

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valhel PR 500 mg, Retardtabletten

Wirkstoff: Natriumvalproat, Valproinsäure

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält 333 mg Natriumvalproat und 145 mg Valproinsäure (insgesamt entsprechend 500 mg Natriumvalproat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Valhel PR 500 mg ist eine weiße, längliche Retardtablette mit einem Filmüberzug und mit einer beidseitigen Bruchrille.

Die Retardtablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Behandlung von:
 - generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen
 - fokalen und sekundär generalisierten Anfällenund 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.
- 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 Natriumvalproat bei der Behandlung der akuten Manie angesprochen haben.

Hinweis:

Bei der Umstellung der bisherigen (nicht retardierten) Darreichungsform auf Valhel PR 500 mg ist auf ausreichende Serumspiegel von Valproinsäure zu achten.

Bei Kleinkindern sind valproinsäurehaltige Arzneimittel nur in Ausnahmefällen Mittel der ersten Wahl; Valhel PR 500 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

Valhel PR 500 mg, Retardtabletten, sind teilbar, wodurch eine individuelle Dosierung ermöglicht wird. Durch Retardierung werden Spitzenkonzentrationen der Valproinsäure im Blut vermieden und für einen gleichmäßigeren Wirkstoffspiegel im Blut über den ganzen Tag gesorgt.

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 Natriumvalproat/kg Körpergewicht ebenfalls ein akzeptables Sicherheitsprofil. Die Retardtabletten 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 Natriumvalproat. 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.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Valhel PR 500 mg bei der Behandlung einer manischen Episode bei einer bipolaren Störung wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.

Epilepsien

Die Dosierung ist individuell vom (Fach-)Arzt zu bestimmen und zu kontrollieren, wobei Anfallsfreiheit bei niedrigster Dosierung, besonders auch in der Schwangerschaft, angestrebt werden soll. Die tägliche Dosierung sollte dem Alter und Körpergewicht entsprechend festgelegt werden.

Eine enge Korrelation zwischen der täglichen Dosis, der Serumkonzentration und der therapeutischen Wirkung ist nicht nachgewiesen worden. Die optimale Dosierung sollte daher im Wesentlichen anhand des klinischen Ansprechens festgelegt werden. Die Bestimmung des Valproinsäure-Serumspiegels kann zusätzlich zur klinischen Überwachung in Betracht gezogen werden, wenn eine angemessene Kontrolle der Anfälle nicht erzielt wird oder unerwünschte Wirkungen vermutet werden. Der Wirkungsbereich liegt im Allgemeinen zwischen 40 - 100 mg/l (300 - 700 µmol/l).

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

Bei den meisten Patienten, die mit nicht retardierten Darreichungsformen vorbehandelt wurden, kann die Umstellung auf die retardierte Darreichungsform sofort oder innerhalb weniger Tage erfolgen. Dabei sollte die vorher verabreichte Dosis in gleicher Höhe weiter eingenommen werden. Eine Dosisreduzierung nach Anfallsabnahme ist möglich.

Dosierung

In der Monotherapie beträgt die Initialdosis in der Regel 5 - 10 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht. Die Tagesdosis wird danach schrittweise alle 4 - 7 Tage um etwa 5 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht erhöht, bis die anfallskontrollierende Dosierung erreicht ist.

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) für:

- Erwachsene und ältere Patienten im Allgemeinen 20 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht
- Jugendliche 25 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht
- Kinder 30 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht.

Ältere Patienten

Obwohl die Pharmakokinetik von Valhel PR 500 mg modifiziert ist, ist dies von begrenzter klinischer Bedeutung, und die Dosierung sollte anhand der Anfallskontrolle ermittelt werden.

Entsprechend werden folgende orientierende Tagesdosen empfohlen:

Dosierungstabelle

Lebensalter	Körpergewicht in kg	Durchschnittl. Dosis* in mg/Tag	Anzahl
Kinder:** 3 - 6 Jahre	ca. 15 – 25	450 – 600	1 Retardtabletten Valhel PR 500 mg
7 - 14 Jahre	ca. 25 – 40	750 - 1200	1½ - 2 Retardtabletten Valhel PR 500 mg
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40 – 60	1000 - 1500	2 - 3 Retardtabletten Valhel PR 500 mg
Erwachsene	ab ca. 60	1200 - 2100	2 - 4 Retardtabletten Valhel PR 500 mg

Hinweise:

* Angaben bezogen auf mg Natriumvalproat

** Für Kinder bis zu 3 Jahren sollten vorzugsweise die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z. B. Lösung) verwendet werden. Zur Behandlung von Kindern über 3 Jahre steht auch Valhel PR 300 mg, teilbare Retardtablette, zur Verfügung.

Die Tagesdosis kann auf 1 - 2 Einzelgaben verteilt werden.

Kombinationstherapie und besondere Patientengruppen

Wird Valhel PR 500 mg in Kombination oder als Substitutionstherapie zu einer früheren Medikation gegeben, muss die Dosis der bis dahin eingenommenen Antiepileptika, besonders die des Phenobarbitals, unverzüglich vermindert werden. Falls die vorausgegangene Medikation abgesetzt wird, hat dies ausschleichend zu erfolgen.

Andere Arzneimittel gegen Anfallsleiden beschleunigen den Abbau von Valproinsäure. Werden diese Arzneimittel abgesetzt, steigt die Valproinsäurekonzentration im Blut

langsam an, so dass die Valproinsäurekonzentration im Serum über einen Zeitraum von 4 - 6 Wochen nach Absetzen der Begleitmedikation kontrolliert werden muss. Die Tagesdosis von Valhel PR 500 mg ist gegebenenfalls zu vermindern.

Die Serumkonzentration (bestimmt vor der ersten Tagesdosis) sollte 100 mg/l Valproinsäure 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 (siehe auch Abschnitt 5.2).

Zur stufenweisen Steigerung der Dosis und für eine präzise Einstellung der Erhaltungsdosis stehen auch Retardtabletten mit 199,8 mg Natriumvalproat und 87 mg Valproinsäure (insgesamt entsprechend 300 mg Natriumvalproat) zur Verfügung.

Art der Anwendung

Die Retardtabletten Valhel PR 500 mg sollten möglichst 1 Stunde vor den Mahlzeiten (morgens nüchtern) unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser, jedoch nicht mit kohlenensäurehaltigem Mineralwasser) eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Die antiepileptische Therapie und die Therapie bipolarer Störungen sind grundsätzlich Langzeittherapien.

Über die Behandlungsdauer und das Absetzen von Valhel PR 500 mg sollte im Einzelfall ein Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) entscheiden. Im Allgemeinen ist eine Dosisreduktion und ein Absetzen der Medikation bei der Behandlung von Epilepsien frühestens nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwägen.

Das Absetzen muss in schrittweiser Dosisreduktion über ein bis zwei Jahre erfolgen, wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern sollte. Bei Kindern kann bei der Dosisreduktion das Entwachsen der Dosis pro kg Körpergewicht berücksichtigt werden.

Die Erfahrungen mit Valhel PR 500 mg in der Langzeitanwendung sind, besonders bei Kindern unter 6 Jahren, begrenzt.

4.3 Gegenanzeigen

Valhel PR 500 mg darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen valproinsäurehaltige Arzneimittel oder die sonstigen Bestandteile des Arzneimittels (siehe Abschnitt 6.1),
- Lebererkrankungen in der eigenen oder Familienanamnese sowie manifesten schwerwiegenden Leber- und Pankreasfunktionsstörungen,
- Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Ausgang während einer Valproinsäure-Therapie bei Geschwistern,
- hepatischer Porphyrie,
- Blutgerinnungsstörungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Gelegentlich sind schwere Schädigungen der Leber, selten Schädigungen des Pankreas beobachtet worden. Am häufigsten betroffen sind Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren, die an schweren epileptischen Anfällen leiden. Das Risiko einer Leber- oder Pankreasschädigung ist insbesondere bei Kombinationsbehandlung mit mehreren Antiepileptika oder wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, mentale Retardierung und/oder eine angeborene Stoffwechselerkrankung vorliegen, erhöht. Bei diesen Patienten sollte die Anwendung der Valproinsäure mit besonderer Vorsicht und als Monotherapie erfolgen.

Leberschäden wurden in der Mehrzahl der Fälle innerhalb der ersten 6 Monate der Therapie beobachtet, insbesondere zwischen der 2. und 12. Woche. Bei Kindern über 3 Jahren und vor allem jenseits des 10. Lebensjahres nimmt die Häufigkeit der Erkrankungen beträchtlich ab.

Der Verlauf dieser Erkrankungen kann letal sein. Ein gemeinsames Auftreten von Hepatitis und Pankreatitis erhöht das Risiko eines letalen Verlaufs.

Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung

Schwerwiegenden oder tödlichen Leber- und/oder Pankreasschädigungen können unspezifische Symptome vorausgehen wie erneutes Auftreten oder Zunahme der Häufigkeit bzw. der Schwere von epileptischen Anfällen, Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Unruhe, Bewegungsstörungen, körperliches Unwohlsein und Schwächegefühl, Appetitverlust, Abneigung gegen gewohnte Speisen, Abneigung gegen Valproinsäure, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Lethargie und, insbesondere bei Leberschädigung, auffällig häufig Hämatome, Nasenbluten sowie unterschiedlich lokalisierte oder generalisierte Ödeme. Hinsichtlich dieser Anzeichen sollten Patienten, vor allem Säuglinge und Kleinkinder, ärztlich engmaschig überwacht werden.

Sind die oben erwähnten Beschwerden anhaltend oder schwerwiegend, so sind neben einer gründlichen Untersuchung auch entsprechende Laboruntersuchungen (s. unten „Maßnahmen zur Früherkennung“) vorzunehmen. Da jedoch die Blutwerte bei Erkrankung nicht in allen Fällen auffällig sein müssen, sollte der behandelnde Arzt sich nicht ausschließlich auf veränderte Blutwerte verlassen. Insbesondere zu Beginn der Behandlung können in Einzelfällen Werte der Leberenzyme auch unabhängig von einer Leberfunktionsstörung vorübergehend erhöht sein. Deshalb sind stets Anamnese und klinisches Bild von entscheidender Bedeutung für die Beurteilung.

Maßnahmen zur Früherkennung einer Leberschädigung und/oder Pankreasschädigung

Vor Behandlungsbeginn sind eine ausführliche Anamnese, insbesondere hinsichtlich Stoffwechselstörungen, Hepatopathien, Pankreasaffektionen und Gerinnungsstörungen beim Patienten und in der Familie, klinische und laborchemische Untersuchungen (z. B. PTT, Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren, INR, Gesamteiweiß, Bestimmung von Blutbild mit Thrombozyten, Bilirubin, SGOT, SGPT, Gamma-GT, Lipase, Alpha-Amylase im Blut, Blutzucker) durchzuführen.

Vier Wochen nach Behandlungsbeginn sollte eine laborchemische Kontrolle mit Bestimmung der Gerinnungsparameter wie INR und PTT, SGOT, SGPT, Bilirubin und Amylase durchgeführt werden.

Bei klinisch unauffälligen Kindern sollten das Blutbild mit Thrombozyten, SGOT und SGPT, bei jeder zweiten ärztlichen Untersuchung außerdem die Gerinnungsparameter bestimmt werden.

Bei klinisch unauffälligen Patienten mit krankhaft erhöhten 4-Wochen-Werten sollte eine Verlaufskontrolle drei Mal im Abstand von maximal 2 Wochen, dann ein Mal pro Monat bis zum 6. Behandlungsmonat durchgeführt werden.

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.

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

Eltern sind auf mögliche Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung hinzuweisen (siehe Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung) und angehalten, bei klinischen Auffälligkeiten und unabhängig von diesem Zeitplan sofort den behandelnden Arzt zu informieren.

Ein sofortiger Therapieabbruch ist zu erwägen bei:

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

Suizidale Gedanken und suizidales Verhalten

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 Valhel PR 500 mg 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 Anwendung von Valproinsäure/Natriumvalproat und Carbapenem-haltigen Arzneimitteln wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Retardtablette Valhel PR 500 mg enthält 2 mmol (46,1 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

Vorsichtsmaßnahmen

Metabolische Erkrankungen, insbesondere angeborene Enzymopathien

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 bereits vor Beginn einer Valproinsäuretherapie eine genaue Abklärung eventueller Stoffwechselabweichungen erfolgen, um das Auftreten einer Hyperammonämie zu vermeiden.

Knochenmarkschädigung

Patienten mit einer vorausgegangenen Knochenmarkschädigung müssen streng überwacht werden.

Reaktionen des Immunsystems

Obwohl Störungen des Immunsystems während der Anwendung von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln nur selten beobachtet wurden, sollten diese bei Patienten mit einem systemischen Lupus erythematoses nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Serum in Betracht gezogen und die Dosis entsprechend reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Weitere Vorsichtshinweise

Zu beachten ist, dass zu Beginn einer Valproinsäurebehandlung, ähnlich wie bei anderen Antiepileptika, eine passagere Transaminasenerhöhung ohne klinische Symptome auftreten kann. Selten kann auch eine harmlose, meist vorübergehende Übelkeit, manchmal auch mit Erbrechen und Appetitlosigkeit, auftreten, die sich von selbst oder bei einer Verminderung der Dosis wieder zurückbildet.

Vor einem operativen Eingriff ist der Gerinnungsstatus zu überprüfen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten wird eine engmaschige Kontrolle des INR-Wertes empfohlen.

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

Patienten sollen auf eine mögliche Gewichtszunahme zu Beginn der Behandlung hingewiesen werden. Geeignete Maßnahmen zur Gewichtskontrolle sind zu ergreifen.

Frauen im gebärfähigen Alter, siehe Abschnitt 4.6.

Alle Frauen im gebärfähigen Alter, die an Epilepsie leiden, sollten über das mit einer Schwangerschaft verbundene Risiko adäquat beraten werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Valproinsäure

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

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

Ein Absinken der Serumspiegel von Valproinsäure wurde beobachtet, wenn gleichzeitig Carbapeneme (z. B. Panipenem, Meropenem, Imipenem) angewendet werden. Daraus resultiert ein 60-100%iger Abfall des Valproinsäurespiegels innerhalb von etwa 2 Tagen. Aufgrund der Geschwindigkeit und des Ausmaßes des Abfalls wird die gleichzeitige Anwendung von Carbapenem-haltigen Arzneimitteln und Valproinsäure als nicht kontrollierbar angesehen und sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4)

Die Valproinsäurekonzentration im Serum kann durch gleichzeitige Gabe von Cimetidin und Erythromycin erhöht werden.

Durch die gleichzeitige Gabe von Fluoxetin kann die Valproinsäurekonzentration im Serum ebenfalls erhöht werden; es sind jedoch auch Fälle beschrieben, in denen sie erniedrigt wurde.

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

Arzneimittel mit einer hohen Bindung an Plasmaproteine, wie z. B. Acetylsalicylsäure, können die Valproinsäure kompetitiv aus ihrer Proteinbindung verdrängen und die Konzentration freier Valproinsäure im Serum erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und Acetylsalicylsäure sollte bei fieberhaften Erkrankungen bei Säuglingen und Kindern unterbleiben und bei Jugendlichen nur auf ausdrückliche ärztliche Anweisung erfolgen.

Auswirkungen von Valproinsäure auf andere Arzneimittel

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 oder eine Dosiserhöhung von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln die Menge von freiem Phenytoin ansteigen (Konzentration des nicht eiweißgebundenen wirksamen Anteils), ohne dass der Serumspiegel des Gesamtphenytoins erhöht ist. Dadurch kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere einer Hirnschädigung, erhöht werden (siehe Abschnitt 4.8).

In der Kombinationstherapie Carbamazepin und Valproinsäure 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.

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 Felbamat um ca. 50 % erhöhen.

In Kombination mit Benzodiazepinen, Barbituraten sowie Neuroleptika, MAO-Hemmern und Antidepressiva kann Valproinsäure die zentral dämpfende Wirkung dieser Arzneimittel verstärken. Bei entsprechenden Kombinationen sollten die Patienten sorgfältig beobachtet und die Dosierungen ggf. angepasst werden.

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

Valproinsäure erhöht möglicherweise die Serumkonzentration von Zidovudin, was zu einem Ansteigen der Toxizität von Zidovudin führen kann.

Bei gleichzeitiger Einnahme von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und Antikoagulanzen oder Antiaggreganzen kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen. Deshalb werden bei gleichzeitiger Anwendung regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnungswerte (siehe Abschnitt 4.4) empfohlen.

Valproat verdrängt bei gesunden Probanden Diazepam aus der Plasmaalbuminbindung und hemmt seinen Metabolismus. Bei einer Kombinationsbehandlung kann die Konzentration von ungebundenem Diazepam erhöht sowie die Plasmaelearance und das Verteilungsvolumen der freien Diazepam-Fraktion (um 25 %; 20 %) reduziert sein. Die Halbwertszeit bleibt jedoch unverändert.

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

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

Sonstige Wechselwirkungen

Es wird daraufhingewiesen, dass potenziell hepatotoxische Arzneimittel, wie auch Alkohol, die Lebertoxizität von Valproinsäure verstärken können.

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

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.

Bei gleichzeitiger Behandlung von 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 Katatonie auf.

Die Bioverfügbarkeit von Natriumvaiproat/Valproinsäure in der Retardformulierung wird durch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht signifikant beeinflusst.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

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.

Frauen im gebärfähigen Alter

Bevor eine Behandlung mit Valproinsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter, die an *Epilepsie* jeglicher Form leiden, begonnen wird, sollte der Rat eines Spezialisten eingeholt werden. Die Frauen sollten auf die Notwendigkeit von Planung und Überwachung einer Schwangerschaft hingewiesen werden.

Wegen der potenziellen Risiken für den Fetus sollte der Nutzen einer Anwendung gegen die Risiken abgewogen werden. Wenn die Behandlung mit Valproat als notwendig erachtet wird, sollten die im Folgenden beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen berücksichtigt werden, um das potenzielle teratogene Risiko zu minimieren.

Im Falle einer Einnahme des Arzneimittels bei *bipolaren Störungen* sollte bei der Planung einer Schwangerschaft ein Beenden der Valproinsäurebehandlung in Erwägung gezogen werden.

Schwangerschaft

Aus der Erfahrung mit an Epilepsie erkrankten Müttern, die während der Schwangerschaft Valproinsäure einnahmen, kann das damit verbundene Risiko wie folgt beschrieben werden:

Es konnte gezeigt werden, dass die Rate von Missbildungen bei Kindern epilepsiekranker Mütter, die antiepileptisch behandelt werden, 2- bis 3-mal höher ist als die Rate (etwa 3 %), die bei der Allgemeinbevölkerung berichtet wird.

Bei Mehrfachtherapie wurde eine Zunahme der Anzahl von Kindern mit Missbildungen berichtet.

Die Missbildungen betreffen am häufigsten Lippen-Gaumen-Spalten und kardiovaskuläre Fehlbildungen.

Selten wurden Entwicklungsverzögerungen bei Kindern, die von Müttern geboren wurden, die an einer Epilepsie litten, beobachtet. Eine Differenzierung, ob genetische, soziale oder Umweltfaktoren, die mütterliche Epilepsie oder die antiepileptische Behandlung diesen Entwicklungsverzögerungen zu Grunde liegen, ist nicht möglich.

Trotz der möglichen Risiken sollte die Behandlung mit Antiepileptika 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 können, welche ernste Konsequenzen für beide, die Mutter und den Fetus haben könnten.

Risiken, die mit Valproinsäure in Verbindung gebracht werden:

Valproinsäure passiert die Plazenta und erreicht im fetalen Serum höhere Konzentrationen als im maternalen Serum.

Bei Kindern von Müttern, die an Epilepsie leiden und mit Valproinsäure behandelt werden, ist eine erhöhte Rate anderer leichter oder schwerwiegender Fehlbildungen, wie Neuralrohrdefekte, kraniofaziale Missbildungen, Missbildungen der Extremitäten und des Herz-Kreislauf-Systems sowie Mehrfachanomalien der verschiedenen Organsysteme, berichtet worden. Ein fetales Antiepileptika-Syndrom ist bekannt. Einige

Daten weisen auf die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen der intrauterinen Valproatwirkung und dem Risiko von Entwicklungsverzögerungen (häufig in Verbindung mit kraniofazialen Abnormalitäten), insbesondere des verbalen IQ, hin.

Eine frühzeitige Folsäuresubstitution (5 mg/Tag) sollte während der Schwangerschaft, möglichst jedoch bereits bei der Planung einer Schwangerschaft bzw. vor Konzeption, durchgeführt werden, um das Risiko von Neuralrohrdefekten zu vermindern.

Falls valproinsäurehaltige Arzneimittel unverzichtbar sind, sollten diese in der Schwangerschaft, besonders im ersten Trimenon, in der niedrigsten anfallskontrollierenden Dosis angewendet werden. Eine Kombination mit anderen Antiepileptika erhöht das Fehlbildungsrisiko. Deshalb sollte Valproinsäure, wenn möglich, als Monotherapie 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 Serumkonzentration vorgenommen werden, da offenbar bei gleich bleibender Dosierung die Serumkonzentrationen im Verlauf der Schwangerschaft erheblichen Veränderungen unterliegen können. Nach einer ungefähr gleich bleibenden Konzentration der freien Valproinsäure im ersten und zweiten Trimenon wurde ein Anstieg im dritten Trimenon bis zum Geburtstermin auf das Dreifache beobachtet.

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

Risiken für Neugeborene

Es liegen Fallberichte über eine Störung der Blutgerinnung (hämorrhagisches Syndrom) bei Neugeborenen vor, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Valproinsäure 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 z. B. Phenobarbital, verursacht wird, unterschieden werden. Daher sollten Blutplättchen, Fibrinogenspiegel und Gerinnungsfaktoren bei Neugeborenen untersucht und Gerinnungstests durchgeführt werden.

Entzugserscheinungen sind bei Neugeborenen deren Mütter während der Schwangerschaft valproinsäurehaltige Arzneimittel erhielten, beschrieben worden.

Stillzeit

Valproinsäure tritt in geringer Menge (1 - 10 % des mütterlichen Serumspiegels) in die Muttermilch über. Bisher sind bei gestillten Kindern, die während der neonatalen Periode überwacht wurden, keine klinischen Symptome aufgetreten.

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

Zu Beginn einer Therapie mit Valhel PR 500 mg, bei höherer Dosierung und/oder in Kombination mit am Zentralnervensystem wirkenden Arzneimitteln können zentralnervöse Wirkungen wie z. B. Schläfrigkeit und/oder Verwirrtheit das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass - unabhängig von der Auswirkung des behandelten Grundleidens - die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholenuss.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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: Thrombozytopenien

Häufig: Leukopenien, die sich oft unter Beibehalten der Medikation, aber immer nach Absetzen von Valproinsäure vollständig zurückbilden.

Gelegentlich: periphere Ödeme und Blutungen

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.

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Lupus erythematodes und Vaskulitiden

Häufigkeit nicht bekannt: Allergische Reaktionen wurden berichtet (siehe auch „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig kann eine isolierte und mäßig ausgeprägte Hyperammonämie ohne Veränderung der Leberfunktionsparameter auftreten, die keinen Therapieabbruch erfordert. Zusätzlich sind jedoch Fälle berichtet, bei denen neurologische Symptome auftreten. In diesen Fällen sollten weitere Untersuchungen erfolgen.

Dosisabhängig häufig: Gewichtszunahme (Risikofaktor für polyzystisch-ovarielles Syndrom, siehe Abschnitt 4.4) oder -abnahme, erhöhter Appetit oder auch Appetitlosigkeit.

Selten wurde nach Absetzen von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln reversibles Fanconi-Syndrom (metabolische Azidose, Phosphaturie, Aminoazidurie, Glucosurie) in der Literatur berichtet, der Mechanismus ist jedoch bis jetzt unklar.

Sehr selten: Hyponatriämie

Psychiatrische Erkrankungen

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

Häufigkeit nicht bekannt: Halluzinationen wurden beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Dosisabhängig häufig: Schläfrigkeit, Tremor oder Parästhesien.

Gelegentlich: Kopfschmerzen, Spastizität und Ataxie, besonders zu Beginn der Behandlung.

Ebenfalls gelegentlich Fälle von Stupor bis hin zum transienten Koma, 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.

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 wurde, 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.

Häufigkeit nicht bekannt: Demenz, vergesellschaftet mit zerebraler Atrophie, die nach Absetzen der Medikation reversibel waren, wurden ebenfalls berichtet. Über das Auftreten eines reversiblen Parkinson-Syndroms unter Valproinsäure wurde berichtet. Sedierung, extrapyramidale Störungen.

Bei einer **Langzeittherapie** mit Valhel PR 500 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.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufigkeit nicht bekannt: Über Tinnitus wurde berichtet. Es gibt Berichte über reversiblen oder irreversiblen Hörverlust, wobei ein kausaler Zusammenhang mit valproinsäurehaltigen Arzneimitteln jedoch nicht gesichert ist.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig Diarrhöe und gelegentlich Hypersalivation, besonders zu Beginn der Behandlung, sowie häufig Übelkeit und Magenschmerzen, die sich gewöhnlich trotz Beibehalten der Therapie nach wenigen Tagen zurückbildeten.

Selten ist über eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse, teilweise mit tödlichem Verlauf, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich kommen dosisunabhängig auftretende schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberfunktionsstörungen vor. Bei Kindern, besonders in der Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, ist das Risiko der Leberschädigung deutlich erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Dosisabhängig häufig: vorübergehender Haarausfall.

Selten: Erythema multiforme.

Häufigkeit nicht bekannt: Von allergischen Reaktionen wurde berichtet. Daneben wurden einzelne Ausnahmefälle von schweren Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom) berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Siehe auch unter „Erkrankungen des Immunsystems“.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte unter dem Bild der Osteoporose bis hin zu pathologischen Frakturen bei Patienten, die Valhel PR 500 mg über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den Valhel PR 500 mg den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Amenorrhö und/oder Dysmenorrhö, erhöhte Testosteronspiegel und polyzystische Ovarien.

Sonstige Nebenwirkungen

Häufigkeit nicht bekannt: Bei Kindern wurde von Enuresis berichtet.

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 40 - 100 mg/l) eine relativ geringe Toxizität. Sehr selten sind akute Intoxikationen mit Valproinsäure bei Serumspiegeln über 100 mg/l bei Erwachsenen als auch bei Kindern vorgekommen. Einzelfälle akuter und chronischer Überdosierungen mit tödlichem Ausgang sind aus der Literatur bekannt.

Symptome der Intoxikation

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, metabolische Azidose und Hypernatriämie beobachtet.

Hohe Serumspiegel riefen bei Erwachsenen wie bei Kindern abnorme neurologische Störungen wie z. B. erhöhte Anfallsneigung und Verhaltensänderungen hervor. Fälle von intrakranieller Drucksteigerung, verbunden mit zerebralem Ödem, wurden berichtet.

Therapie bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Die klinischen Maßnahmen richten sich nach der Symptomatik. Die Gabe von Aktivkohle oder eine Magenspülung bis zu 12 Stunden nach Überdosierung ist sinnvoll. Die Vitalfunktionen sollen überwacht und ggf. unterstützt werden.

Hämodialyse und forcierte Diurese können wirksam sein, um die nicht an Protein gebundene Valproinsäure im Blut zu entfernen. 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 Bewusstseinstörung ist in einigen Fällen als wirksam beschrieben worden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika/Fettsäure-Derivate//Antipsychotika

ATC-Code: N03A G01//N05A X

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

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

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

Die maximale Serumkonzentration nach Einnahme einer Retardtablette mit 500 mg Natriumvalproat wird nach ca. 4 – 24 Stunden erreicht. Hierbei wurden maximale Serumkonzentrationen zwischen 17 – 42 mg/l gemessen.

Es besteht eine annähernd lineare Beziehung zwischen der Dosis von Valhel PR 500 mg und der Serumkonzentration.

Der mittlere therapeutische Bereich der Serumkonzentration wird mit 50 - 100 mg/l angegeben. Oberhalb von 100 mg/l ist vermehrt mit Nebenwirkungen bis hin zur Intoxikation zu rechnen. Steady-State-Serumspiegel werden in der Regel innerhalb von 3 - 4 Tagen erreicht.

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

Das Verteilungsvolumen ist altersabhängig und beträgt in der Regel 0,13 - 0,23 l/kg KG, bei Jüngeren 0,13 - 0,19 l/kg 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 auf Grund der vermehrten Metabolisierung des freien Anteils vermindert sein.

Metabolismus, Ausscheidung

Die Biotransformation erfolgt über Glukuronidierung sowie β (Beta)-, 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 Metaboliten, 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.

Im Unterschied zu anderen Antiepileptika besitzt die Valproinsäure keinen Leberenzyme-induzierenden Effekt und fördert somit die eigene Metabolisierung nicht.

Plasmaclearance, Plasmahalbwertszeit

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 von Valproinsäure liegt bei gesunden Probanden bei $17,26 \pm 1,72$ Stunden.

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

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

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

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

Übergang in die Muttermilch

Valproinsäure 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

Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität von Natriumvalproat an verschiedenen Tierarten haben LD₅₀-Werte zwischen 1200 und 1600 mg/kg Körpergewicht nach oraler Gabe und zwischen 750 und 950 mg/kg Körpergewicht nach *i.v.*-Gabe ergeben.

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden bei Dosierungen ab 250 mg/kg KG bei Ratten und ab 90 mg/kg KG bei Hunden Atrophie der Hoden (Degeneration des Ductus deferens und eine insuffiziente Spermatogenese) und Lungen- und Prostataveränderungen festgestellt.

Mutagenes und Tumor erzeugendes Potenzial

Mutagenitätstest an Bakterien sowie an Ratten und Mäusen verliefen negativ.

Langzeituntersuchungen wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei sehr hohen Dosen wurden vermehrt subkutane Fibrosarkome bei den männlichen Ratten beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Valproinsäureexposition im ersten und frühen zweiten Trimenon der Schwangerschaft ist ursächlich assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Neuralrohrdefekte (Spina bifida, Meningomyelozele u. a.), anderen „midline“-Defekten wie Hypospadie bei männlichen

Kindern, Skelettmissbildungen und Herzmissbildungen. Diese Missbildungen treten in ähnlicher Häufigkeit auch bei anderen Antiepileptika auf. Bilaterale Aplasie des Radius scheint ein seltener, aber spezifischer Effekt von Valproinsäure zu sein. Gleichzeitig ist die Einnahme von Valproinsäure in der Schwangerschaft mit der Zunahme von Anomalien wie fazialen Dysmorphien assoziiert, auch in Verbindung mit mentaler Retardierung, Finger-, Zehen- und Nagelanomalien.

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 Valproinsäure 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 zur Virusbelastung einbezogen werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose 4000 mPas
Hypromellose 15000 mPas
Acesulfam-Kalium
Siliciumdioxid-Hydrat
Natriumdodecylsulfat
Dibutyldecandioat
basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) pflanzlich
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Es wird empfohlen, keine kohlenensäurehaltigen Getränke wie Mineralwasser oder ähnliches zum Einnehmen von Valhel PR 500 mg zu verwenden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus beschichteter Doppel-Aluminiumfolie
Packung mit 50 Retardtabletten (N1)
Packung mit 100 Retardtabletten (N2)
Packung mit 200 Retardtabletten (N3)
Klinikpackung mit 500 (10 x 50) Retardtabletten.

Braunglasflasche mit Schraubdeckel

Packung mit 50 Retardtabletten (N1)

Packung mit 100 Retardtabletten (N2)
Packung mit 200 Retardtabletten (N3)
Klinikpackung mit 500 (5 x 100) Retardtabletten.

Polypropylenflasche mit Trocknungsmittel
Packung mit 30 Retardtabletten (N1)
Packung mit 50 Retardtabletten (N1)
Packung mit 100 Retardtabletten (N2)
Packung mit 200 Retardtabletten (N3)
Klinikpackung mit 500 (5 x 100) Retardtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Institut für industrielle Pharmazie F&E GmbH
Benzstraße 2a
D-63741 Aschaffenburg
Tel.: +49-6021-58593-0
Fax: +49-6021-58593-29
E-Mail: regaffairs@iip.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

63970.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02.12.2005

10. STAND DER INFORMATION

02/2013

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig