

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valproat-ratiopharm® chrono 300 mg Retardtabletten

Valproat-ratiopharm® chrono 500 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Valproat-ratiopharm® chrono 300 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 200 mg Natriumvalproat und 87 mg Valproinsäure (entspricht einer Gesamtmenge von 300 mg Natriumvalproat).

Valproat-ratiopharm® chrono 500 mg Retardtabletten

Jede Retardtablette enthält 333 mg Natriumvalproat und 145 mg Valproinsäure (entspricht einer Gesamtmenge von 500 mg Natriumvalproat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weiß, längliche Filmtablette mit Bruchrillen auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von:

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

und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z.B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatik sowie sekundär generalisierten Anfällen, die auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.

Hinweis:

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

Behandlung manischer Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Eine weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei solchen Patienten erwogen werden, die auf eine Valproat-Therapie bei akuter Manie angesprochen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Hinweis:

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

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

Die Behandlung mit Valproat muss von einem in der Therapie von Epilepsie oder bipolaren Störungen 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.

Epilepsie

Die Dosierung sollte von einem Spezialisten nach den individuellen Bedürfnissen des Patienten festgelegt und überwacht werden. Sie sollte hauptsächlich anhand klinischer Parameter und nicht anhand der Ergebnisse der Routinekontrollen der Serumkonzentration festgelegt werden. Die Bestimmung der Serumspiegel kann hilfreich sein, falls toxische Symptome auftreten oder die Behandlung unwirksam bleibt (siehe Abschnitt 5.2). Ziel der Behandlung ist Anfallsfreiheit bei möglichst niedriger Dosierung. Es wird empfohlen, die Dosis schrittweise (einschleichend) bis auf die optimal wirksame Dosis zu erhöhen. Verschiedene Dosisstärken und Darreichungsformen stehen zur Verfügung, um die allmählichen Dosissteigerungen und eine genaue Titration der Erhaltungsdosis zu erleichtern.

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

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

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

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

Als Orientierungshilfe werden die folgenden täglichen Erhaltungsdosen empfohlen:

Lebensalter	Körpergewicht	Mittlere Erhaltungsdosis in mg*/Tag
Kinder** 3–6 Jahre 7–14 Jahre	ca. 15–25 kg ca. 25–40 kg	450–600 750–1.200
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40–60 kg	1.000–1.500
Erwachsene	ab ca. 60 kg	1.200–2.100

* Angaben in mg Natriumvalproat.

** Hinweis:

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

Für Kinder ab 3 Jahren können **Valproat-ratiopharm® chrono 300 mg Retardtabletten** verwendet werden, die in gleiche Hälften geteilt werden können.

Wird **Valproat-ratiopharm® chrono** in Kombination mit oder als Ersatz für eine vorherige Therapie verabreicht, muss die Dosis der bis dahin eingenommenen Antiepileptika – insbesondere die von Phenobarbital – unverzüglich reduziert werden. Soll die vorherige Therapie ganz abgesetzt werden, muss dies ausschleichend geschehen.

Da die Enzym-induzierende Wirkung anderer Antiepileptika reversibel ist, ist der Valproinsäurespiegel ca. 4–6 Wochen nach der letzten Einnahme eines solchen Arzneimittels zu kontrollieren und die Tagesdosis von **Valproat-ratiopharm® chrono** gegebenenfalls entsprechend zu reduzieren werden.

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

Die Tagesdosis wird auf einmal oder in zwei Teildosen verabreicht.

Manische Episoden bei Bipolaren Störungen:

Erwachsene

Die tägliche Dosierung sollte individuell durch den behandelnden Arzt festgelegt und kontrolliert werden.

Die initial empfohlene tägliche Dosis ist 750 mg. Des Weiteren hat eine Anfangsdosis von 20 mg Valproat/kg KG in klinischen Studien ebenfalls ein akzeptables Sicherheitsprofil gezeigt.

Die Retardtabletten können ein- oder zweimal täglich gegeben werden. Die Dosis sollte so schnell wie möglich gesteigert werden, um die niedrigste therapeutische Dosis für die gewünschte klinische Wirkung zu erreichen. Die Tagesdosis sollte an das klinische Ansprechen angepasst werden, um die niedrigste wirksame Dosis für den Patienten individuell festzulegen.

Die durchschnittliche Tagesdosis liegt üblicherweise zwischen 1000 und 2000 mg

Valproat. Patienten, die mehr als 45 mg/kg/Tag erhalten, sollten sorgfältig überwacht werden.

Eine weiterführende Behandlung einer manischen Episode bei einer Bipolaren Störung sollte individuell angepasst werden und mit der niedrigsten wirksamen Dosis erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Valproat bei der Behandlung einer Bipolaren Störung wurden bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.

Art und Dauer der Anwendung

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

Die Dauer der Behandlung wird vom behandelnden Arzt festgelegt.

Epilepsie

Die Epilepsie-Behandlung ist immer eine Langzeittherapie.

Über die Doseinstellung, die Behandlungsdauer und das Absetzen von **Valproat-ratiopharm® chrono** sollte ein Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) aufgrund der individuellen Situation entscheiden. Im Regelfall ist eine Verringerung der Dosis oder ein Absetzen des Arzneimittels frühestens nach 2- bis 3-jähriger Anfallsfreiheit in Erwägung zu ziehen. Das Absetzen muss schrittweise über einen Zeitraum von einem bis zwei Jahren erfolgen. Kinder kann man aus der Dosierung pro kg Körpergewicht „herauswachsen“ lassen, statt ihre Dosis dem Alter entsprechend anzupassen; der EEG-Befund darf sich dabei jedoch nicht verschlechtern.

Erfahrungen mit der Langzeitanwendung von **Valproat-ratiopharm® chrono** liegen nur in begrenztem Umfang vor; dies gilt besonders für Kinder unter 6 Jahren.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Valproinsäure, Natriumvalproat, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Lebererkrankungen in der Eigen- oder Familienanamnese oder aktuelle schwere Leber- oder Pankreasfunktionsstörungen
- Leberfunktionsstörung mit tödlichem Verlauf nach Behandlung mit Valproinsäure bei Geschwistern
- Porphyrie
- Blutgerinnungsstörungen
- Harnstoffzyklusdefekte (siehe Abschnitt 4.4)
- 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 **Valproat-ratiopharm® chrono** 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 oder bipolaren Störungen den Nutzen und die Risiken der Behandlung mit Valproat für die Patientin erneut bewertet hat.

Warnhinweise

Gelegentlich treten schwere Leberschäden, selten Pankreasschäden auf.

Diese unerwünschten Wirkungen betreffen in den meisten Fällen Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren, die an schweren epileptischen Anfällen leiden, insbesondere wenn Valproinsäure mit anderen Antikonvulsiva kombiniert wird oder wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, eine geistige Retardierung oder eine hereditäre Stoffwechselkrankheit vorliegt. Bei dieser Patientengruppe sollte Valproinsäure mit besonderer Vorsicht und nur als Monotherapie angewendet werden.

Die Leberschäden treten in den meisten Fällen in den ersten 6 Monaten der Behandlung auf, vor allem zwischen der 2. und der 12. Behandlungswoche.

Erfahrungsgemäß nimmt die Häufigkeit bei Kindern über 3 Jahren (und insbesondere über 10 Jahren) beträchtlich ab.

Die genannten Störungen können tödlich verlaufen. Gleichzeitiges Auftreten von Hepatitis und Pankreatitis erhöht das Risiko eines tödlichen Verlaufs.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

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

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

Der behandelnde Arzt darf sich aber nicht nur auf die Laborergebnisse stützen, da diese im Normbereich liegen können. Besonders nach Behandlungsbeginn können die Leberenzyme unabhängig von einer Beeinträchtigung der Leberfunktion erhöht

sein. Entscheidend für die Interpretation der Laborergebnisse sind daher immer der Verlauf und das klinische Bild.

Maßnahmen zur Früherkennung von Leber- und/oder Pankreasschädigungen

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

Vier Wochen nach Behandlungsbeginn: Kontrolle von Blutgerinnung (INR und PTT), SGOT, SGPT, Bilirubin und Amylase.

Bei Kindern ohne auffälligen klinischen Befund sollte bei jeder zweiten klinischen Visite eine Kontrolle von Blutbild mit Thrombozyten, SGOT und SGPT erfolgen.

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

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

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

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

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

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

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

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

Stoffwechselkrankheiten, insbesondere hereditäre Enzymopathien

Bei Verdacht auf eine bestehende enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte bereits vor Beginn der Behandlung mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln eine genaue Abklärung eventueller Stoffwechsel-

abweichungen erfolgen, um das Auftreten einer Hyperammonämie zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.3).

Beim Auftreten von Symptomen wie Apathie, Somnolenz, Erbrechen, Hypotonie oder Zunahme der Anfallshäufigkeit müssen daher die Serumspiegel von Ammoniak und Valproinsäure bestimmt und ggf. die Dosis des Präparates gesenkt werden. Das Absetzen sollte nur bei ausreichender Gabe eines anderen Antiepileptikums erfolgen.

Es ist zu beachten, dass bei Therapiebeginn eine harmlose, meist vorübergehende Übelkeit, manchmal auch mit Erbrechen und Appetitlosigkeit, auftritt, die sich von selbst oder bei einer Verminderung der Dosis wieder zurückbildet.

Hämatologische Parameter

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

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

Knochenmarkschädigung

Patienten mit Knochenmarkschädigung in der Anamnese müssen streng überwacht werden.

Reaktionen des Immunsystems

Valproinsäure-haltige Arzneimittel können, wenn auch selten, einen systemischen Lupus erythematosus auslösen oder einen bestehenden systemischen Lupus erythematosus wieder auftreten lassen. Daher muss bei Patienten mit systemischem Lupus erythematosus der Nutzen von Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln gegen die möglichen Risiken abgewogen werden. Bei einer Kombination von Lamotrigin und Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln kann, insbesondere bei Kindern, das Risiko von (schweren) Hautreaktionen erhöht sein.

Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hypoproteinämie muss die Zunahme des nicht Protein-gebundenen Valproinsäureanteils im Serum berücksichtigt und die Dosis entsprechend reduziert werden.

Gewichtszunahme

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

Da Gewichtszunahme ein Risikofaktor für das polyzystisch-ovarielles Syndrom darstellt, sollte dies sorgfältig beobachtet werden.

Schilddrüsenhormone

Abhängig von seiner Plasmakonzentration kann Valproat Schilddrüsenhormone aus der Plasmaproteinbindung verdrängen und ihren Metabolismus erhöhen, was zur Fehldiagnose einer Hypothyreose führen könnte.

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 mito-

chondrialen 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).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Kombination von **Valproat-ratiopharm® chrono** mit anderen Antikonvulsiva können additive Wirkungen auf die Serumkonzentrationen der beteiligten Wirkstoffe auftreten.

Folgende Arzneimittel haben Auswirkungen auf Valproinsäure:

Enzym-induzierende Antiepileptika wie z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Primidon und Carbamazepin beschleunigen die Elimination von Valproinsäure und vermindern auf diese Weise deren Wirkung.

Dies ist auch bei Beenden der Behandlung mit einem solchen Induktor bei gleichzeitiger Valproat-Therapie zu berücksichtigen, da die Valproat-Plasmaspiegel in den ersten 2 Wochen nach Absetzen des Induktors ansteigen können.

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

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

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

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

Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und Antikoagulantien oder Acetylsalicylsäure kann die Blutungsneigung verstärken. Acetylsalicylsäure vermindert außerdem die Bindung von Valproinsäure an Plasmaproteine.

Valproinsäure-haltige Arzneimittel sollen nicht gleichzeitig mit Acetylsalicylsäure zur Fiebersenkung und Schmerzlinderung verabreicht werden. Dies gilt ganz besonders für Säuglinge und Kleinkinder. Bei gleichzeitiger Anwendung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen der Blutgerinnung empfohlen.

Valproinsäure hat Auswirkungen auf die folgenden Arzneimittel:

Von besonderer klinischer Bedeutung ist ein durch Valproinsäure hervorgerufener Anstieg der Phenobarbital-Konzentration. Sie kann zu starker Sedierung führen (besonders bei Kindern). In solchen Fällen sollte die Dosis von Phenobarbital bzw. Primidon reduziert werden (Primidon wird zum Teil zu Phenobarbital abgebaut). Eine engmaschige Überwachung wird besonders in den ersten 15 Tagen einer solchen Kombinationstherapie empfohlen.

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

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

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

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

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

Valproinsäure hemmt den Abbau von Lamotrigin, so dass eine Anpassung der Lamotrigin-Dosis erforderlich werden kann. Eine Kombination von Lamotrigin und Valproinsäure erhöht, vor allem bei Kindern, das Risiko von (schweren) Hautreaktionen. Über einzelne Fälle schwerer Hautreaktionen in den ersten 6 Wochen nach Beginn der Kombinationstherapie wurde berichtet. Zum Teil klangen diese Reaktionen nach dem Absetzen der Medikation, zum Teil erst nach entsprechender Behandlung ab.

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

Metabolismus und Proteinbindung anderer Wirkstoffe, wie z. B. Codein, werden ebenfalls beeinflusst.

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

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

Valproinsäure führt zu einem Anstieg der Serumkonzentration von Zidovudin; dies kann die toxischen Wirkungen von Zidovudin verstärken.

Weitere Wechselwirkungen:

Bei gleichzeitiger Gabe von Valproinsäure und Topiramat ist über einen Anstieg des Ammoniakserumspiegels (Hyperammonämie) mit/ohne Enzephalopathie bei Patienten berichtet worden, die beide Arzneistoffe allein vertragen hatten. Diese Nebenwirkung ist nicht durch eine pharmakokinetische Interaktion bedingt. Es kann sinnvoll sein, die Ammoniakspiegel bei Patienten zu bestimmen, bei denen eine beginnende Hypothermie festgestellt wurde. In den meisten Fällen ließen die Symptome nach Absetzen einer der beiden Arzneimittel nach.

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

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

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Valproinsäure darf nicht bei Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangeren Frauen angewendet werden, es sei denn, dass ande-

re Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen 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, Kraniostenose, 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 oder bipolaren Störungen 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 Entzugserscheinungen (insbesondere zu Agitiertheit, Reizbarkeit, Übererregbarkeit, Nervosität, Hyperkinesie, Tonusstörungen, Tremor, Krämpfe und Störungen bei der Nahrungsaufnahme) kommen.

Stillzeit

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

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Valproat 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

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

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Störungen des Blutes und des Lymphsystems

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

Gelegentlich: Periphere Ödeme, Blutungen.

Selten: Verringerte Fibrinogenspiegel, meist ohne klinische Symptomatik und besonders bei hohen Dosen (Natriumvalproat hat einen inhibitorischen Effekt auf die zweite Phase der Thrombozytenaggregation).

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

Verlängerte Blutungszeit infolge verminderter Fibrinogenkonzentration, gestörter Thrombozytenaggregation und/oder Thrombozytopathie bei Faktor-VIII-/von-Willebrand-Faktor-Mangel (siehe Abschnitt 4.4).

Störungen des Immunsystems

Selten: Lupus erythematosus.

Nicht bekannt: Angioödem, *DRESS-Syndrom* (Drug Rash with Eosinophilan and Systemic Symptoms)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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

Daneben wurde über Fälle von Hyperammonämie mit neurologischen Symptomen berichtet. In diesen Fällen müssen weitere Untersuchungen durchgeführt werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

Selten: Adipositas

Sehr selten: Hyponatriämie

Nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

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

Psychiatrische Störungen

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

Halluzinationen wurden beobachtet.

Störungen des Nervensystems

Häufig: Dosisabhängige Benommenheit, Tremor oder Parästhesien.

Müdigkeit, Schläfrigkeit, Apathie und Ataxie wurden häufig bei einer Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika beobachtet.

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

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

In sehr seltenen Fällen, insbesondere unter hohen Dosen oder unter einer Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, wurde eine chronische Enzephalopathie mit neurologischen Symptomen und Störungen der höheren kortikalen Funktionen beschrieben. Die Pathogenese dieser Störungen ist nicht geklärt.

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

Über das Auftreten eines reversiblen Parkinson-Syndroms wurde berichtet.

Bei Langzeittherapie mit Valproinsäure in Kombination mit anderen Antiepileptika, vor allem Phenytoin, können Zeichen einer zerebralen Schädigung (Enzephalopathie) auftreten: vermehrte Anfälle, Antriebslosigkeit, Stupor, Muskelschwäche (muskuläre Hypotonie), motorische Störungen (choreiforme Dyskinesie) und schwere generalisierte EEG-Veränderungen.

Nicht bekannt: Sedierung, extrapyramidale Störungen

Störungen des Ohrs und des Labyrinths

Tinnitus wurde beobachtet. Über reversible und irreversible Fälle von Hörverlust wurde berichtet; ein ursächlicher

Zusammenhang mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln wurde jedoch nicht nachgewiesen.

Störungen der Gefäße

Selten: Vaskulitis.

Störungen des Gastrointestinaltrakts

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

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

Störungen von Leber und Galle

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

Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Dosisabhängiger vorübergehender Haarausfall, Ausdünnen des Haares, Nagel- und Nagelbitterkrankungen

Selten: Erythema multiforme.

Sehr selten: Schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse oder Lyell-Syndrom).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Störungen der Nieren und Harnwege

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

Bei Kindern wurde Bettnässen beobachtet.

Störungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Unregelmäßige Menstruation

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

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

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

Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Bei therapeutischen Serumkonzentrationen (50–100 µg/ml) ist die Toxizität von Valproinsäure relativ gering. Auch bei Serumspiegeln über 100 µg/ml wurden akute Intoxikationen mit Valproinsäure bei Erwachsenen und Kindern sehr selten beobachtet.

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

Symptome einer Überdosierung:

Folgende Symptome sind typisch für eine Valproinsäure-Intoxikation: Verwirrtheit, Sedierung, manchmal bis zum Koma, Muskelschwäche, Hyporeflexie und Areflexie. Es gibt einzelne Berichte über Hypotonie, Miose, kardiovaskuläre und respiratorische Störungen, Hirnödeme, metabolische Azidose und Hyponatriämie.

Sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern führten hohe Serumspiegel zu ungewohnten neurologischen Störungen, z. B. zu erhöhter Anfallsbereitschaft und Verhaltensänderungen.

Behandlung einer Überdosierung:

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Das klinische Management einer Überdosierung muss sich somit auf allgemeine Maßnahmen mit dem Ziel der Elimination der toxischen Substanz und der Stützung der Vitalfunktionen beschränken.

Wenn möglich, sollte innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme Erbrechen ausgelöst, eine Magenspülung durchgeführt oder Aktivkohle verabreicht werden. Eine Magenspülung ist in den ersten 10–12 Stunden nach der Überdosierung hilfreich. Dabei muss eine Aspiration vermieden werden. Eine Überwachung auf der Intensivstation ist erforderlich.

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

Die Wirksamkeit einer hämatogenen Kohleperfusion oder einer vollständigen Plasmasubstitution und -transfusion kann nicht beurteilt werden, da keine ausreichenden Erfahrungen hierzu vorliegen. Es wird deshalb eine Intensivtherapie mit Überwachung der Serumkonzentrationen, aber ohne spezielle Entgiftungsmaßnahmen empfohlen, insbesondere bei Kindern.

Über einen Fall erfolgreicher Behandlung der Bewusstseinsstörung mittels intravenöser Verabreichung von Naloxon wurde berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

– Resorption

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

– Serumspiegel, Plasmaproteinbindung, Verteilung

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

Valproat-ratiopharm® chrono 300 Retardtabletten

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

Valproat-ratiopharm® chrono 500 Retardtabletten

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

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

Als mittlerer therapeutischer Bereich der Serumkonzentration wird 50–100 µg/ml angegeben. Unerwünschte Wirkungen, einschließlich Intoxikation, treten bei Konzentrationen über 100 µg/ml häufiger auf. Die Steady-State-Serumkonzentrationen werden in der Regel innerhalb von 3–5 Tagen (5-fache Halbwertszeit) erreicht.

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

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

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

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

– Biotransformation, Elimination

Die Biotransformation erfolgt durch Glukuronidierung und β- (beta-), ω- (omega-) und ω-1- (omega-1-) Oxidation. Etwa 20 % einer verabreichten Dosis werden nach renaler Ausscheidung als Ester-Glukuronid im Urin wiedergefunden. Es gibt mehr als 20 Metaboliten, wobei die durch omega-Oxidation entstandenen als hepatotoxisch gelten. Weniger als 5 % der verabreichten Valproinsäure werden in unveränderter Form im Urin wiedergefunden.

Der Hauptmetabolit ist 3-Keto-Valproinsäure; sie erscheint zu 3–60 % im Urin. Dieser Metabolit wirkt bei der Maus antikonvulsiv; beim Menschen konnte diese Wirkung jedoch nicht bestätigt werden.

– Plasma-Clearance, Plasmahalbwertszeit

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

Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt bei Anwendung von Valproinsäure als Monotherapie 12–16 Stunden und bleibt auch während einer Langzeittherapie konstant. Bei Kombination mit anderen Arzneimitteln (z.B. Primidon, Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin) verkürzt sich die Halbwertszeit, in Abhängigkeit vom Grad der Enzyminduktion, auf 4 bis 9 Stunden. Von Neugeborenen, Säuglingen und Kleinkindern bis 18 Monaten werden Plasmahalbwertszeiten zwischen 10 und 67 Stunden berichtet. Die längsten Halbwertszeiten wurden unmittelbar nach der Geburt beobachtet. Ab dem vollendeten zweiten Lebensmonat nähern sich die Halbwertszeiten denen von Erwachsenen.

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

Im dritten Schwangerschaftsdrittel wird das Verteilungsvolumen größer und die hepatische und renale Clearance nimmt entsprechend zu; dies kann mit einer Senkung der Serumkonzentration bei konstanter Dosierung verbunden sein.

Es muss auch berücksichtigt werden, dass sich während einer Schwangerschaft die Plasmaproteinbindung verändern und der

freie (therapeutisch wirksame) Anteil von Valproinsäure zunehmen kann.

– Ausscheidung in die Muttermilch

Valproinsäure passiert die Plazentaschranke und wird in die Muttermilch ausgeschieden. Im Steady-State kann die Konzentration in der Muttermilch einen Wert erreichen, der ca. 10 % der Serumkonzentration entspricht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden unter hohen Dosen (Ratten: 250 mg/kg; Hunde: 90 mg/kg) folgende Wirkungen registriert: Hodenatrophie, Degeneration des Ductus deferens und unzureichende Spermatogenese sowie Veränderungen in Lungen und Prostata. Mutagenitätstest an Bakterien sowie an Ratten und Mäusen waren negativ. Langzeitstudien wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Unter sehr hohen Dosen wurde bei männlichen Ratten eine Zunahme subkutaner Fibrosarkome beobachtet. In Tierstudien erwies sich Valproinsäure als teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Tablettenkern
Hypromellose 4000 mPa·s
Hypromellose 15000 mPa·s
Acesulfam-Kalium
Siliciumdioxid-Hydrat

Tablettenhülle
Natriumdodecylsulfat
Dibutyldecandioat
Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Titandioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung und an einem trockenen Ort aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Dieses Arzneimittel nimmt Wasser aus der Umgebungsluft auf. Die Retardtabletten sollten erst unmittelbar vor der Einnahme aus dem Blister entnommen werden. Die Blister sollten nicht geschnitten werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus beschichteter Doppel-Aluminiumfolie
Packung mit 50 Retardtabletten
Packung mit 100 Retardtabletten
Packung mit 200 Retardtabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

*Valproat-ratiopharm® chrono 300
Retardtabletten*
59567.00.00

*Valproat-ratiopharm® chrono 500
Retardtabletten*
59567.01.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
23. Mai 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung: 14. Juli 2011

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2016

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 Valproat-ratiopharm® chrono Retardtabletten

Valproat-ratiopharm® chrono 300 mg Retardtabletten

Für **Valproat-ratiopharm® chrono 300 mg** wurde im Jahr 2003 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Valproat nach Gabe von 1 Retardtablette **Valproat-ratiopharm® chrono 300 mg** bzw. Referenzpräparat:

	Valproat-ratiopharm® chrono 300 mg (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [µg/ml]	16,77 ± 4,54	16,38 ± 4,35
t_{max} [h]	9,21 ± 2,32	10,08 ± 2,15
AUC [h × µg/ml]	379,96 ± 122,45	374,22 ± 123,87

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abb. 1

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Valproat-ratiopharm® chrono 300 mg** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 101,5 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

Valproat-ratiopharm® chrono 500 mg Retardtabletten

Für **Valproat-ratiopharm® chrono 500 mg** wurde im Jahr 2003 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Valproat nach Gabe von 1 Retardtablette **Valproat-ratiopharm® chrono 500 mg** bzw. Referenzpräparat:

	Valproat-ratiopharm® chrono 500 mg (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [µg/ml]	27,67 ± 6,98	25,89 ± 9,10
t_{max} [h]	12,13 ± 4,99	10,38 ± 1,71
AUC [h × µg/ml]	664,12 ± 217,63	637,89 ± 246,38

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abb. 2

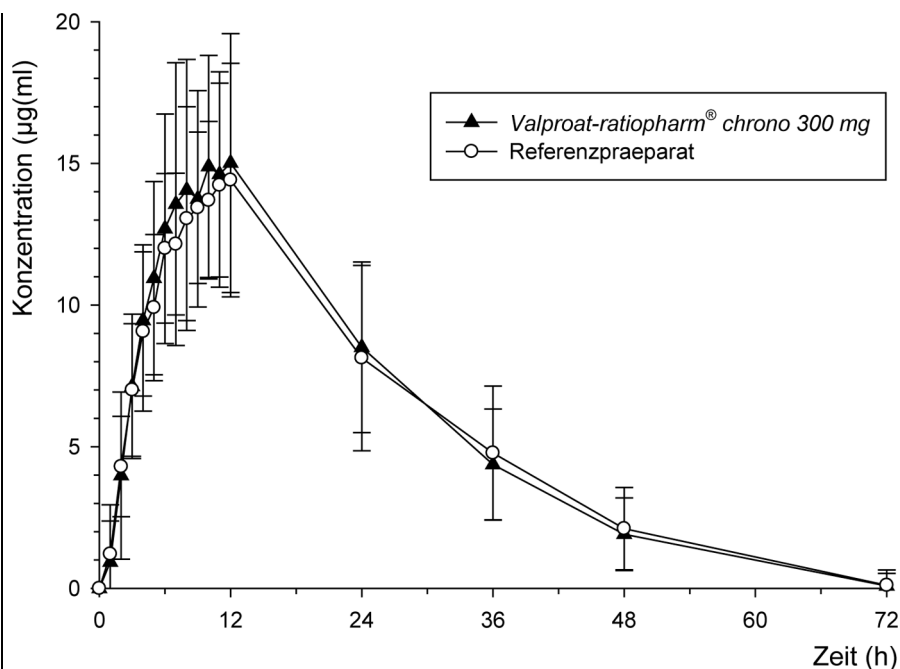


Abb. 1: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Valproat nach Gabe von 1 Retardtablette **Valproat-ratiopharm® chrono 300 mg** bzw. Referenzpräparat.

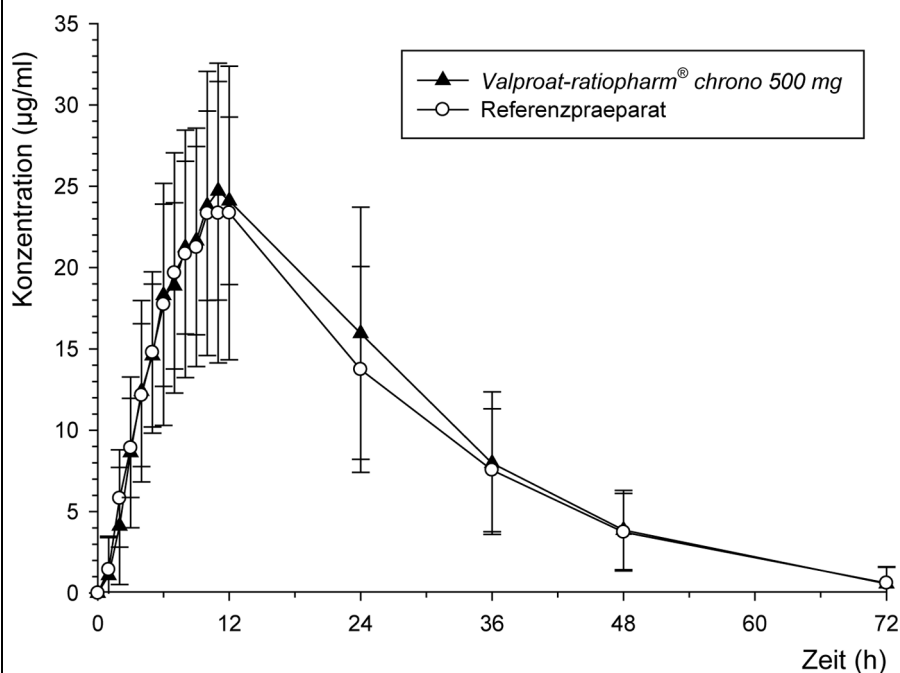


Abb. 2: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Valproat nach Gabe von 1 Retardtablette **Valproat-ratiopharm® chrono 500 mg** bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Valproat-ratiopharm® chrono 500 mg** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 104,1 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.