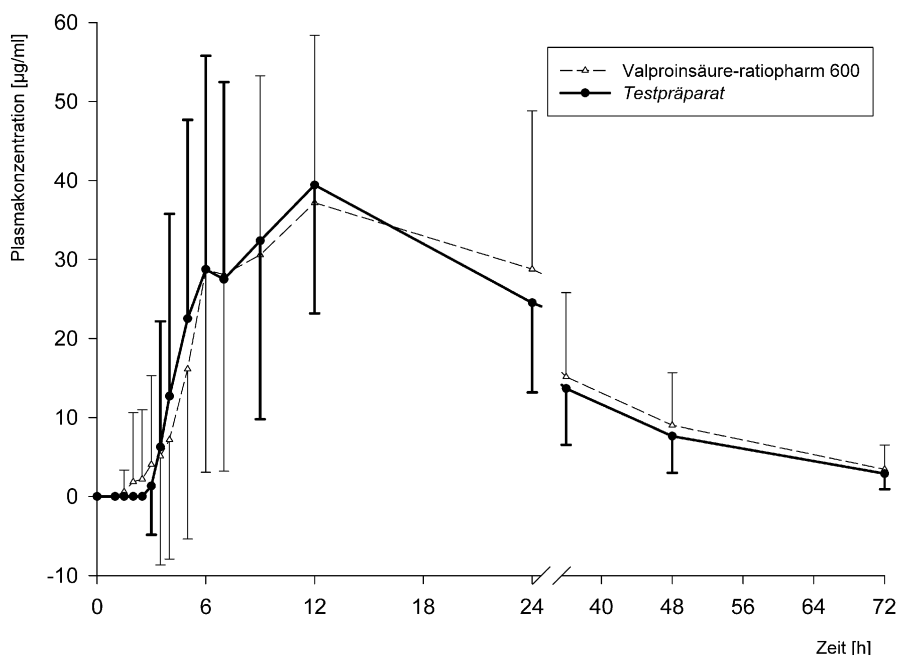


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Valproinsäure nach Einmalgabe von 1 magensaftresistenten Filmtablette **Testpräparat** bzw. Referenzpräparat.

	Valproinsäure-ratiopharm® 600 (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_{0-1} [h × µg/ml]	574,8 ± 152,4	590,6 ± 192,3

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration
 AUC_{0-1} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW arithmetischer Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abbildung 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_{0-1} und C_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.