

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leptilan 150 mg, magensaftresistente Tablette
 Leptilan 300 mg, magensaftresistente Tablette
 Leptilan 600 mg, magensaftresistente Tablette

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Natriumvalproat

1 magensaftresistente Tablette Leptilan 150 mg enthält 150 mg Natriumvalproat (entsprechend 130,15 mg Valproinsäure).

1 magensaftresistente Tablette Leptilan 300 mg enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend 260,30 mg Valproinsäure).

1 magensaftresistente Tablette Leptilan 600 mg enthält 600 mg Natriumvalproat (entsprechend 520,60 mg Valproinsäure).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

magensaftresistente Tabletten

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 fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.
- Behandlung von manischen Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Die weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die auf Valproat bei der Behandlung der akuten Manie angesprochen haben.

Leptilan wird angewendet bei Erwachsenen und Kindern ab 3 Jahren.

Bei Kleinkindern sind valproinsäurehaltige Arzneimittel nur in Ausnahmefällen Mittel erster Wahl zur Behandlung der Epilepsie; Leptilan sollte nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst als Monotherapie angewendet werden.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Epilepsie

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.

Dosierungstabelle

Lebensalter	Körpergewicht (in kg)	Durchschnittliche Dosis (in mg/Tag)	Anzahl Tabletten z. B.
Erwachsene	ab ca. 60	1200–2100	2 Tbl. Leptilan 600 mg – 7 Tbl. Leptilan 300 mg
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40–60	600–1500	2–5 Tbl. Leptilan 300 mg
Kinder: ¹⁾			
3–6 Monate	ca. 5,5–7,5	150	als valproinhaltige Lösung bzw. Saft
6–12 Monate	ca. 7,5–10	150–300	1–2 Tbl. Leptilan 150 mg oder als valproinhaltige Lösung bzw. Saft
1–3 Jahre	ca. 10–15	300–450	2–3 Tbl. Leptilan 150 mg
3–6 Jahre	ca. 15–25	450–600	3 Tbl. Leptilan 150 mg – 2 Tbl. Leptilan 300 mg
7–14 Jahre	ca. 25–40	600–1200	2 Tbl. Leptilan 300 mg – 2 Tbl. Leptilan 600 mg

¹⁾ 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. Tabletten zu 150 mg).

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

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

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

Die **mittlere Tagesdosis** beträgt während der Langzeitbehandlung 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:

Siehe Dosierungstabelle

Wird Leptilan 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 ausbleichend zu erfolgen.

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

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

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

Entscheidend für eine Dosisanpassung sollte jedoch das klinische Bild sein, da eine Bestimmung der Valproinsäuregesamtkonzentration im Serum zu falschen Schlussfolgerungen führen kann (s. auch Pkt. 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Die Tagesdosis kann auf 2–4 Einzelgaben verteilt werden.

Folgende Tagesdosen werden empfohlen: siehe Dosierungstabelle

Kinder und Jugendliche:

Bei Kleinkindern sind valproinsäurehaltige Arzneimittel nur in Ausnahmefällen Mittel erster Wahl zur Behandlung der Epilepsie; Leptilan sollte nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst als Monotherapie angewendet werden.

Manische Episoden bei bipolaren Störungen:

Erwachsene:

Die tägliche Dosis sollte individuell vom behandelnden Arzt festgelegt und kontrolliert werden. Die initial empfohlene tägliche Dosis beträgt 750 mg. Zudem zeigte in klinischen Studien eine Anfangsdosis von 20 mg Valproat/kg Körpergewicht ebenfalls ein akzeptables Sicherheitsprofil. Die Retardzubereitungen können ein- oder zweimal täglich gegeben werden. Die Dosis sollte so schnell wie möglich gesteigert werden, um die niedrigste therapeutische Dosis zu erreichen, die den gewünschten klinischen Effekt erzielt. Die tägliche Dosis sollte an das klinische Ansprechen angepasst werden, um die niedrigste wirksame Dosis für den Patienten individuell zu ermitteln.

Die durchschnittliche tägliche Dosis beträgt üblicherweise zwischen 1.000 und 2.000 mg Valproat. Patienten, die tägliche Dosierungen über 45 mg/kg/Tag Körpergewicht erhalten, sollten sorgfältig überwacht werden. Die weiterführende Behandlung einer manischen Episode bei einer bipolaren Störung sollte unter Verwendung der niedrigsten effektiven Dosis individuell angepasst werden.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Leptilan bei der Behandlung einer manischen Episode bei einer bipolaren Störung wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.

Art der Anwendung

Epilepsie

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 Leptilan 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.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Leptilan darf nicht angewendet werden bei:
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
 - Lebererkrankungen in der eigenen oder Familienanamnese sowie manifesten schwerwiegenden Leber- und Pankreasfunktionsstörungen
 - Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Ausgang während einer Valproinsäure-Therapie bei Geschwistern
 - Porphyrrie
 - Patienten mit bekannten Störungen des Harnstoffzyklus (s. Abschnitte 4.4 und 4.8).
 - Blutgerinnungsstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktionsstörungen

Gelegentlich sind schwere Schädigungen der Leber mit tödlichem Ausgang aufgetreten.

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, da das Risiko einer Hepatotoxizität bei Kombination mit anderen Antikonvulsiva erhöht ist. Die Erfahrung hat gezeigt, dass oberhalb dieser Altersgruppe (vor allem jenseits des 15. Lebensjahres) die Häufigkeit der Lebererkrankungen beträchtlich abnimmt. In der Mehrzahl der Fälle wurden Leberschäden innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate beobachtet, insbesondere zwischen der 2. und 12. Woche.

Klinische Symptome der Hepatotoxizität

Bei Leberschädigung zeigen sich klinische Auffälligkeiten zumeist schon vor der Veränderung von Laborwerten. Der engmaschigen klinischen Überwachung der Patienten kommt deshalb größere Bedeutung zu, als den Laborbefunden.

Patienten bzw. Bezugspersonen sind auf mögliche Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung hinzuweisen und anzuweisen, bei klinischen Auffälligkeiten **sofort** den behandelnden Arzt zu informieren.

Auf folgende Symptome muss besonders geachtet werden:

- Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fieber, Abneigung gegen gewohnte Speisen, Abneigung gegen Valproinsäure,
- Müdigkeit, Schläppigkeit, Teilnahmslosigkeit, Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Unruhe
- Zunahme von Frequenz/Schwere der Anfälle,
- Hämatome/Epistaxis,
- Ödeme der Augenlider/unteren Extremitäten,
- Ikterus

Überwachung der Leberfunktion auf eine Hepatotoxizität

Vor Behandlungsbeginn sind grundsätzlich eine ausführliche klinische Untersuchung (insbesondere hinsichtlich Stoffwechsellstörungen, Hepatopathie, Pankreasaffektionen und Gerinnungsstörungen) sowie laborchemische Bestimmungen von Blutbild mit Thrombozyten, Bilirubin, SGOT, SGPT, gamma-GT, Lipase, alpha-Amylase im Blut, Blutzucker, Gesamteiweiß, INR, PTT, Fibrinogen, Faktor VIII und -assozierten Faktoren indiziert.

Patienten bzw. deren Eltern und behandelnder Arzt sollten in den ersten 6 Behandlungsmonaten engen direkten und 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.

Weitere Laborkontrollen bei den Arztbesuchen:

Bei unauffälligem Kind:

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

Bei Jugendlichen (etwa ab dem 15. Lebensjahr) und Erwachsenen:

Im ersten Halbjahr monatliche Kontrollen des klinischen Befundes und der Laborparameter.

Wie bei den meisten Antiepileptika kann zu Behandlungsbeginn vereinzelt ein vorübergehender Transaminasenanstieg ohne klinische Symptome auftreten.

In diesem Fall werden weitergehende Untersuchungen (einschließlich Bestimmung der PTT) empfohlen; eine Dosisanpassung

kann erwogen und, falls erforderlich, sollten die Untersuchungen wiederholt werden.

Pankreatitis

Über schwere Pankreatitis, die tödlich verlaufen kann, wurde in seltenen Fällen berichtet. Gefährdet sind insbesondere Kleinkinder, wobei sich das Risiko mit zunehmendem Alter verringert. Schwere Krampfanfälle und neurologische Störungen in Kombination mit anderen Antiepileptika können Risikofaktoren sein. Leberversagen zusammen mit Pankreatitis erhöht das Risiko eines tödlichen Ausgangs.

Patienten mit akuten Bauchschmerzen während der Behandlung mit Valproinsäure sollten daher unverzüglich untersucht werden und, falls eine Pankreatitis vorliegt, sollte die Behandlung mit Natriumvalproat gestoppt werden.

Ein sofortiger Therapieabbruch sollte auch erwogen werden, wenn eines der folgenden Symptome auftritt:

nicht erklärbare Störung des Allgemeinbefindens, klinische Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung, Gerinnungsstörung, mehr als 2–3fache Erhöhung von SGPT oder SGOT auch ohne klinische Zeichen (Enzyminduktion in der Leber durch Begleitmedikation ist zu bedenken), mäßige (1–1,5fache) Erhöhung von SGPT oder SGOT bei gleichzeitig akut fieberhafter Infektion, ausgeprägter Störung des Gerinnungsstatus, Auftreten dosisunabhängiger Nebenwirkungen.

Bei Anhalt für Hepatotoxizität sollte, sofern angewendet, eine gleichzeitige Anwendung von Salicylaten gestoppt werden, da eine durch Valproinsäure verursachte Hepatotoxizität sehr stark dem Reye-Syndrom ähneln kann.

Blutgerinnung

Neben der routinemäßigen Überwachung des Gerinnungsstatus (s. Überwachung der Leberfunktion auf eine Hepatotoxizität) ist vor chirurgischen Eingriffen und Zahnextraktionen sowie bei spontanen Hämatomen und Blutungen der Gerinnungsstatus zu überprüfen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten wird eine engmaschige Kontrolle der INR empfohlen. Ebenso kann bei gleichzeitiger Einnahme von Acetylsalicylsäure die Blutungsneigung verstärkt sein, so dass regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnung erforderlich sind (Bestimmung der Blutungszeit und/oder der Blutplättchenzahl).

Die gleichzeitige Einnahme von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und Acetylsalicylsäure sollte bei Kindern unterbleiben und bei Jugendlichen nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Knochenmarkschädigung

Patienten mit einer vorausgegangenen Knochenmarkschädigung müssen streng überwacht werden.

Hyperammonämie mit neurologischen Symptomen

Bei Verdacht auf eine enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte vor Behandlungsbeginn aufgrund des Risikos einer Hyperammonämie unter Valproat eine

Untersuchung des Stoffwechsels durchgeführt werden (s. Kapitel 4.3).

Bei Auftreten von Symptomen wie Apathie, Somnolenz, Erbrechen, Hypotonie sowie Zunahme der Anfallsfrequenz unter Therapie mit Valproinsäure sind die Serumspiegel von Ammoniak und Valproinsäure zu bestimmen. Bei bestehender symptomatischer Hyperammonämie ist Valproinsäure abzusetzen. Dies sollte unter Verabreichung einer entsprechenden Dosis eines anderen Antikonvulsivums erfolgen.

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

Frauen im gebärfähigen Alter

Dieses Arzneimittel sollte nicht von Frauen im gebärfähigen Alter verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (z. B. in Situationen, in denen andere Behandlungen unwirksam sind oder nicht getragen werden). Diese Abwägung soll vor der ersten Verschreibung von Leptilan vorgenommen werden oder wenn Frauen im gebärfähigen Alter eine Schwangerschaft planen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden (siehe auch Abschnitt 4.6).

Suizidrisiko

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

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

Schilddrüsenhormone

In Abhängigkeit von der Plasmakonzentration führt Valproat zur Verdrängung von Schilddrüsenhormonen aus der Proteinbindung und zu rascherer Metabolisierung, sodass fälschlicherweise ein Verdacht auf Hypothyreose entstehen kann.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und Hypoproteinämie kann eine Dosisreduktion erforderlich sein, da die Konzentration an freier Valproinsäure im Serum erhöht ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Da die Überwachung der Plasmakonzentration allein irreführend sein kann, sollte

die Dosisanpassung entsprechend dem klinischen Bild erfolgen.

Gewichtszunahme

Patienten sollten auf eine mögliche Gewichtszunahme zu Beginn der Behandlung hingewiesen werden und die erforderlichen Maßnahmen müssen ergriffen werden, um diese möglichst gering zu halten. Dies ist auch wichtig vor dem Hintergrund, dass Gewichtszunahme ein Risikofaktor für ein polyzystisches Ovarialsyndrom sein kann (s. Abschnitt 4.8).

HIV-Replikation

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

Reaktionen des Immunsystems

Valproinsäure kann, wenn auch selten, einen systemischen Lupus erythematoses auslösen und einen bestehenden Lupus erythematoses verschlimmern. Daher muss bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses der Nutzen von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln gegen mögliche Risiken abgewogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der Kombination von Leptilan 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.

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

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

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

Die 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 Antiaggregantien kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen. Deshalb werden bei gleichzeitiger Anwendung regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnungswerte empfohlen (siehe auch Kapitel 4.4). Darüber hinaus können Arzneimittel mit einer hohen Plasmaproteinbindung, wie z. B. Acetylsalicylsäure Valproinsäure kompetitiv aus ihrer Plasmaproteinbindung verdrängen und die Konzentration an freier Valproinsäure im Serum erhöhen.

Rifampicin kann den Valproinsäureserumspiegel erniedrigen, was zu einem fehlenden therapeutischen Effekt führt. Daher kann bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin eine Dosisanpassung von Valproinsäure notwendig sein.

b) Valproinsäure beeinflusst:

Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Erhöhung der Phenobarbital-Konzentration durch Valproinsäure, was zu einem 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 Leptilan oder einer Dosiserhöhung von Leptilan 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.).

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 %; 20 %) reduziert werden. Die Halbwertszeit bleibt jedoch unverändert.

Die gleichzeitige Behandlung mit 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 anzupassen ist. Bei einer Kombination von Lamotrigin und valproinsäurehaltigen Arzneimitteln kann das Risiko von Hautreaktionen erhöht sein, einzelne Fälle schwerer Hautreaktionen wurden berichtet, die innerhalb von 6 Wochen nach Beginn einer Kombinationstherapie auftraten und sich teilweise nach Absetzen der Medikation oder erst nach entsprechender Behandlung zurückbildeten.

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

Auch der Metabolismus und die Proteinbindung von anderen Wirkstoffen wie Coeain 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.

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

c) Sonstige:

In der Literatur finden sich Hinweise dafür, dass bei gleichzeitiger Einnahme von Valproat und Topiramat das Risiko valproat-assoziiierter Nebenwirkungen, insbesondere einer Enzephalopathie mit oder ohne erhöhte Ammoniakspiegel, ansteigt.

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

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

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

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

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.

Werden Medikamente abgesetzt, die den Abbau von Valproinsäure beschleunigen, steigt die Valproinsäure-Konzentration im Blut langsam an, so dass die Valproinsäure-Konzentration über einen Zeitraum von 4–6 Wochen kontrolliert werden muss. Die

Valproinsäure-Tagesdosis ist gegebenenfalls zu vermindern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Epilepsie

Risiken, die allgemein mit Antiepileptika in Verbindung gebracht werden:

Frauen im gebärfähigen Alter sollten unbedingt auf die Notwendigkeit der Planung und Überwachung einer Schwangerschaft hingewiesen werden. Wenn unter einer Behandlung mit Antiepileptika eine Schwangerschaft eintritt oder wenn die Behandlung mit Antiepileptika in der Schwangerschaft erforderlich ist, muss die Notwendigkeit einer Anfallskontrolle sorgfältig gegen das mögliche Risiko dieser Therapie für das ungeborene Kind abgewogen werden.

Das Risiko für angeborene Fehlbildungen war bei Kindern um den Faktor 2–3 erhöht, deren Mütter während der Schwangerschaft ein Antiepileptikum eingenommen hatten. Am häufigsten wurden Lippenpalten, kardiovaskuläre Missbildungen und Neuralrohrdefekte beobachtet.

Da die gleichzeitige Anwendung mehrerer Antiepileptika das Risiko für angeborene Fehlbildungen weiter erhöhen kann, sollte bei Frauen im gebärfähigen Alter und besonders während der Schwangerschaft möglichst eine Monotherapie durchgeführt werden. In keinem Fall sollte eine Behandlung mit Antiepileptika ohne ärztlichen Rat abgebrochen werden, da unkontrollierte Anfälle sowohl für die Mutter als auch für das ungeborene Kind schwerwiegende Konsequenzen haben können.

Risiken, die mit Valproinsäure/Valproat in Verbindung gebracht werden:

Die Valproinsäure/Valproat-Exposition ist in der Schwangerschaft mit einem erhöhten Risiko für angeborene Fehlbildungen der Kinder verbunden, darunter Neuralrohrdefekte (Inzidenz 1 bis 2%), Hypospadien, kardiale Anomalien, Missbildungen des Skeletts und der Extremitäten sowie faciale Dysmorphien. Außerdem wurde über eine mentale Retardierung, einen verminderten verbalen IQ sowie über Störungen des autistischen Formenkreises berichtet. Bilaterale Aplasie des Radius scheint ein seltener aber spezifischer Effekt von Valproinsäure/Valproat-haltigen Arzneimitteln zu sein. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter während der antiepileptischen Behandlung mit Valproinsäure/Valproat eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Abnorme Schwangerschaftsverläufe treten tendenziell bei höheren Tagesdosen auf. Da Fehlbildungen mit großer Wahrscheinlichkeit durch Spitzenkonzentrationen im Plasma ausgelöst werden und ihre Häufigkeit bei höheren Dosierungen (insbesondere oberhalb 1000 mg/Tag) steigt, sollte die Tagesdosis in drei bis vier Einzeldosen über den Tag verteilt eingenommen werden. Zusätzlich sollte die Plasmakonzentration regelmäßig kontrolliert und nach Möglichkeit unterhalb 70 µg/ml eingestellt werden.

Eine frühzeitige Folsäuresubstitution (5 mg/Tag) sollte während der Schwangerschaft, möglichst jedoch bereits bei Planung einer Schwangerschaft durchgeführt werden.

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

Sehr selten wurde über eine Störung der Blutgerinnung (hämorrhagisches Syndrom) infolge einer Hypofibrinogenämie oder sogar einer tödlichen Afibrinogenämie bei Neugeborenen berichtet, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Valproinsäure/Valproat behandelt worden waren. Daher sollten Blutplättchen, Fibrinogenplasmaspiegel und Gerinnungsfaktoren bei Neugeborenen untersucht und Gerinnungstests durchgeführt werden.

Entzugerscheinungen wurden bei Neugeborenen beobachtet, deren Mütter mit Valproinsäure/Valproat behandelt wurden.

Manische Episoden bei bipolaren Störungen:

Dieses Arzneimittel sollte nicht während der Schwangerschaft und von Frauen im gebärfähigen Alter verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (z. B. in Situationen, in denen andere Behandlungen unwirksam sind oder nicht vertragen werden). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Wenn der Einsatz dieses Arzneimittels in der Schwangerschaft unverzichtbar ist, sind die oben für die Indikation Epilepsie genannten Risiken zu beachten.

Zusätzlicher Hinweis

In der Schwangerschaft darf Valproinsäure/Valproat in anderen Indikationen, als den zugelassenen Indikationen nicht angewendet werden (wie z. B. zur Migräneprophylaxe).

Stillzeit

Valproinsäure/Valproat 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.

Fertilität

Bei Frauen, die Valproinsäure/Valproat einnehmen, wurde über Menstruationsstörungen, polyzystische Ovarien sowie erhöhte Testosteronspiegel berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei Männern kann die Einnahme von Valproinsäure/Valproat zu Fruchtbarkeitsstörungen führen (siehe Abschnitt 4.8). Einige Fallberichte zeigten, dass die o.g. Fertilitätsstörungen nach Absetzen des Wirkstoffes reversibel sind.

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

Insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Leptilan, bei höherer Dosierung und/oder in Kombination mit am Zentralnervensystem wirkenden Arzneimitteln können zentralnervöse Wirkungen wie z. B. Schläfrigkeit, 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 $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$

Selten $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$

Sehr selten ($< 1/10.000$)

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

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig

Leichte, vollständig reversible Knochenmarkdepression, Thrombozytopenie

Gelegentlich

Hämorrhagie

Selten

Abnahme des Fibrinogens; meist ohne klinische Symptome und insbesondere bei hohen Dosen

Sehr selten

Lymphopenie, Neutropenie bis hin zu Agranulozytose, Anämie, Panzytopenie, Lymphozytose.

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 (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems

Selten

Systemischer Lupus erythematodes, Vasculitis

Häufigkeit nicht bekannt:

Syndrom der Medikamentenreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), allergische Reaktionen (s. a. „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“).

Endokrine Erkrankungen

Häufig

Unregelmäßige Menstruation

Selten

Amenorrhoe, polyzystische Ovarien, erhöhte Testosteronspiegel

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig

Hyperammonämie; mäßig ausgeprägte, isoliert auftretende Hyperammonämien (d.h. ohne Symptome einer Leberfunktionsstörung) sind üblicherweise vorübergehend und erfordern keinen Therapieabbruch. Eine Hyperammonämie kann jedoch von klinischen Symptomen wie Erbrechen, Ataxie, Apathie, zunehmender Bewusstseinsstrübung, Hypotonie oder Zunahme der Anfallsfrequenz begleitet sein. Bei Auftreten einer symptomatischen Hyperammonämie ist Valproinsäure abzusetzen (s. Abschnitt 4.4).

Selten

Reversibles Fanconi-Syndrom (metabolische Azidose, Phosphaturie, Aminoazidurie, Glucosurie), Porphyrie

Sehr selten

Hyponatriämie,

Fälle von Hypothermie wurden berichtet
Bei Kindern wurde über verminderte Biotidase-Aktivität und Biotin-Mangel berichtet.

Häufigkeit nicht bekannt:

Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich:

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

Sehr selten:

Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig

Tremor der Hände, Parästhesien, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Somnolenz, Apathie und Ataxie

Gelegentlich

Stupor oder Lethargie bis hin zum transienten Koma (Enzephalopathie) wurden während der Behandlung mit Valproinsäure beschrieben, zum Teil verbunden mit einer erhöhten Anfallsfrequenz. Die Symptome bildeten sich bei Behandlungsende oder Dosisreduktion zurück, selten treten jedoch chronische Enzephalopathien mit neurologischer Symptomatik und Störungen höherer kortikaler Funktionen auf. Die Mehrzahl dieser Fälle wurde bei einer Kombinationstherapie (insbesondere mit Phenobarbital) oder nach einer raschen Dosiserhöhung berichtet.

Bei einer **Langzeittherapie** mit Leptilan zusammen mit anderen Antiepileptika, insbesondere Phenytoin, kann es zu Zeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) kommen: vermehrte Krampfanfälle, Antriebslosigkeit, Stupor, Muskelschwäche (muskuläre Hypotonie), Bewegungsstörungen (Choreiforme Dyskinesien) und schwere Allgemeinveränderungen im EEG. Spastizität.

Selten

Hyperammonämie in Assoziation mit neurologischen Symptomen (s. Abschnitt „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen“).

Sehr selten

Reversible Demenz in Assoziation mit reversibler zerebraler Atrophie wurde berichtet. Reversibler Parkinsonismus wurde einzeln berichtet.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten

Hörverlust (reversibel oder irreversibel, ein kausaler Zusammenhang wurde bisher nicht gesichert)

Sehr selten

Tinnitus

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich

Übelkeit, Erbrechen, Hypersalivation, Diarrhoe, Magenschmerzen; diese sind gewöhnlich von vorübergehender Art und treten zu Beginn der Behandlung auf.

Selten

Pankreatitis (manchmal mit tödlichem Ausgang, siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung), Stomatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich

dosunabhängig auftretende schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberfunktionsstörungen. Während der ersten 6 Behandlungsmonate und bei Kindern, besonders in der Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, ist das Risiko der Leberschädigung deutlich erhöht (siehe 4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig

Vorübergehender Haarausfall, Dünnerwerden des Haars.

Gelegentlich

periphere Ödeme

Selten

kutane Reaktionen wie z. B. exanthemätöser Ausschlag,

Erythema multiforme

Sehr selten

Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Sehr selten

Enuresis nocturna bei Kindern

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig

Gewichtszunahme (siehe Abschnitt 4.4), gesteigerter Appetit oder Gewichtsabnahme, Appetitverlust

Bei der Behandlung manischer Episoden bei bipolaren Störungen wurden zusätzlich Sedierung und extrapyramidale Störungen beschrieben.

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

Meldung des Verdachts von Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

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

Valproinsäure besitzt bei therapeutischen Serumspiegeln (Bereich 50–100 µg/ml) eine relativ geringe Toxizität. Sehr selten sind akute Intoxikationen mit Valproinsäure bei Serumspiegeln über 100 µg/ml sowohl 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. Es muss darauf geachtet werden, eine Aspiration zu verhindern; in einigen Fällen können Intubation und Bronchial toilette erforderlich sein.

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

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika/Fettsäure-Derivate

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-mediierten Inhibition durch einen präsynaptischen Effekt auf den GABA-Metabolismus und/oder eine direkte postsynaptische Wirkung auf die Ionenkanäle der 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 die Valproinsäure und ihr Natriumsalz im Gastrointestinaltrakt schnell und nahezu vollständig resorbiert.

Serumspiegel, Plasmaproteinbindung

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

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

Verteilung

Der mittlere therapeutische Bereich der Serumkonzentration wird mit 50–100 µg/ml angegeben, eine enge Korrelation zwischen der täglichen Dosis, der Serumkonzentration und der therapeutischen Wirkung wurde jedoch nicht nachgewiesen. 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 Valproinsäure-Konzentrationen bei 10 % der jeweiligen Serumkonzentration.

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

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

Die 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.

Biotransformation

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

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

Elimination

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

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

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

Linearität/Nicht-Linearität

Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Serumkonzentration.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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

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

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

Übergang in die Muttermilch

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Mutagenitätstests 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 Liste der sonstigen Bestandteile

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Copovidon, hochdisperses Siliciumdioxid, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.),

Macrogol, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Co-polymer (1:1), mikrokristalline Cellulose, Polysorbat 80, Povidon, Schellack, Talkum, Titandioxid (E171),
 Leptilan 150 mg zusätzlich: Eisen (III)-oxid, gelb (E172), Eisen (III)-oxid, rot (E172)
 Leptilan 300 mg zusätzlich: Eisen (III)-oxid, rot (E172)
 Leptilan 600 mg zusätzlich: Eisen (III)-oxid, gelb (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Leptilan 150 mg, 300 mg, 600 mg Tabletten beträgt 3 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Nicht über 25° C aufbewahren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister aus Polyvinylchlorid/Polyethylen/Polyvinyliden-Verbundfolie und Aluminiumfolie

Leptilan 150 mg
 hellbraune, runde Filmtabletten
 Packungen zu 50, 100 und 200 magensaftresistenten Tabletten
 Klinikpackung mit 250 und 1000 magensaftresistenten Tabletten

Leptilan 300 mg
 rote, runde Filmtabletten
 Packungen zu 50, 100 und 200 magensaftresistenten Tabletten
 Klinikpackung mit 250 und 1000 magensaftresistenten Tabletten

Leptilan 600 mg
 gelbe, gewölbte Oblongtabletten
 Packungen zu 50, 100 und 200 magensaftresistenten Tabletten
 Klinikpackung mit 500 magensaftresistenten Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DOLORGIET GmbH & Co.KG
 Otto-von-Guericke-Straße 1
 D-53757 Sankt Augustin/Bonn
 Telefon: 02241/317-0
 Telefax: 02241/317390
 E-Mail: info@dolorgiet.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Leptilan 150 mg
 1498.00.00

Leptilan 300 mg
 1498.01.00

Leptilan 600 mg
 1498.02.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.11.1990 / 24.11.2004

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt