

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

▼ 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<sup>®</sup> chrono 300 mg Retardtabletten*

*Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 500 mg Retardtabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg Retardtabletten*

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 27,7 mg Natrium.

*Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 500 mg Retardtabletten*

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Retardtablette enthält 46,2 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Weißer, 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<sup>®</sup> chrono* müssen ausreichende Serumspiegel von Valproinsäure sichergestellt werden.

Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter

Die Behandlung mit Valproat muss von einem in der Therapie von Epilepsie oder bipolaren Störungen erfahrenen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. Valproat darf nur dann bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, wenn andere Behandlungen nicht

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

wirksam sind oder nicht vertragen werden. Valproat wird entsprechend dem Valproat-Schwangerschaftsverhütungsprogramms verschrieben und abgegeben (Abschnitte 4.3 und 4.4). Nutzen und Risiko sollten bei regelmäßigen Überprüfungen der Behandlung sorgfältig abgewogen werden. Valproat sollte vorzugsweise als Monotherapie und in der niedrigsten wirksamen Dosis verschrieben werden, wenn möglich als Retardformulierung. Die tägliche Dosis sollte in mindestens zwei Einzeldosen aufgeteilt werden (siehe Abschnitt 4.6).

## Männer

Es wird empfohlen, dass Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono von einem in der Behandlung von Epilepsie bipolaren Störungen erfahrenen Spezialisten eingeleitet und überwacht wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

## 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	ca. 15-25 kg	450-600
7-14 Jahre	ca. 25-40 kg	750-1200
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40-60 kg	1000-1500
Erwachsene	ab ca. 60 kg	1200-2100

\* 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<sup>®</sup> chrono 300 mg Retardtabletten verwendet werden, die in gleiche Hälften geteilt werden können.

Wird Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> 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).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann es erforderlich sein, die Dosis zu verringern, oder bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, die Dosis zu erhöhen. Valproinsäure ist dialysierbar (siehe Abschnitt 4.9). Die Dosierung sollte entsprechend der klinischen Überwachung des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

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 Dosiseinstellung, die Behandlungsdauer und das Absetzen von Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> chrono liegen nur in begrenztem Umfang vor; dies gilt besonders für Kinder unter 6 Jahren.

## 4.3 Gegenanzeigen

Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

- 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.

### Behandlung von Epilepsie

- während der Schwangerschaft, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg

## Retardtabletten

**ratiopharm**

- bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

### Behandlung von bipolaren Störungen

- während der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Valproat hat ein hohes teratogenes Potenzial, und bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind, besteht ein hohes Risiko für angeborene Missbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitt 4.6).

Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

### Behandlung von Epilepsie

- während der Schwangerschaft, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

### Behandlung von bipolaren Störungen

- während der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

### Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms:

Der verordnende Arzt muss sicherstellen,

- dass die jeweils individuellen Umstände der Patientin berücksichtigt werden, wobei sie in diesen Prozess mit einzubinden ist, um ihre Mitwirkung sicherzustellen, und dass Therapieoptionen besprochen werden und gewährleistet ist, dass sie sich der Risiken bewusst ist und die Maßnahmen verstanden hat, die zur Minimierung der Risiken erforderlich sind.
- dass alle Patientinnen hinsichtlich ihrer Gebärfähigkeit eingeschätzt werden.
- dass die Patientin die Risiken hinsichtlich angeborener Missbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen verstanden und bestätigt hat, einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, sich vor Beginn und (soweit erforderlich) während der Behandlung Schwangerschaftstests zu unterziehen.
- dass die Patientin bezüglich Empfängnisverhütung beraten wird und dass die Patientin in der Lage ist, während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden (weitere Informationen sind im Unterabschnitt „Empfängnisverhütung“ in diesem eingerahmten Warnhinweis zu finden).
- dass die Patientin die Notwendigkeit einer regelmäßigen (mindestens jährlichen) Überprüfung der Behandlung versteht, die von einem in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen erfahrenen Spezialisten durchzuführen ist.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, ihren Arzt aufzusuchen, sobald sie eine Schwangerschaft plant, um eine rechtzeitige Diskussion und Umstellung auf alternative Behandlungsoptionen, noch vor der Empfängnis und vor Beendigung der Empfängnisverhütung, sicherzustellen.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, im Falle einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen.
- dass die Patientin den Leitfaden für Patienten erhalten hat.
- dass die Patientin bestätigt, dass sie die Gefahren und erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat verstanden hat (jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung).

Diese Bedingungen treffen auch auf Frauen zu, die zurzeit nicht sexuell aktiv sind, es sei denn, dem verordnenden Arzt liegen triftige Gründe vor, die eine mögliche Schwangerschaft ausschließen.

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

## Mädchen

- Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass die Eltern/Betreuer von Mädchen die Notwendigkeit verstehen, den Spezialisten zu informieren, sobald beim Mädchen, das Valproat anwendet, die erste Regelblutung einsetzt.
- Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass die Eltern/Betreuer von Mädchen, bei denen die erste Regelblutung eingesetzt hat, umfassend über die Risiken hinsichtlich angeborener Missbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen informiert werden, einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind.
- Bei Patientinnen, bei denen die erste Regelblutung eingesetzt hat, muss der verordnende Spezialist die Notwendigkeit der Therapie mit Valproat jährlich neu beurteilen und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung ziehen. Stellt Valproat die einzige geeignete Behandlungsoption dar, müssen die notwendige Anwendung zuverlässiger Verhütungsmethoden und alle anderen Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms besprochen werden. Der Spezialist sollte alles daran setzen, Mädchen auf alternative Behandlungen umzustellen, bevor sie das Erwachsenenalter erreichen.

## Schwangerschaftstest

Vor Beginn der Behandlung mit Valproat muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Um eine unbeabsichtigte Anwendung während einer Schwangerschaft auszuschließen, darf mit der Behandlung mit Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter erst begonnen werden, wenn ein zuvor durchgeführter Schwangerschaftstest (Blutplasma-basierter Schwangerschaftstest) negativ ausgefallen ist und das Ergebnis durch medizinisches Fachpersonal bestätigt wurde.

## Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter, denen Valproat verschrieben wird, müssen während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Diese Patientinnen müssen umfassend über schwangerschaftsverhütende Maßnahmen informiert werden und sollten an eine Beratungsstelle zur Empfängnisverhütung verwiesen werden, wenn sie keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden. Mindestens eine zuverlässige Verhütungsmethode (vorzugsweise eine anwenderunabhängige Form der Verhütung wie etwa ein Intrauterinpessar oder Implantat) oder zwei einander ergänzende Formen der Empfängnisverhütung, einschließlich einer Barrieremethode, sind anzuwenden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sind die jeweils individuellen Umstände der Patientin zu berücksichtigen, wobei sie in diesen Prozess mit einzubinden ist, um ihre Mitwirkung und Einhaltung der gewählten Maßnahmen sicherzustellen. Selbst bei einer vorliegenden Amenorrhö muss die Patientin sämtliche Empfehlungen für eine zuverlässige Verhütung befolgen.

## Östrogenhaltige Mittel

Die gleichzeitige Anwendung mit östrogenhaltigen Mitteln, einschließlich östrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva, kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Valproat führen (siehe Abschnitt 4.5). Der verordnende Arzt sollte zu Beginn bzw. beim Beenden der Anwendung von östrogenhaltigen Mitteln das klinische Ansprechen (Anfallskontrolle bzw. Kontrolle der Stimmungslage) überwachen. Auf der anderen Seite kommt es durch Valproat nicht zu einer verminderten Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva.

## Jährliche Beurteilung der Behandlung durch einen Spezialisten

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

## Schwangerschaftsplanung

Für die Indikation Epilepsie muss für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, ein in der Behandlung von Epilepsie erfahrener Spezialist die Therapie mit Valproat erneut beurteilen und alternative Behandlungsoptionen erwägen. Es sollte alles daran gesetzt werden, vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisverhütung beendet wird auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen (siehe Abschnitt 4.6). Ist eine Umstellung nicht möglich, ist die Frau weiter zu den von Valproat ausgehenden Risiken für das ungeborene Kind aufzuklären, um sie bei der fundierten Entscheidungsfindung hinsichtlich der Familienplanung zu unterstützen.

Für die Indikation bipolare Störungen muss für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, ein in der Behandlung von bipolaren Störungen erfahrener Spezialist hinzugezogen und die Behandlung mit Valproat beendet werden sowie bei Bedarf vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisverhütung beendet wird auf eine alternative Behandlung umgestellt werden.

## Schwangerschaft

Wenn eine Frau während der Anwendung von Valproat schwanger wird, muss sie unverzüglich an einen Spezialisten überwiesen werden, damit die Behandlung mit Valproat erneut beurteilt und alternative Optionen erwogen werden können. Patientinnen, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt sind, sollten gemeinsam mit ihren Partnern an einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin überwiesen werden, damit er die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären kann (siehe Abschnitt 4.6).

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg

## Retardtabletten

**ratiopharm**

### Apotheker müssen sicherstellen,

- dass die Patientenkarte bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt wird und dass die Patientinnen deren Inhalt verstehen.
- dass Patientinnen darüber informiert sind, die Anwendung von Valproat nicht abzubrechen und im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft unverzüglich einen Spezialisten aufzusuchen.

### Schulungsmaterial

Um Angehörigen von Gesundheitsberufen und Patientinnen dabei zu helfen, eine Valproat-Exposition während der Schwangerschaft zu vermeiden, stellt der Zulassungsinhaber Schulungsmaterial zur Verfügung, das entsprechende Warnhinweise enthält sowie Leitlinien zur Anwendung von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter und Einzelheiten zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm. Allen Frauen im gebärfähigen Alter, die Valproat anwenden, ist ein Leitfaden für Patienten und eine Patientenkarte auszuhändigen.

Ein jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung ist vom Spezialisten zu Behandlungsbeginn und während jeder jährlichen Beurteilung der Behandlung mit Valproat zu verwenden.

### Anwendung bei männlichen Patienten

Eine retrospektive Beobachtungsstudie weist auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern hin, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, im Vergleich zu Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.6).

Als Vorsichtsmaßnahme sollten verschreibende Ärzte männliche Patienten über dieses potenzielle Risiko informieren (siehe Abschnitt 4.6) und mit ihnen die Notwendigkeit besprechen, während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung für ihn und seine Partnerin in Betracht zu ziehen. Männliche Patienten sollten während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach Beendigung der Behandlung keine Samenspende durchführen.

Bei männlichen Patienten, die mit Valproat behandelt werden, sollte regelmäßig vom verschreibenden Arzt überprüft werden, ob Valproat weiterhin die geeignetste Behandlung für den Patienten ist. Bei männlichen Patienten, die planen ein Kind zu zeugen, sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen und mit dem männlichen Patienten besprochen werden. Die individuellen Umstände sollten im Einzelfall evaluiert werden. Es wird empfohlen, gegebenenfalls den Rat eines in der Behandlung von Epilepsie oder bipolarer Störung erfahrenen Spezialisten einzuholen.

Es stehen Schulungsmaterialien für Angehörige der Heilberufe und männliche Patienten zur Verfügung. Männlichen Patienten, die mit Valproat behandelt werden, sollte ein Leitfaden für Patienten ausgehändigt werden.

### 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<sup>®</sup> 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 Betreuern) 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 –

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

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 Stoffwechselabweichungen 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.

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

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

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

## Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg Retardtabletten

Dieses Arzneimittel enthält 27,7 mg Natrium pro Retardtablette, entsprechend 1,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

## Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 500 mg Retardtabletten

Dieses Arzneimittel enthält 46,2 mg Natrium pro Retardtablette, entsprechend 2,3 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Kombination von Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> 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

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

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 Antikoagulanzen 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.

Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure mit Metamizol, das ein Induktor von metabolisierenden Enzymen, einschließlich CYP2B6 und CYP3A4, ist, kann zu einer Verringerung der Plasmakonzentrationen von Valproinsäure mit einer potenziellen Abnahme der klinischen Wirksamkeit führen. Daher ist bei gleichzeitiger Anwendung von Metamizol und Valproinsäure Vorsicht geboten; das klinische Ansprechen und/oder die Wirkstoffspiegel sollten entsprechend überwacht werden.

#### 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.

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

## Weitere Wechselwirkungen:

Bei gleichzeitiger Gabe von Valproinsäure und Topiramate 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 schizoaffektiver Störung trat nach gleichzeitiger Behandlung mit Valproinsäure, Sertralin und Risperidon eine Katatonie auf.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft und Frauen im gebärfähigen Alter

#### Behandlung von Epilepsie

- Valproat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung.
- Valproat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### Behandlung von bipolaren Störungen

- Valproat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.
- Valproat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### Teratogenität und Auswirkungen auf die Entwicklung durch eine Exposition im Mutterleib

#### *Risiko einer Exposition gegenüber Valproat während der Schwangerschaft*

Bei Frauen ist Valproat sowohl bei alleiniger Gabe als auch bei Gabe in Kombination mit anderen Arzneimitteln (inklusive anderer Antiepileptika) häufig mit Anomalien des Neugeborenen assoziiert. Die verfügbaren Daten zeigen ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende angeborene Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen sowohl im Rahmen einer Valproat-Monotherapie als auch in einer Kombinationstherapie, verglichen mit der nicht exponierten Bevölkerung.

Es wurde gezeigt, dass Valproat sowohl bei Tieren als auch beim Menschen die Plazentaschranke passiert (siehe Abschnitt 5.2). Bei Tieren: Teratogene Effekte wurden bei Mäusen, Ratten und Kaninchen nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

#### *Angeborene Fehlbildungen durch eine Exposition im Mutterleib*

Daten aus einer Metaanalyse (einschließlich Registern und Kohortenstudien) haben gezeigt, dass es bei 10,73 % der Kinder von Frauen, die an Epilepsie leiden und während der Schwangerschaft eine Monotherapie mit Valproat erhalten haben, zu angeborenen Missbildungen gekommen ist (95 % KI: 8,16–13,29). Dies stellt ein höheres Risiko für schwerwiegende Missbildungen als in der Allgemeinbevölkerung dar, in der das Risiko bei ca. 2–3 % liegt. Das Risiko ist dosisabhängig, doch es lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen.

Die verfügbaren Daten zeigen eine erhöhte Inzidenz von leichteren und schwerwiegenderen Missbildungen. Zu den häufigsten Arten von Missbildungen zählen Neuralrohrdefekte, faciale Dysmorphien, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Kraniostenose, Schädigungen des Herzens, der Nieren, des Urogenitaltraktes, der Extremitäten (einschließlich bilateraler Aplasie des Radius) sowie zahlreiche Anomalien verschiedener Körpersysteme.

Im Mutterleib kann die Exposition gegenüber Valproat auch zu Hörstörung oder Taubheit führen durch Missbildungen des Ohres und/oder der Nase (Sekundäreffekt) und/oder durch direkte Toxizität auf die Hörfunktion. Es wurden Fälle sowohl mit unilateraler als auch mit bilateraler Taubheit oder Hörstörung beschrieben. Über den Ausgang wurde nicht bei allen Fällen berichtet. Wenn dazu berichtet wurde, erfolgte bei der Mehrzahl der Fälle keine Wiederherstellung.

Im Mutterleib kann die Exposition gegenüber Valproat zu Augenfehlbildungen (einschließlich Kolobom, Mikrophthalmus) führen, die in Verbindung mit anderen angeborenen Fehlbildungen gemeldet wurden. Diese Augenfehlbildungen können das Sehvermögen beeinträchtigen.

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg

## Retardtabletten

**ratiopharm**

### *Neurologische Entwicklungsstörungen durch eine Exposition im Mutterleib*

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 im Durchschnitt 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 und Frauen im gebärfähigen Alter (siehe oben und in Abschnitt 4.4)*

#### *Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant*

Bei der Indikation Epilepsie muss für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, ein in der Behandlung von Epilepsie erfahrener Spezialist die Therapie mit Valproat erneut beurteilen und alternative Behandlungsoptionen erwägen. Es sollte alles daran gesetzt werden, vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisverhütung beendet wird auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen (siehe Abschnitt 4.4). Ist eine Umstellung nicht möglich, ist die Frau weiter zu den von Valproat ausgehenden Risiken für das ungeborene Kind aufzuklären, um sie bei der fundierten Entscheidungsfindung hinsichtlich der Familienplanung zu unterstützen.

Für die Indikation bipolare Störungen muss für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, ein in der Behandlung von bipolaren Störungen erfahrener Spezialist hinzugezogen und die Behandlung mit Valproat beendet werden sowie bei Bedarf vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisverhütung beendet wird auf eine alternative Behandlung umgestellt werden.

#### *Schwangere*

Während der Schwangerschaft ist die Anwendung von Valproat zur Behandlung von bipolaren Störungen kontraindiziert. Valproat ist während der Schwangerschaft zur Behandlung von Epilepsie kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Wenn eine Frau während der Anwendung von Valproat schwanger wird, muss sie unverzüglich an einen Spezialisten überwiesen werden, damit dieser alternative Behandlungsoptionen erwägen kann. Während der Schwangerschaft stellen bei der Mutter auftretende tonisch-klonische Anfälle und Status epilepticus, verbunden mit Hypoxie, ein besonderes Risiko dar, welches zum Tod der Mutter und des ungeborenen Kindes führen kann.

Wenn trotz der bekannten Risiken von Valproat während der Schwangerschaft und nach sorgfältiger Erwägung alternativer Behandlungen der Ausnahmefall eintritt, dass eine Schwangere Valproat zur Behandlung von Epilepsie erhalten muss, wird Folgendes empfohlen:

Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis und Aufteilung der täglichen Valproat-Dosis in mehrere kleine Dosen, die über den Tag verteilt einzunehmen sind. Es kann ratsam sein, die Anwendung einer Retardformulierung anderen Darreichungsformen vorzuziehen, um hohe Spitzenkonzentrationen im Plasma zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Alle Patientinnen, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt sind, sollten gemeinsam mit ihren Partnern an einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin überwiesen werden, damit er die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären kann. Eine spezielle pränatale Überwachung ist einzuleiten, um möglicherweise auftretende Neuralrohrdefekte oder andere Missbildungen zu erkennen. Eine Folsäure-Supplementierung vor der Schwangerschaft kann das Risiko für Neuralrohrdefekte, das bei allen Schwangerschaften besteht, möglicherweise senken. Jedoch lassen verfügbare Daten nicht darauf schließen, dass eine solche Supplementierung Geburtsfehler oder Missbildungen, die durch eine Exposition gegenüber Valproat bedingt sind, verhindert.

#### 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

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg

## Retardtabletten

**ratiopharm**

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.

### Männer und das potenzielle Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden

Eine retrospektive Beobachtungsstudie in drei nordeuropäischen Ländern weist auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern (im Alter von 0 bis 11 Jahren) hin, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat als Monotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam als Monotherapie behandelt wurden, mit einer gepoolten adjustierten Hazard Ratio (HR) von 1,50 (95 %-Konfidenzintervall: 1,09-2,07). Das adjustierte kumulative Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen lag zwischen 4,0 % und 5,6 % in der Valproat-Monotherapie-Gruppe gegenüber 2,3 % und 3,2 % in der kombinierten Lamotrigin/Levetiracetam-Monotherapie-Gruppe. Die Studie war nicht groß genug, um Zusammenhänge mit spezifischen Subtypen neurologischer Entwicklungsstörungen zu untersuchen und zu den Limitationen der Studie gehörten eine mögliche Beeinflussung durch die Indikation und Unterschiede in der Nachbeobachtungszeit zwischen den Expositionsgruppen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit von Kindern in der Valproat-Gruppe lag zwischen 5,0 und 9,2 Jahren im Vergleich zu 4,8 und 6,6 Jahren bei Kindern in der Lamotrigin/Levetiracetam-Gruppe. Insgesamt ist ein erhöhtes Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen bei Kindern von Vätern, die Valproat in den drei Monaten vor der Zeugung angewendet haben, möglich, jedoch kann ein kausaler Zusammenhang mit Valproat, nicht als belegt angesehen werden. Außerdem wurde in der Studie das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter die Behandlung mit Valproat mehr als drei Monate vor der Zeugung abgesetzt hatten, nicht untersucht (d. h. es wird eine neue Spermatogenese ohne Valproat-Exposition ermöglicht).

Als Vorsichtsmaßnahme sollten verschreibende Ärzte männliche Patienten über dieses potenzielle Risiko informieren und mit ihnen die Notwendigkeit besprechen, während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung für ihn und seine Partnerin in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Männliche Patienten sollten während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach Beendigung der Behandlung keine Samenspende durchführen.

Bei männlichen Patienten, die mit Valproat behandelt werden, sollte regelmäßig vom verschreibenden Arzt überprüft werden, ob Valproat weiterhin die geeignetste Behandlung für den Patienten ist. Bei männlichen Patienten, die planen ein Kind zu zeugen, sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen und mit dem männlichen Patienten besprochen werden. Die individuellen Umstände sollten im Einzelfall evaluiert werden. Es wird empfohlen, gegebenenfalls den Rat eines in der Behandlung von Epilepsie oder bipolarer Störung erfahrenen Spezialisten einzuholen.

### 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<sup>®</sup> 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.

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg Retardtabletten

ratiopharm

## 4.8 Nebenwirkungen

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

<b>Störungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
<b>Häufig:</b>	Thrombozytopenie oder Leukopenie. Diese Störungen sind immer nach dem Absetzen von Valproinsäure, oft aber auch unter fortgesetzter Therapie vollständig reversibel.
<b>Gelegentlich:</b>	Periphere Ödeme, Blutungen
<b>Selten:</b>	Verringerte Fibrinogenspiegel, meist ohne klinische Symptomatik und besonders bei hohen Dosen (Natriumvalproat hat einen inhibitorischen Effekt auf die zweite Phase der Thrombozytenaggregation).
<b>Sehr selten:</b>	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).
<b>Störungen des Immunsystems</b>	
<b>Selten</b>	Lupus erythematosus
<b>Nicht bekannt:</b>	Angioödem, <i>DRESS-Syndrom</i> (Drug Rash with Eosinophilan and Systemic Symptoms)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
<b>Sehr häufig:</b>	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).
<b>Häufig:</b>	Dosisabhängige Gewichtszu- oder -abnahme, gesteigerter Appetit oder Appetitlosigkeit.
<b>Selten:</b>	Adipositas
<b>Sehr selten:</b>	Hyponatriämie
<b>Nicht bekannt:</b>	Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion ( <i>SIADH</i> )
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.	
<b>Psychiatrische Störungen</b>	
<b>Gelegentlich:</b>	Reizbarkeit, Hyperaktivität und Verwirrtheit, insbesondere zu Beginn der Behandlung.
Halluzinationen wurden beobachtet.	
<b>Störungen des Nervensystems</b>	
<b>Häufig:</b>	Dosisabhängige Benommenheit, Tremor oder Parästhesien. Müdigkeit, Schläfrigkeit, Apathie und Ataxie wurden häufig bei einer Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika beobachtet.
<b>Gelegentlich:</b>	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.

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

	<p>Ebenfalls <i>gelegentlich</i> 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 Dosisenkung oder Therapieabbruch zurück. Die meisten dieser Fälle traten unter einer Kombinations-therapie (vor allem mit Phenobarbital) oder nach rascher Dosissteigerung auf.</p> <p><i>In seltenen Fällen</i>, 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.</p>
<b>Selten:</b>	Doppeltsehen
<b>Sehr selten:</b>	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.	
<b>Nicht bekannt:</b>	Sedierung, extrapyramidale Störungen
<b>Störungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Tinnitus wurde beobachtet. Über reversible und irreversible Fälle von Hörverlust wurde berichtet; ein ursächlicher Zusammenhang mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln wurde jedoch nicht nachgewiesen.	
<b>Störungen der Gefäße</b>	
<b>Selten</b>	Vaskulitis
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	
<b>Gelegentlich:</b>	Pleuraerguss
<b>Störungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
<b>Gelegentlich</b>	Übermäßige Speichelbildung, Diarrhoe. Besonders zu Beginn der Behandlung traten <i>gelegentlich</i> gastrointestinale Störungen auf (Übelkeit, Magenschmerzen), die in der Regel auch bei Fortsetzung der Therapie nach wenigen Tagen abklingen.
<b>Selten:</b>	Pankreasschädigung, manchmal mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.4).
<b>Störungen von Leber und Galle</b>	
<b>Gelegentlich:</b>	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).
<b>Störungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
<b>Häufig:</b>	Dosisabhängiger vorübergehender Haarausfall, Ausdünnen des Haares, Nagel- und Nagelbeterkrankungen
<b>Selten:</b>	Erythema multiforme
<b>Sehr selten:</b>	Schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse oder Lyell-Syndrom).
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	
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.	
<b>Störungen der Nieren und Harnwege</b>	
<b>Häufig:</b>	Harninkontinenz
<b>Gelegentlich:</b>	Nierenversagen
<b>Selten:</b>	Enuresis, tubulointerstitielle Nephritis, reversibles Fanconi-Syndrom (metabolische Azidose, Phosphaturie, Aminoazidurie, Glukosurie), der Mechanismus ist jedoch bis jetzt unklar.
<b>Störungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	
<b>Häufig:</b>	Unregelmäßige Menstruation

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

<i>Selten:</i>	Amenorrhoe, Dysmenorrhoe, erhöhte Testosteronspiegel und polyzystische Ovarien.
<b>Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen</b>	
<i>Nicht bekannt:</i>	Angeborene Missbildungen und Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)
<b>Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
<i>Sehr selten:</i>	Hypothermie, die nach dem Absetzen von Valproinsäure reversibel war.

## Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Valproinsäure in der pädiatrischen Bevölkerung ist vergleichbar mit dem von Erwachsenen, aber einige UAW sind schwerwiegender oder werden hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen beobachtet. Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern unter 3 Jahren besteht ein besonderes Risiko für schwere Leberschäden. Kleinkinder sind auch einem besonderen Risiko für Pankreatitis ausgesetzt. Diese Risiken nehmen mit zunehmendem Alter ab (siehe Abschnitt 4.4). Psychiatrische Störungen wie Aggression, Unruhe, Aufmerksamkeitsstörungen, abnormales Verhalten, psychomotorische Hyperaktivität und Lernstörungen werden hauptsächlich in der pädiatrischen Bevölkerung beobachtet.

## **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

## 4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation 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, Hirnödem, metabolische Azidose und Hypernatriämie.

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 Bewusstseinstörung mittels intravenöser Verabreichung von Naloxon wurde berichtet.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Fettsäure-Derivate

ATC-Code: N03AG01

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

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<sup>®</sup> chrono 300 mg Retardtabletten*

In einer Studie mit Verabreichung einer Einmaldosis 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<sup>®</sup> chrono 500 mg Retardtabletten*

In einer Studie mit Verabreichung einer Einmaldosis 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.

### Plazentagängigkeit (siehe Abschnitt 4.6)

Valproinsäure ist plazentagängig passiert die Plazentaschranke bei Tieren und beim Menschen.

- Bei Tieren passiert Valproat die Plazenta in ähnlichem Maße wie beim Menschen.
- Beim Menschen wurde in mehreren Publikationen die Konzentration von Valproat in der Nabelschnur von Neugeborenen bei der Geburt bewertet. Die Valproat-Serumkonzentration in der Nabelschnur, die diejenige des Fetus darstellt, war ähnlich oder etwas höher als bei den Müttern.

### 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,

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

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.

Kinder und Jugendliche, die älter als 10 Jahre sind, haben eine ähnliche Valproinsäure-Clearance wie Erwachsene. Bei pädiatrischen Patienten unter 10 Jahren variiert die systemische Clearance von Valproinsäure mit dem Alter. Bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu einem Alter von 2 Monaten ist die Valproinsäure-Clearance im Vergleich zu Erwachsenen verringert und direkt nach der Geburt am niedrigsten. In einer Überprüfung der wissenschaftlichen Literatur zeigte die Valproinsäure-Halbwertszeit bei Säuglingen unter zwei Monaten eine beträchtliche Variabilität im Bereich von 1 bis 67 Stunden. Bei Kindern im Alter von 2 bis 10 Jahren ist die Valproinsäure-Clearance um 50 % höher als bei 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.

Bei erwachsenen Ratten und Hunden wurden nach oraler Verabreichung einer Dosis von 1.250 mg/kg/Tag bzw. 150 mg/kg/Tag Hodendegeneration/-atrophie oder Anomalien der Spermatogenese und eine Abnahme des Hodengewichts festgestellt.

Bei jungen Ratten wurde eine Abnahme des Hodengewichts nur bei Dosen beobachtet, die die maximal tolerierte Dosis überstiegen (ab 240 mg/kg/Tag durch intraperitoneale oder intravenöse Verabreichung), ohne dass damit histopathologische Veränderungen einhergingen. Bei tolerierbaren Dosen (bis zu 90 mg/kg/Tag) wurden keine Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane festgestellt. Auf der Grundlage dieser Daten wurden jugendliche Tiere nicht als anfälliger für Hodenbefunde angesehen als erwachsene Tiere. Die Relevanz der Hodenbefunde für die pädiatrische Bevölkerung ist nicht bekannt.

In einer Fertilitätsstudie an Ratten veränderte Valproat in einer Dosierung von bis zu 350 mg/kg/Tag die männliche Fortpflanzungsleistung nicht. Allerdings wurde männliche Unfruchtbarkeit als unerwünschte Wirkung beim Menschen beobachtet (siehe Abschnitt 4.6 und 4.8).

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.

Tierstudien zeigen, dass eine *in utero*-Exposition von Valproat zu morphologischen und funktionellen Veränderungen des Hörsystems bei Ratten und Mäusen führt.

## 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

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg Retardtabletten

ratiopharm

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

Mehrfachpackung mit 200 (2 Packungen mit 100) 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<sup>®</sup> chrono 300 mg Retardtabletten*

59567.00.00

*Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 500 mg 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 Zulassung: 14. Juli 2011

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2024

---

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg Retardtabletten

---

ratiopharm

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

# Valproat-ratiopharm® chrono 300 mg/500 mg Retardtabletten

ratiopharm

## ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

### 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 <sub>max</sub> [µg/ml]	16,77 ± 4,54	16,38 ± 4,35
t <sub>max</sub> [h]	9,21 ± 2,32	10,08 ± 2,15
AUC [h x µg/ml]	379,96 ± 122,45	374,22 ± 123,87

C<sub>max</sub> maximale Plasmakonzentration

t<sub>max</sub> Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

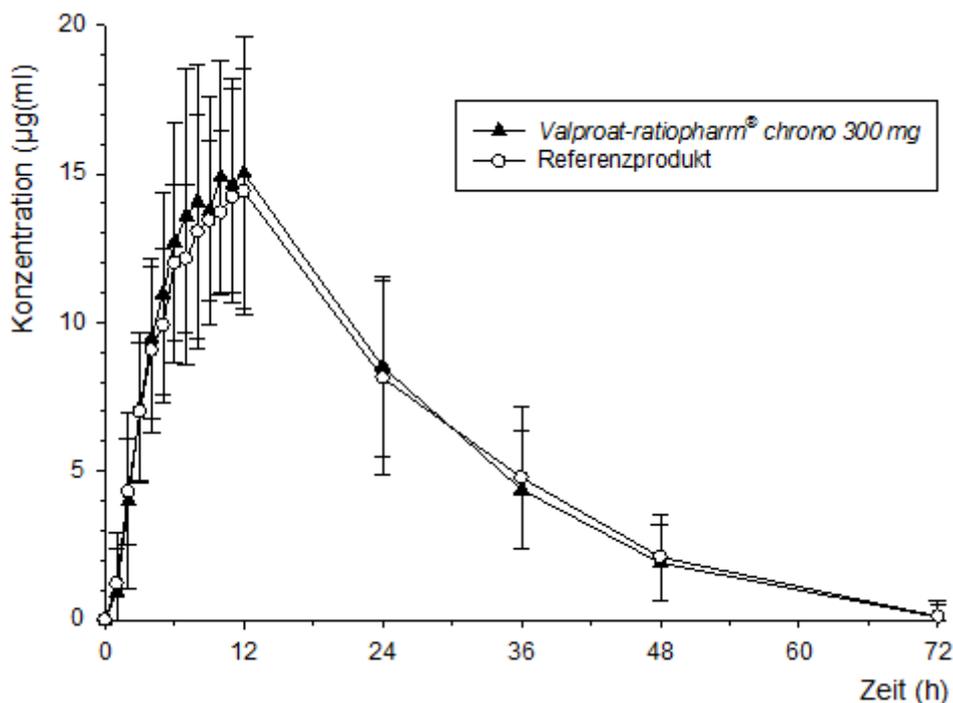


Abb. 1: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Valproat nach Gabe von 1 Retardtablette Valproat-ratiopharm® chrono 300 mg bzw. Referenzpräparat.

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

## Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzscheidung

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> 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<sub>max</sub> und t<sub>max</sub> dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

## Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 500 mg Retardtabletten

Für Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> 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<sup>®</sup> chrono 500 mg bzw. Referenzpräparat:

	Valproat-ratiopharm <sup>®</sup> chrono 500 mg (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C <sub>max</sub> [µg/ml]	27,67 ± 6,98	25,89 ± 9,10
t <sub>max</sub> [h]	12,13 ± 4,99	10,38 ± 1,71
AUC [h x µg/ml]	664,12 ± 217,63	637,89 ± 246,38

C<sub>max</sub> maximale Plasmakonzentration

t<sub>max</sub> Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

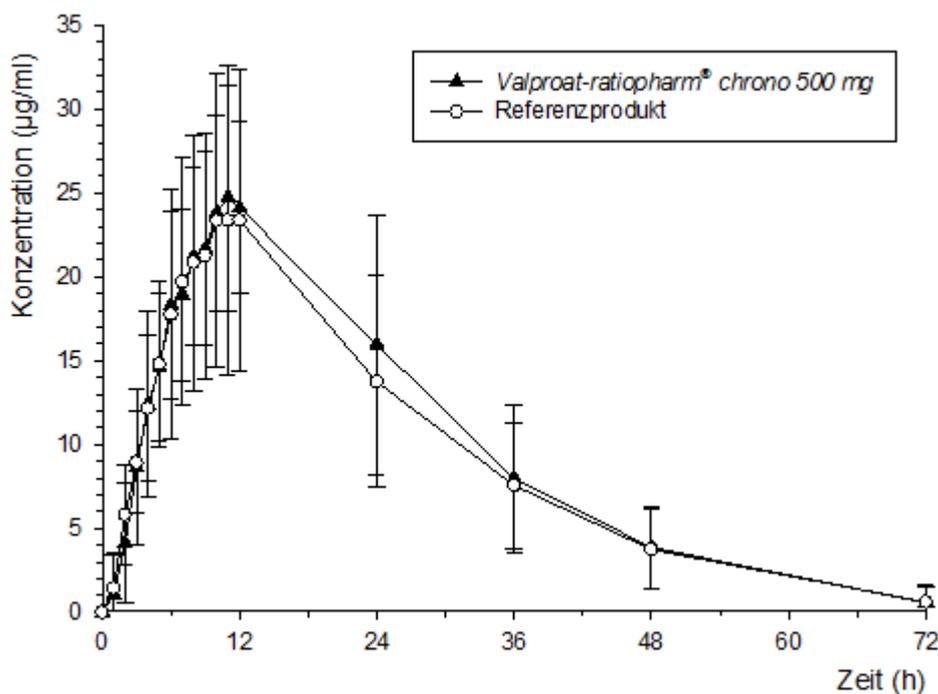


Abb. 2: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Valproat nach Gabe von 1 Retardtablette Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 500 mg bzw. Referenzpräparat.

---

# Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> chrono 300 mg/500 mg Retardtabletten

---

ratiopharm

## *Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid*

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Valproat-ratiopharm<sup>®</sup> 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.