

## **1. Bezeichnung des Arzneimittels**

Valproat Aristo® 150/300/600 mg, magensaftresistente Filmtabletten

Wirkstoff: Natriumvalproat

## **2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Eine magensaftresistente Filmtablette Valproat Aristo® 150 mg enthält 150 mg Natriumvalproat (entsprechend 130,2 mg Valproinsäure).

Eine magensaftresistente Filmtablette Valproat Aristo® 300 mg enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend 260,4 mg Valproinsäure).

Eine magensaftresistente Filmtablette Valproat Aristo® 600 mg enthält 600 mg Natriumvalproat (entsprechend 520,6 mg Valproinsäure).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe 6.1

## **3. Darreichungsform**

magensaftresistente Filmtablette

Valproat Aristo® 150/300 mg: runde, weiße, bikonvexe Filmtablette

Valproat Aristo® 600mg: weiße, oblonge Filmtablette

## **4. Klinische Angaben**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Zur Behandlung von:

- Generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen

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

Hinweis:

Bei Kleinkindern sind valproinsäurehaltige Arzneimittel nur in Ausnahmefällen Mittel erster Wahl; Valproat Aristo® 150/300/600 mg sollte nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst als Monotherapie angewendet werden.

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

Die Dosierung ist individuell vom (Fach)arzt zu bestimmen und zu kontrollieren, wobei Anfallsfreiheit bei minimaler Dosierung, besonders auch in der Schwangerschaft, angestrebt werden sollte.

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

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

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

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

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

Entsprechend werden folgende orientierende Tagesdosen empfohlen:

Dosierungstabelle

Lebensalter	Körpergewicht (kg)	Durchschnittliche Dosis (mg/Tag)*	Durchschnittliche Anzahl Filmtabletten
Erwachsene	ab ca. 60	1200 - 2100	8-14 Tbl. zu 150 mg 4-7 Tbl. zu 300 mg 2-3 Tbl. zu 600 mg

Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40 - 60	600 - 1500	4-10 Tbl. zu 150 mg 2-5 Tbl. zu 300 mg 1-2 Tbl. zu 600 mg
<b>Kinder:**</b>			
6 - 12 Monate	ca. 7,5 - 10	150 - 300	1-2 Tbl. zu 150 mg
1 - 3 Jahre	ca. 10 - 15	300 - 450	2-3 Tbl. zu 150 mg
3 - 6 Jahre	ca. 15 - 25	300 - 600	2-4 Tbl. zu 150 mg 1-2 Tbl. zu 300 mg
7 - 14 Jahre	ca. 25 - 40	600 - 1200	4-8 Tbl. zu 150 mg 2-4 Tbl. zu 300 mg 1-2 Tbl. zu 600 mg

\* *Angaben bezogen auf mg Natriumvalproat*

**\*\*Hinweise:**

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

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

Für Kindern unter 6 Jahren liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit den retardierten Darreichungsformen vor. Deshalb sollten für diese die zur Verfügung stehenden konventionellen Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z.B. Lösung bzw. "Saft" oder Tabletten zu 150 mg) verwendet werden.

Wird Valproat Aristo® 150/300/600 mg in **Kombination** oder als **Substitutionstherapie** zu einer früheren Medikation gegeben, muß die Dosis der bis dahin eingenommenen Antiepileptika, besonders des Phenobarbitals, unverzüglich vermindert werden. Falls die vorausgegangene Medikation abgesetzt wird, hat dies ausschleichend zu erfolgen.

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

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

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

Die Tagesdosis kann auf 2 bis 4 Einzelgaben verteilt werden.

Folgende Tagesdosen werden empfohlen: siehe Dosierungstabelle

## Art und Dauer der Anwendung

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

Die magensaftresistente Filmtablette ist nicht zur Teilung vorgesehen, da bei Teilung die besonderen Eigenschaften einer verbesserten gastrointestinalen Verträglichkeit verlorengehen. Im Falle von Schwierigkeiten bei der Einnahme (eventuell Valproat Aristo® 600 mg) kann auf die kleineren magensaftresistenten Filmtabletten Valproat Aristo® 150/300 mg zurückgegriffen werden, mit entsprechender Anpassung der Zahl der Tabletten (siehe dazu auch Dosierungstabelle).

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

Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie.

Über die Einstellung, Behandlungsdauer und das Absetzen von Valproat Aristo® 150/300/600 mg sollte im Einzelfall ein Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) entscheiden. Im allgemeinen ist eine Dosisreduktion und ein Absetzen der Medikation frühestens nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwägen. Das Absetzen muss in schrittweiser Dosisreduktion über ein bis zwei Jahre erfolgen, Kinder können der Dosis pro kg Körpergewicht entwachsen, anstelle altersgemäßer Dosisanpassung, wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern sollte.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Valproat Aristo® 150/300/600 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen valproinsäurehaltige Arzneimittel oder andere Bestandteile des Arzneimittels (s. Zusammensetzung)
- Lebererkrankungen in der eigenen oder Familienanamnese sowie manifesten schwerwiegenden Leber- und Pankreasfunktionsstörungen
- Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Ausgang während einer Valproinsäure-Therapie bei Geschwistern
- Porphyrie
- Blutgerinnungsstörungen

### **4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Valproat Aristo® 150/300/600 mg darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden (relative Gegenanzeige) bei:

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

Besondere Vorsicht ist auch geboten bei Patienten mit:

- Knochenmarkschädigungen
- metabolischen Erkrankungen, insbesondere angeborenen Enzymopathien
- Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie

- systemischen Lupus erythematodes

### Risikogruppen:

Siehe Warnhinweise und Sonstige Hinweise

### Warnhinweise

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

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

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

### Sonstige Hinweise

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

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

### **Besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch und Kontrollmaßnahmen**

Schwere, lebensbedrohende Schädigungen von Leber oder Pankreas treten gelegentlich auf und kommen fast ausschließlich in den ersten 6 Behandlungsmonaten vor.

Betroffen sind vorwiegend Kinder unter 15 Jahren, besonders mehrfachbehinderte Kleinkinder und Kombinationstherapie.

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

### Maßnahmen zur Früherkennung einer Leberschädigung:

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

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

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

Eltern sind anzuweisen, bei klinischen Auffälligkeiten und unabhängig von diesem Zeitplan sofort den behandelnden Arzt zu informieren. Laborkontrollen bei den Arztbesuchen:

Bei unauffälligem Kind: Blutbild mit Thrombozyten, SGOT und SGPT, bei jeder zweiten ärztlichen Untersuchung, außerdem Gerinnungsparameter. Nach 12-monatiger Therapie ohne Auffälligkeiten sind nur noch 2 bis 3 ärztliche Kontrollen pro Jahr erforderlich.

**Ein sofortiger Therapieabbruch ist zu erwägen bei:**

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

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

**weitere Vorsichtshinweise:**

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

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

Es sollte darauf geachtet werden, dass die Patienten möglichst nicht gleichzeitig saure Getränke oder eiskühlte Speisen mit Valproat Aristo® 150/300/600 mg zu sich nehmen.

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

Vor einem operativen Eingriff ist der Gerinnungsstatus zu überprüfen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten wird eine engmaschige Kontrolle des Quick-Wertes empfohlen.

Patienten mit vorausgegangener Knochenmarkschädigung müssen streng überwacht werden.

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter 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 Natriumvalproat 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.“

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Bei der Kombination von Valproat Aristo® 150/300/600 mg mit anderen Antikonvulsiva ist zu beachten, dass wechselseitige Beeinflussungen der Wirkstoffkonzentrationen im Serum möglich sind.

*a) Valproinsäure wird beeinflusst von:*

Enzyminduzierende Antiepileptika wie Phenobarbital, Phenytoin, Primidon und Carbamazepin erhöhen die Valproinsäure-Ausscheidung und vermindern dadurch die Wirkung.

Mesuximid erniedrigte die Plasmaspiegel von Valproat um ca. 30%.

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

Mefloquin und Meropenem verstärken den Abbau von Valproinsäure und besitzen außerdem potentiell krampfauslösende Wirkungen. Eine gleichzeitige Anwendung kann daher zu epileptischen Anfällen führen.

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

Bei gleichzeitiger Einnahme von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und Antikoagulantien oder Acetylsalicylsäure kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen. Ebenso vermindert Acetylsalicylsäure die Bindung der Valproinsäure an Plasmaproteine.

Eine gleichzeitige Gabe von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und Acetylsalicylsäure sollte bei Fieber und Schmerzen, besonders bei Säuglingen und Kleinkindern, unterbleiben. Deshalb werden bei gleichzeitiger Anwendung regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnungswerte (siehe Sonstige Hinweise in 4.4) empfohlen.

*b) Valproinsäure beeinflusst:*

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

Bei bestehender Therapie mit Phenytoin kann durch die zusätzliche Gabe von Valproat Aristo® 150/300/600 mg oder einer Dosiserhöhung von Valproat Aristo® 150/300/600 mg die Menge des freien Phenytoin ansteigen (Konzentration des nicht eiweißgebundenen, wirksamen Anteils), ohne dass der Serumspiegel des Gesamtphenytoins erhöht ist. Dadurch kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere einer Hirnschädigung, erhöht werden (siehe auch "4.8 Nebenwirkungen").

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

Valproat verdrängte bei gesunden Probanden Diazepam aus der Plasmaalbuminbindung und hemmte seinen Metabolismus. In Kombinationsbehandlung kann die Konzentration von ungebundenem Diazepam erhöht sowie die Plasmaclearance und das Verteilungsvolumen der freien Diazepam-Fraktion (um 25% bzw. 20%) reduziert werden. Die Halbwertszeit bleibt jedoch unverändert.

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

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

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

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

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

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

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



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

*c) Sonstige:*

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

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

Bei gleichzeitiger Behandlung von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und Clonazepam trat bei Patienten mit Anfällen vom Absencetyp in der Vorgeschichte ein Absencestatus auf.

Bei einer Patientin mit schizoaffektiver Störung trat bei gleichzeitiger Behandlung von Valproinsäure, Sertralin (Antidepressivum) und Risperidon (Neuroleptikum) eine Katatonie auf.

Bei einem Patienten mit jahrelanger Lithiumtherapie trat nach Umstellen auf Valproat Hypernaträmie auf.

#### **4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

Valproinsäureexposition im ersten und frühen zweiten Trimenon der Schwangerschaft ist ursächlich assoziiert mit einem höheren Risiko für Neuralrohrdefekte (Spina bifida, Meningomyelozele u.a.), anderen "midline"-Defekten wie Hypospadie bei männlichen Kindern, skelettalen Missbildungen und Herzmissbildungen. Diese Missbildungen treten in ähnlicher Häufung auch bei anderen Antiepileptika auf. Bilaterale Aplasie des Radius scheint ein seltener aber spezifischer Effekt von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln zu sein. Gleichzeitig ist die Einnahme von Valproat Aristo® 150/300/600 mg in der Schwangerschaft mit einer Zunahme von Anomalien wie facialen Dismorphien, auch in Verbindung mit mentaler Retardierung, Finger-, Zehen- und Nagelanomalien assoziiert.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte vor Beginn einer Behandlung auf die Notwendigkeit von Planung und Überwachung einer Schwangerschaft hingewiesen werden. Valproat Aristo® 150/300/600 mg passiert die Plazenta und erreicht im fetalen Plasma höhere Konzentrationen als im maternalen. Falls Valproat Aristo® 150/300/600 mg unverzichtbar ist, sollte in der Schwangerschaft, besonders im ersten Trimenon, Valproat Aristo® 150/300/600 mg in der niedrigsten anfallskontrollierenden Dosis angewendet werden. Da Fehlbildungen mit großer Wahrscheinlichkeit durch Spitzenkonzentrationen im Plasma ausgelöst werden, sollte bei Kinderwunsch, auf jeden Fall jedoch zwischen dem 20. und 40. Schwangerschaftstag, die Tagesdosis in mehreren kleinen Dosen über den Tag verteilt eingenommen werden. Zusätzlich sollte eine regelmäßige Kontrolle der Plasmakonzentration vorgenommen werden, da offenbar bei gleichbleibender Dosierung die Plasmakonzentrationen im Verlauf der Schwangerschaft erheblichen Veränderungen unterliegen können.

Eine Kombination mit anderen Antiepileptika erhöht das Fehlbildungsrisiko. Deshalb sollte Valproinsäure, wenn möglich, als Monotherapie angewendet werden.

Eine frühzeitige Folsäuresubstitution sollte während der Schwangerschaft, möglichst jedoch bereits bei Planung einer Schwangerschaft, durchgeführt werden.

Pränataldiagnostische Maßnahmen zur Früherkennung von Schädigungen (Ultraschall und alpha-Fetoproteinbestimmung) werden empfohlen.

Es liegen Fallberichte über eine Störung der Blutgerinnung (hämorrhagisches Syndrom) bei Neugeborenen vor, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Valproat behandelt worden waren. Dieses Syndrom ist auf eine Hypofibrinogenämie zurückzuführen. Auch von Todesfällen durch völliges Fehlen von Fibrin ist berichtet worden. Die Hypofibrinogenämie tritt möglicherweise gemeinsam mit einem Abfall von Gerinnungsfaktoren auf. Dennoch muß dieses Syndrom von einem Abfall Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren, der durch Enzyminduktoren wie Phenobarbital verursacht wird, unterschieden werden. Daher sollten Blutplättchen, Fibrinogenspiegel und Gerinnungsfaktoren bei Neugeborenen untersucht und Gerinnungstests durchgeführt werden.

Entzugserscheinungen bei Neugeborenen valproinsäurebehandelter Mütter sind beschrieben worden.

Die Behandlung mit Valproat Aristo® 150/300/600 mg sollte während der Schwangerschaft nicht ohne ärztliche Zustimmung unterbrochen werden, da ein plötzlicher Therapieabbruch bzw. eine unkontrollierte Verminderung der Dosis zu epileptischen Anfällen der Schwangeren führen kann, die ihr und/oder dem Ungeborenen Schaden zufügen können.

### Stillzeit

Valproat Aristo® 150/300/600 mg tritt in die Muttermilch über. Die Mengen sind jedoch gering und bedeuten im allgemeinen kein Risiko für das Kind, so daß ein Abstillen in der Regel nicht nötig ist.

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Zu Beginn einer Therapie mit Valproat Aristo® 150/300/600 mg bei höherer Dosierung oder in Kombination mit am Zentralnervensystem wirkenden Arzneimitteln können zentralnervöse Wirkungen wie z.B. Schläfrigkeit und Verwirrtheit das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass, unabhängig von der Auswirkung des behandelten Grundleidens, die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen oder zur Durchführung von Tätigkeiten, die mit Absturz oder Unfallgefahr einhergehen, beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholenuss.

## **4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	( $\geq 1/10$ )
Häufig	( $\geq 1/100$ bis $< 1/10$ )
Gelegentlich	( $\geq 1/1000$ bis $< 1/100$ )
Selten	( $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1000$ )
Sehr selten	( $< 1/10.000$ )

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

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

Gelegentlich wurde kurz nach Anwendung von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln eine Enzephalopathie beobachtet, deren Pathogenese nicht geklärt ist, und die nach Absetzen des Arzneimittels reversibel ist. Dabei wurden in einigen Fällen erhöhte Ammoniakspiegel sowie bei Kombinationstherapie mit Phenobarbital ein Anstieg des Phenobarbitalspiegels beschrieben. Selten wurden, vor allem bei höherer Dosierung oder in Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, auch über chronische Enzephalopathien mit neurologischer Symptomatik sowie Störungen höherer

kortikaler Funktionen berichtet, deren Pathogenese ebenfalls nicht ausreichend geklärt wurde. Einzelfälle von Demenz, vergesellschaftet mit zerebraler Atrophie, die nach Absetzen der Medikation reversibel waren, wurden ebenfalls berichtet.

Dosisabhängig werden häufig Gewichtszunahme oder -abnahme, erhöhter Appetit oder auch Appetitlosigkeit, Schläfrigkeit, vorübergehender Haarausfall, Tremor oder Parästhesien beobachtet.

Gelegentlich wurden Hypersalivationen, Diarrhöe, periphere Ödeme, Blutungen, Kopfschmerzen, Spastizität, Ataxie, Reizbarkeit, Hyperaktivität, Verwirrtheit, besonders zu Beginn der Behandlung, berichtet.

Ebenfalls gelegentlich wurden Fälle von Stupor beobachtet, die zum Teil mit einer erhöhten Anfallsfrequenz verbunden waren und deren Symptomatik sich bei Reduktion der Dosis oder Absetzen des Arzneimittels zurückbildete. Die Mehrzahl dieser Fälle trat bei einer Kombinationstherapie (insbesondere mit Phenobarbital) oder nach einer raschen Dosiserhöhung auf.

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

Weiterhin wurden Tinnitus, Halluzinationen sowie bei Kindern Enuresis beobachtet.

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

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

Die Einnahme von Valproat Aristo® 150/300/600 mg führte selten zu Reaktionen der Haut (Erythema multiforme) und Veränderungen in den immunologischen Abwehrmechanismen (Blutgefäßentzündung, Lupus erythematodes). Daneben wurden einzelne Ausnahmefälle von schweren Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom) sowie sehr selten über ein kutanes Pseudolymphom berichtet.

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

Selten wurde nach Absetzen von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln reversible Fanconi-Syndrome (metabolische Azidose, Phosphaturie, Aminoazidurie, Glucosurie) in der Literatur berichtet.

Sehr selten wurde über Stomatitis berichtet.

Bei einer **Langzeittherapie** mit Valproat Aristo® 150/300/600 mg zusammen mit anderen Antiepileptika, insbesondere Phenytoin, kann es zu Zeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) kommen: vermehrte Krampfanfälle, Antriebslosigkeit, Stupor, Muskelschwäche (muskuläre

Hypotonie), Bewegungsstörungen (choreatiforme Dyskinesien) und schwere Allgemeinveränderungen im EEG.

Gelegentlich kommen dosisunabhängig auftretende schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberfunktionsstörungen vor. Bei Kindern, besonders in der Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, ist das Risiko der Leberschädigung deutlich erhöht (siehe Warnhinweise Pkt. 4.4, weitere Angaben unter Sonstige Hinweise bei Pkt. 4.4 beachten).

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

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

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

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

Selten wurden auch Schädigungen der Bauchspeicheldrüse mit ähnlichen Beschwerden beobachtet.

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

Sind die oben erwähnten Beschwerden anhaltend oder schwerwiegend, so sind neben einer gründlichen Untersuchung auch entsprechende Laboruntersuchungen vorzunehmen (s. Sonstige Hinweise in 4.4).

#### **4.9 Überdosierung**

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

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

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

Symptome einer Überdosierung:

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

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

Hohe Serumspiegel riefen bei Erwachsenen wie bei Kindern abnorme neurologische Störungen wie z.B. erhöhte Anfallsneigung und Verhaltensänderungen hervor.

#### Maßnahmen bei Überdosierung:

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Die Therapie muß sich deshalb auf allgemeine Maßnahmen zur Entfernung des Wirkstoffes aus dem Organismus und Stützung der Vitalfunktionen beschränken.

Wenn möglich ist initial, innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme, Erbrechen auszulösen bzw. Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle vorzunehmen. Hierbei ist intensivmedizinische Überwachung erforderlich.

Hämodialyse und forcierte Diurese können wirksam sein. Die Peritonealdialyse ist wenig wirksam.

Über die Wirksamkeit der hämatogenen Kohleperfusion sowie der kompletten Plasmasubstitution und -transfusion liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Aus diesem Grund wird eine intensive internistische Therapie ohne spezielle Detoxikationsverfahren, besonders bei Kindern, aber mit Kontrolle der Serumkonzentration empfohlen. Die Serumspiegel sind mehrfach zu bestimmen, zumindest bis eine Abnahme zu erkennen ist.

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

## **5. Pharmakologische Eigenschaften**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Fettsäurederivate

ATC-Code: N03AG01

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

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

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### **- Resorption**

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

#### **- Serumspiegel, Plasmaproteinbindung, Verteilung**

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

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

Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Serumkonzentration.

Der mittlere therapeutische Bereich der Serumkonzentration wird mit 50 bis 100 µg/ml angegeben. Oberhalb von 100 µg/ml ist vermehrt mit Nebenwirkungen bis hin zur Intoxikation zu rechnen. Steady-state-Serumspiegel werden in der Regel innerhalb von 2 Wochen erreicht.

In der Zerebrospinalflüssigkeit liegen die Valproinsäurekonzentrationen bei 10% der jeweiligen Serumkonzentration.

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

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

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

#### **- Metabolismus, Ausscheidung**

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

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

#### **- Plasmaclearance, Plasmahalbwertszeit**

Die Plasmaclearance betrug in einer Studie 12,7 ml/min bei Patienten mit Epilepsie, bei Gesunden liegt sie bei 5 bis 10 ml/min, bei Einnahme enzyminduzierender Antiepileptika erhöht sie sich.

Die Plasmahalbwertszeit liegt bei Monotherapie durchschnittlich bei 12 bis 16 Stunden und bleibt auch bei Langzeittherapie konstant.

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

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

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

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

#### - Übergang in die Muttermilch

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

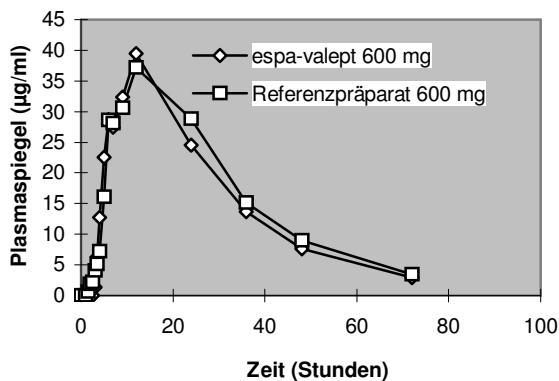
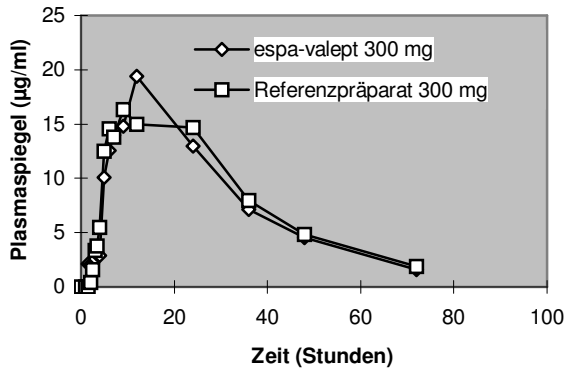
#### - Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz

Eine im Jahr 1999 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 24 Probanden (Altersdurchschnitt 24,5 Jahre) ergab im Vergleich zum Referenzpräparat nach Einmalgabe folgende Werte:

	<u>Testpräparat</u>	<u>Referenzpräparat</u>
maximale Plasmakonzentration, $C_{max}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )		
300 mg	$27,2 \pm 4,0$	$27,5 \pm 8,1$
600 mg	$55,6 \pm 11,6$	$58,5 \pm 10,9$
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration, $t_{max}$ (Stunden)		
300 mg	$9,4 \pm 6,4$	$11,4 \pm 8,5$
600 mg	$9,3 \pm 6,4$	$10,0 \pm 6,9$
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve, AUC ( $\mu\text{g/ml}\cdot\text{h}$ )		
300 mg	$616,8 \pm 181,5$	$638,8 \pm 227,2$
600 mg	$1180,7 \pm 325,3$	$1266,1 \pm 436,6$

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Mittlere Plasmaspiegelverläufe im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Aufgrund der Dosislinearität der Ergebnisse kann ebenfalls Bioäquivalenz für Valproat Aristo® 150 mg zum dosisgleichen Referenzpräparat angenommen werden.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Mutagenitätstest an Bakterien sowie an Ratten und Mäusen verliefen negativ.

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

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Sonstige Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Calciumtrimetasilikat 5H<sub>2</sub>O, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Triethylcitrat, Titandioxid (E171), Glycerolmonostearat



## **6.2 Inkompatibilitäten**

Bisher nicht bekannt.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Die Dauer der Haltbarkeit von Valproat Aristo® 150 mg beträgt 5 Jahre.

Die Dauer der Haltbarkeit von Valproat Aristo® 300/600 mg beträgt 3 Jahre.

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

## **6.4 Besondere Lagerungshinweise**

Im Originalbehältnis lagern. Glasflaschen fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 25°C lagern!

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braune Glasflaschen mit 50 (N1), 100 (N2), 200 (N3) magensaftresistenten Filmtabletten, Klinikpackung mit 1000 (20x50) magensaftresistenten Filmtabletten

## **6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung**

Keine

## **7. Pharmazeutischer Unternehmer**

esparma GmbH  
Seepark 7  
39116 Magdeburg  
Tel: 0391-636098-70  
Fax: 0391-636098-78

## **8. Zulassungsnummer**

Valproat Aristo® 150 mg: 48771.00.00

Valproat Aristo® 300 mg: 48771.01.00

Valproat Aristo® 600 mg: 48771.02.00

**9. Datum der Zulassung / Verlängerung der Zulassung**

16.11.2000 / 3.11.2008

**10. Stand der Information**

Juli 2010

**11. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht**

Verschreibungspflichtig