

FACHINFORMATION

Muster-Nr.
8000393

Stand: Mai 2022
spcde-valproinsaeure-2022-05

Stoff	Darreichungsform	Menge
Valproinsäure	Lösung(Tropflösung)	300 mg/1 ml
	Magensaftresistente Kapseln	150/300/450/500 mg
Natriumvalproat (Valproinsäure,Natriumsalz)	Lösung Lösung (Saft)	300 mg/1 ml 300 mg/5 ml
	Tabletten	300 mg
	Filmtabletten	150/300/600 mg
	Magensaftresistente Tabletten	150/300/600 mg
	Retardtabletten	300 mg 500 mg/1000 mg Einzeldosis (Minipack)
	Retardkapseln	100/150/300/500/ 1000 mg
	Retardgranulat	
Valproat-Seminatrium	Magensaftresistente Tabletten	269,1 mg = 250 mg 538,2 mg = 500 mg
Calciumvalproat-Dihydrat	Tabletten	333,0 mg = 265 mg

Anlage

Fachinformation

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

/.../¹ Stärke Darreichungsform

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

<Wirkstoff(e)> /Valproinsäure/
/Natriumvalproat/
/Valproat-Seminatrium/
/Calciumvalproat-Dihydrat/

/Nicht retardierte Darreichungsformen:/

Lösung:

/1 ml Lösung (Tropflösung) enthält 300 mg Valproinsäure./

/1 ml Lösung enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend ... mg Valproinsäure)./

/5 ml Lösung (entsprechend 1 Messlöffel Saft) enthalten 300 mg Natriumvalproat (entsprechend ... mg Valproinsäure)./

Tabletten:

/1 Tablette enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend ... mg Valproinsäure.

/1 Tablette enthält 333,00 mg Calciumvalproat –Dihydrat (entsprechend 265 mg Valproinsäure)/

Filmtabletten 150/300/600 mg:

/1 Filmtablette enthält 150/300/600 mg Natriumvalproat (entsprechend ... mg Valproinsäure)./

Magensaftresistente Kapseln 150/300/450/ 500 mg:

/1 magensaftresistente Kapsel enthält 150/300/450/ 500 mg Valproinsäure./

Magensaftresistente Tabletten:

/1 magensaftresistente Tablette enthält 150/300/500/600 mg Natriumvalproat (entsprechend ... mg Valproinsäure)./

/1 magensaftresistente Tablette enthält 269,1 mg/ 538,2 mg Valproat-Seminatrium (entsprechend 250 mg/ 500 mg Valproinsäure).//

/Retard-Darreichungsformen:

/ 1 Retardtablette enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend ... mg Valproinsäure)./

/ 1 Einzeldosis (Minipack) Retardminitabletten enthält 500/1000 mg Natriumvalproat (entsprechend ... mg Valproinsäure). /

/ 1 Retardkapsel enthält 100/150/300/500/1000 mg Natriumvalproat (entsprechend ... mg Valproinsäure). / /

/ggf. Zusatz zur Lösung:

... ml Lösung enthalten ... g Kohlenhydrate entsprechend ... B.E./

¹ /.../ entspricht Name

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

/Tabletten / magensaftresistente Tabletten / Filmtabletten / / magensaftresistente Kapseln / Tropflösung / Lösung / Saft / Retarddragees / Retardkapseln / Retardgranulat /

<Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.>

<Die Kerbe dient nicht zum Teilen der Tablette.>

<Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.>

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von:

- Generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen
- fokalen und sekundär-generalisierten Anfällen
- und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z.B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatik sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.

/Sofern die Indikation „Bipolare Störungen“ für das betreffende Arzneimittel zugelassen wurde bzw. vom Antragsteller beantragt wird:

- 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./

/Für Retard-Darreichungsformen:

Hinweis:

Bei Umstellung von bisherigen (nicht retardierten) Darreichungsformen auf /.../ ist auf ausreichende Serumspiegel von Valproinsäure zu achten.

/alle DF:/

Hinweis:

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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.

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**² beträgt während der Langzeitbehandlung im Allgemeinen für:

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

Entsprechend werden folgende orientierende Tagesdosen empfohlen:

Dosierungstabelle:

Lebensalter	Körpergewicht (in kg)	Durchschnittliche Dosis (in mg/Tag ³³)	Anzahl ⁴
Erwachsene	ab ca. 60	1200 - 2100	alle DF/Dosisstärken
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40 - 60	1000 - 1500	alle DF/Dosisstärken
Kinder ⁴⁵ :			
3 – 6 Monate	ca. 5,5 – 7,5	150	Lösung
6 – 12 Monate	ca. 7,5 - 10	150 - 300	Lösung Nicht Retard-DF zu 150 mg
1 – 3 Jahre	ca. 10 - 15	300 – 450	Lösung Nicht Retard-DF zu 150 mg
3 – 6 Jahre	ca. 15 - 25	450 - 750	Lösung Nicht Retard-DF zu 150 mg, 300 mg (bzw. 450 mg)

² Hinweis für den P.U.: Sollte sich die Dosis in mg/kg KG/T z.B. auf das Natriumsalz beziehen, ist zu beachten, dass das Mol.gewicht von Natriumvalproat 166,2 und das von Valproinsäure 144,2 beträgt. 100 mg Natriumvalproat sind mit 86,7 mg Valproinsäure äquivalent.

³ vom P.U. zu ergänzende Anzahl der Darreichungsform (DF)/Dosisstärke

⁴ Angaben lt. Hersteller/p.U. bezogen auf mg Valproinsäure oder Natriumvalproat

⁵ **Hinweise:**

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

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

7 – 14 Jahre	ca. 25 – 40	750 - 1200	Retardform zu 100 mg, 300 mg Lösung Nicht Retard-DF zu 150 mg, 300 mg (bzw. 450 mg, 500 mg) Retardform zu 100 mg, 300 mg (bzw. 500 mg)
--------------	-------------	------------	---

/sofern zutreffend:

Für die auf den einzelnen Patienten abgestimmte Dosierung stehen neben /.../ weitere Dosisstärken/Darreichungsformen mit ... mg Natriumvalproat/Valproinsäure zur Verfügung.

Auf Grund des hohen Wirkstoffgehaltes ist /.../ im Allgemeinen für Kinder unter Jahren nicht geeignet. Hierfür stehen /die weiteren Dosisstärken von /.../ /andere Darreichungsformen und Dosisstärken zur Verfügung/

Kombinationstherapie

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

Da die enzyminduzierende Wirkung anderer Antiepileptika reversibel ist, ist etwa 4-6 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.

Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hypoproteinämie

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

Bei Patienten mit 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 Abschnitt 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

/nicht retardierte Darreichungsformen:

Die Tagesdosis kann auf 2-4 Einzelgaben verteilt werden.

Folgende Tagesdosen werden empfohlen: siehe Dosierungstabelle/

/ggf. zusätzlich bei Lösungen (bzw. Saft):

Kleinkinder erhalten ... / ... pro Tag:

Kinder erhalten ... / ... / pro Tag:

siehe Dosierungstabelle

Hinweis für den P.U.:

die Angaben zu den Einnahmemodalitäten in Bezug auf Alter, Wirkstoffmenge und Darreichungsform sollten zutreffenderweise selbst ergänzt werden wie z.B. in ml Lösung, entsprechend Messpipette oder Messlöffel; oder: die Pipette ist mit einer Dosierungsskala versehen: ½ ml = 15 Tropfen enthalten 150 mg Valproinsäure; oder: der Messlöffel ist mit einer Graduierung versehen:)/

/Retard-Darreichungsformen: s. Zusammensetzung

Die Tagesdosis wird auf 1-2 Einzelgaben verteilt. Die erforderliche Anzahl wird im Einzelfall vom behandelnden Arzt genau festgelegt.

Die bisherige Behandlung mit konventionellen valproinsäurehaltigen Arzneimitteln wird durch /.../ schrittweise ersetzt, bis die Behandlung mit Einzelgaben von /.../ fortgeführt werden kann.

Die Umstellung wird vom Arzt individuell vorgenommen. Für die Wahl der Dosisstärke und Einnahmehäufigkeit sind der Serumspiegel und das klinische Bild ausschlaggebend./

/ggf. zusätzlich:

Zur stufenweisen Steigerung der Dosis und für eine präzise Einstellung der Erhaltungsdosis stehen verschiedene Wirkstoffe und Darreichungsformen zur Verfügung: ... (entsprechende Angaben können dann selbst vom P.U. ergänzt werden)./

/ggf. zusätzlich:

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.

<Epilepsie> <oder> <Manische Episoden bei bipolaren Störungen>

Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter

Die Behandlung mit Valproat muss von einem in der Therapie von <Epilepsie> <oder> <bipolaren Störungen> erfahrenen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden.

Valproat darf nur dann bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.

Valproat wird entsprechend dem Valproat-Schwangerschaftsverhütungsprogramms verschrieben und abgegeben (Abschnitte 4.3 und 4.4).

Valproat sollte vorzugsweise als Monotherapie und in der niedrigsten wirksamen Dosis verschrieben werden, wenn möglich als Retardformulierung. Die tägliche Dosis sollte in mindestens zwei Einzeldosen aufgeteilt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Kinder und Jugendliche

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

<Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von {...} bei der Behandlung einer manischen Episode bei einer bipolaren Störung wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.> Bezüglich Informationen zum Sicherheitsprofil bei Kindern siehe Abschnitt 4.8.

Art der Anwendung

/Für alle Darreichungsformen:

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 /.../ 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./

/für magensaftresistente und Retard-Darreichungsformen:

Die magensaftresistenten Tabletten/Kapseln/Retardtabletten/ die Retardkapseln sollten möglichst 1 Stunde vor den Mahlzeiten (morgens nüchtern) unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) eingenommen werden.

(ggf. können weitere Aussagen zu den Einnahmemodalitäten ergänzt werden, z.B. Auseinanderziehen der Retardkapseln möglich bei Schluckbeschwerden./

/bei Lösungen (Tropflösung oder Saft):

Die Lösung sollte möglichst zu den Mahlzeiten mit einem halben Glas Zuckerwasser oder ähnlichem (ohne Kohlensäure; Hinweis zu Inkompatibilitäten unter 6.2 beachten) eingenommen werden.

(Weitere Angaben zu Einnahmemodalität können vom Hersteller ggf. selbst eingetragen werden)/

/bei Retardgranulat (sofern zutreffend):

/.../ soll ausschließlich mit Hilfe der in der Packung enthaltenen Vorrichtung dosiert werden. Die Bedienung der Dosierpumpe ist in der Gebrauchsinformation beschrieben.

Das Retardgranulat kann auf weiche Nahrung (Joghurt, Kompott, Brei usw.) oder in ein kaltes (max. Zimmertemperatur) Getränk, z.B. einen Saft, gestreut und eingenommen werden. Das Arzneimittel darf nicht mit warmen oder heißen Speisen und Getränken (Suppe, Kaffee, Tee usw.) eingenommen werden.

/.../ sollte nicht mit einer Saugflasche verabreicht werden, da es den Sauger verstopfen kann.

Bei Einnahme mit Flüssigkeiten wird empfohlen, das Glas mit einer kleinen Menge Wasser nachzuspülen, da einige Granula noch am Glas haften könnten./

Die Zubereitung sollte unzerkaut eingenommen werden.

Nach dem Beimischen des Granulats zu einer Speise oder einem Getränk sollte die Speise oder das Getränk sofort eingenommen werden. Die Zubereitung darf nicht zur späteren Einnahme aufbewahrt werden.

4.3 Gegenanzeigen

/.../ darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Valproinsäure, ihre Salze oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Lebererkrankungen in der eigenen oder Familienanamnese sowie manifesten schwerwiegenden Leber- und Pankreasfunktionsstörungen
- Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Ausgang während einer Valproinsäure-Therapie bei Geschwistern
- Porphyrie
- Patienten, die unter mitochondrialen Erkrankungen leiden, die durch Mutationen in dem das mitochondriale Enzym Polymerase Gamma (POLG) kodierenden Kernen verursacht sind, wie beispielsweise das Alpers-Huttenlocher-Syndrom, sowie bei Kindern im Alter unter zwei Jahren, bei denen der Verdacht auf eine POLG-verwandte Erkrankung (siehe Abschnitt 4.4) besteht.
- Patienten mit bekannten Störungen des Harnstoffzyklus (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
- Blutgerinnungsstörungen.

<Behandlung von Epilepsie

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

<Behandlung von bipolaren Störungen

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

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, Schläppheit, 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 Stoffwechselstörungen, 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 -assoziierten Faktoren indiziert.

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

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

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 erklärbares 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.

Schwangerschaftsverhütungsprogramm

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

<Name des Arzneimittels> ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

Behandlung von Epilepsie

- während der Schwangerschaft, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Behandlung von bipolaren Störungen

- während der Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

- bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms:

Der verordnende Arzt muss sicherstellen,

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

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

Mädchen

- Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass die Eltern/Betreuer von Mädchen die Notwendigkeit verstehen, den Spezialisten zu informieren, sobald beim Mädchen, das Valproat anwendet, die erste Regelblutung einsetzt.
- Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass die Eltern/Betreuer von Mädchen, bei denen die erste Regelblutung eingesetzt hat, umfassend über die Risiken hinsichtlich angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen

informiert werden, einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind.

- Bei Patientinnen, bei denen die erste Regelblutung eingesetzt hat, muss der verordnende Spezialist die Notwendigkeit der Therapie mit Valproat jährlich neu beurteilen und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung ziehen. Stellt Valproat die einzige geeignete Behandlungsoption dar, müssen die notwendige Anwendung zuverlässiger Verhütungsmethoden und alle anderen Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms besprochen werden. Der Spezialist sollte alles daran setzen, Mädchen auf alternative Behandlungen umzustellen, bevor sie das Erwachsenenalter erreichen.

Schwangerschaftstest

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

Empfängnisverhütung

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

Östrogenhaltige Mittel

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

Jährliche Beurteilung der Behandlung durch einen Spezialisten

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

Schwangerschaftsplanung

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

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

Schwangerschaft

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

Apotheker müssen sicherstellen.

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

Schulungsmaterial

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

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

Patienten mit bekannter mitochondrialer Erkrankung bzw. mit Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung

Valproat kann die klinischen Anzeichen für zugrundeliegende mitochondriale Erkrankungen, die durch Mutationen der mitochondrialen DNA oder auch des kernkodierten POLG-Gens verursacht werden, auslösen oder verstärken. So wurde von Patienten mit angeborenen neurometabolischen Erkrankungen, die durch

Mutationen im Gen für das mitochondriale Enzym Polymerase Gamma (POLG) verursacht werden, wie beispielsweise das Alpers-Huttenlocher-Syndrom, eine höhere Rate an durch Valproat induzierten Fällen von akutem Leberversagen und leberbedingten Todesfällen gemeldet.

POLG-verwandte Erkrankungen sollten vermutet werden bei Patienten mit entsprechender familiärer Belastung oder Symptomen, die auf eine POLG-verwandte Erkrankung hinweisen, einschließlich nicht geklärter Enzephalopathie, refraktärer Epilepsie (fokal, myoklonisch), Status epilepticus bei Vorstellung, Entwicklungsverzögerung, psychomotorischer Regression, axonaler sensomotorischer Neuropathie, Myopathie, zerebellarer Ataxie, Ophthalmoplegie oder komplizierter Migräne mit okzipitaler Aura. Die Untersuchung auf POLG-Mutationen sollte in Einklang mit der derzeitigen klinischen Praxis für die diagnostische Bewertung solcher Erkrankungen erfolgen (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit einem bestehenden Carnitin-Palmitoyl-Transferase-(CPT-)_{II}-Mangel sollten auf das erhöhte Risiko einer Rhabdomyolyse unter der Behandlung mit Valproinsäure hingewiesen werden.

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 (siehe Abschnitt 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 Dosisverringerung wieder zurückbildet.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem

Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt, und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von <Valproinsäure/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.

Carbapeneme

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

Während der Behandlung mit Valproinsäure/Valproat sollte Alkohol vermieden werden.

Verschlimmerung von Krampfanfällen

Wie bei anderen Antiepileptika, kann es unter Valproat bei einigen Patienten anstelle zu einer Verbesserung zu einer reversiblen Verschlimmerung der Häufigkeit und Schwere von Krampfanfällen kommen (einschließlich Status epilepticus) oder es können neue Arten von Krampfanfällen auftreten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, im Falle einer Verschlimmerung der Krampfanfälle umgehend Ihren Arzt zu kontaktieren.

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. Bei Patienten mit Hämodialyse kann dagegen eine Dosiserhöhung erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.2).

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 (siehe 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 erythematodes auslösen und einen bestehenden Lupus erythematodes verschlimmern. Daher muss bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes der Nutzen von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln gegen mögliche Risiken abgewogen werden.

/Ggf. bei Retardtabletten zusätzlich:

Das Tablettengerüst der Retardtabletten kann in den Faeces wiedergefunden werden, was jedoch die Wirkung der Tabletten nicht beeinträchtigt./

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der Kombination von /.../ 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.

Felbammat 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).

Metamizol kann bei gleichzeitiger Anwendung die Valproatserumspiegel erniedrigen, was möglicherweise zu einer verminderten klinischen Wirksamkeit von Valproat führen kann. Der verordnende Arzt sollte das klinische Ansprechen (Anfallskontrolle <bzw. Kontrolle der Stimmungslage>) überwachen und gegebenenfalls eine Überwachung der Valproatserumspiegel in Betracht ziehen.

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 Antiaggreantien kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen. Deshalb werden bei gleichzeitiger Anwendung regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnungswerte empfohlen (siehe Abschnitt 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.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Protease- Inhibitoren wie Lopinavir oder Ritonavir müssen Patienten wegen einer Verminderung des Valproinsäurespiegels engmaschig überwacht werden.

Östrogenhaltige Mittel, einschließlich östrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva:

Östrogene sind Induktoren von UDP-Glukuronosyltransferase-(UGT-)Isoenzymen, die an der Glukuronidierung von Valproat beteiligt sind. Sie können die Clearance von Valproat erhöhen mit der Folge erniedrigter Valproat-Serumkonzentrationen und somit einer möglicherweise verminderten Wirksamkeit von Valproat (siehe Abschnitt 4.4). Eine Kontrolle der Valproatserumspiegel sollte in Erwägung gezogen werden.

Auf der anderen Seite besitzt Valproat keinen enzyminduzierenden Effekt; demzufolge vermindert Valproat nicht die Wirksamkeit von Östrogenen bzw. Gestagenen bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva erhalten.

/Zusätzlich bei oralen Darreichungsformen:

Die zeitgleiche Einnahme von Colestyramin und Valproinsäure kann die orale Bioverfügbarkeit und damit die Plasmakonzentration von Valproinsäure erniedrigen./

b) Valproinsäure beeinflusst:

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

Bei bestehender Therapie mit Phenytoin kann durch die zusätzliche Gabe von /.../ oder einer Dosiserhöhung von /.../ 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 Abschnitt 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 verdrängt bei gesunden Probanden Diazepam aus der Plasmaalbuminbindung und hemmt seinen Metabolismus. In Kombinationsbehandlung kann die Konzentration von ungebundenen 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.

Valproinsäure kann die Plasmakonzentration von Rufinamid erhöhen. Die deutlichsten Anstiege wurden bei Patienten mit geringem Körpergewicht (< 30 kg) beobachtet.

Bei Patienten, die Valproat einnehmen, wurde die Notwendigkeit niedrigerer Propofol-Dosen beobachtet. Bei gleichzeitiger Anwendung kann eine Reduzierung der Propofol-Dosis in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Valproinsäure und Nimodipin behandelt werden, kann die Exposition gegenüber Nimodipin um 50 % ansteigen. Daher sollte im Falle einer Hypotonie die Nimodipin-Dosis reduziert werden.

Valproinsäure kann die Plasmakonzentration von Olanzapin erniedrigen.

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

In Kombination mit Barbituraten, Benzodiazepinen 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.

Die Konzentrationen von Nortriptylin im Plasma kann durch Valproinsäure erhöht werden. Daher wird eine klinische Überwachung empfohlen.

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 Topiramid das Risiko valproat-assoziiertes Nebenwirkungen, insbesondere einer Enzephalopathie mit oder ohne erhöhte Ammoniakspiegel, ansteigt.

Zudem ist bei Patienten, die mit Valproinsäure behandelt werden, ist das Risiko einer Hyperammonämie bei gleichzeitiger Behandlung mit Phenytoin, Phenobarbital oder Acetazolamid zusätzlich erhöht.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Valproinsäure und Quetiapin kann das Risiko einer Neutropenie/Leukopenie erhöht sein.

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

Gleichzeitige Einnahme von Valproat und Cannabidiol

Bei mit Cannabidiol behandelten Patienten traten ALT-Erhöhungen über das Dreifache des ULN bei gleichzeitiger Valproateinnahme deutlich häufiger auf als ohne gleichzeitige Valproateinnahme. Die Leberfunktion sollte angemessen überwacht werden. Bei einem Auftreten klinisch signifikanter Anstiege der Transaminasen sollten Cannabidiol und/oder Valproat niedriger dosiert oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

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 Katatonie 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

Valproat ist zur Behandlung von bipolaren Störungen während der Schwangerschaft kontraindiziert. Valproat ist zur Behandlung von Epilepsie während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten Alternativen zur Behandlung der Epilepsie zur Verfügung. Die Anwendung von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter ist kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Teratogenität und Auswirkungen auf die Entwicklung

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

Es wurde gezeigt, dass Valproat sowohl bei Tieren als auch beim Menschen die Plazentaschranke passiert (siehe Abschnitt 5.2).

Teratogene Effekte wurden bei Mäusen, Ratten und Kaninchen nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3).

Angeborene Fehlbildungen

Eine Metaanalyse (einschließlich Registern und Kohortenstudien) zeigte, dass es bei ca. 11 % der Kinder von Frauen, die an Epilepsie leiden und während der Schwangerschaft eine Monotherapie mit Valproat erhalten haben, zu angeborenen Fehlbildungen gekommen ist. Dieser Wert ist höher als das Risiko für schwerwiegende Fehlbildungen in der Allgemeinbevölkerung (ca. 2–3 %).

Das Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen bei Kindern nach Exposition im Mutterleib im Rahmen einer Antiepileptika-Kombinationstherapie mit Valproat ist höher als im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Antiepileptika ohne Valproat.

Dieses Risiko ist in der Valproat-Monotherapie dosisabhängig und verfügbare Daten legen eine Dosisabhängigkeit in der Kombinationstherapie nahe. Jedoch lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen.

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

Im Mutterleib kann die Exposition gegenüber Valproat auch zu Hörstörung oder Taubheit führen durch Fehlbildungen des Ohres und/oder der Nase (Sekundäreffekt) und/oder durch direkte Toxizität auf die Hörfunktion. Es wurden Fälle sowohl mit unilateraler als auch mit bilateraler Taubheit oder Hörstörung beschrieben, die in einigen Fällen nicht umkehrbar waren.

Im Mutterleib kann die Exposition gegenüber Valproat zu Augenfehlbildungen (einschließlich Kolobom, Mikrophthalmus) führen, die in Verbindung mit anderen

angeborenen Fehlbildungen gemeldet wurden. Diese Augenfehlbildungen können das Sehvermögen beeinträchtigen.

Neurologische Entwicklungsstörungen

Die Daten zeigen, dass es bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, zu unerwünschten Wirkungen in Hinblick auf deren geistige und körperliche Entwicklung kommen kann. Das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (einschließlich Autismus) scheint dosisabhängig zu sein, wenn Valproat als Monotherapie angewendet wird, doch anhand der verfügbaren Daten lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen.

Bei Anwendung von Valproat in einer Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika während der Schwangerschaft war das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei den Nachkommen im Vergleich zu Kindern aus der Allgemeinbevölkerung oder von unbehandelten Müttern mit Epilepsie ebenfalls signifikant erhöht.

Über den genauen Schwangerschaftsabschnitt, in dem ein Risiko für diese Wirkungen besteht, gibt es keine gesicherten Erkenntnisse, und die Möglichkeit, dass das Risiko während der gesamten Schwangerschaft besteht, kann nicht ausgeschlossen werden.

Bei Anwendung von Valproat als Monotherapie zeigen Studien mit Vorschulkindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, dass es bei bis zu 30–40 % zu Verzögerungen in der frühkindlichen Entwicklung kommt. Sie fangen zum Beispiel später an zu sprechen und zu laufen, haben geringere geistige Fähigkeiten, eine geringe Sprachkompetenz (Sprechen und Verstehen) und leiden unter Gedächtnisproblemen.

Der Intelligenzquotient (IQ), der bei Kindern im Alter von 6 Jahren mit einer Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib bestimmt wurde, war um durchschnittlich 7-10 Punkte niedriger als bei Kindern, die anderen Antiepileptika ausgesetzt waren. Obwohl die Bedeutung von Störfaktoren nicht ausgeschlossen werden kann, steht jedoch fest, dass das Risiko einer intellektuellen Beeinträchtigung bei Kindern, die Valproat ausgesetzt waren, unabhängig vom IQ der Mutter erhöht sein kann.

Über die langfristigen Auswirkungen liegen nur begrenzte Daten vor.

Die verfügbaren Daten aus einer populationsbasierten Studie zeigen, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zur allgemeinen Studienpopulation ein erhöhtes Risiko für Störungen des autistischen Formenkreises (ca. 3-fach erhöht) und frühkindlichen Autismus (ca. 5-fach erhöht) aufweisen.

Verfügbare Daten aus einer anderen populationsbasierten Studie zeigen, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zur nicht exponierten Studienpopulation ein erhöhtes Risiko haben, eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zu entwickeln (ca. 1,5-fach erhöht).

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

Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant

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

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

Schwangere

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

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

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

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

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

Es sollte eine regelmäßige Kontrolle der Serumkonzentration der Valproinsäure vorgenommen werden, da offenbar bei gleichbleibender Dosierung die Serumkonzentrationen im Verlauf der Schwangerschaft erheblichen Veränderungen unterliegen können. Nach einer ungefähr gleichbleibenden Konzentration der freien Valproinsäure im ersten und zweiten Trimenon wurde ein Anstieg im dritten Trimenon bis zum Geburtstermin auf das Dreifache beobachtet.

Risiken für Neugeborene

- In sehr seltenen Fällen wurde bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, über das Auftreten eines hämorrhagischen Syndroms berichtet. Dieses hämorrhagische Syndrom geht mit Thrombozytopenie, Hypofibrinogenämie und/oder einer Abnahme anderer Gerinnungsfaktoren einher. Es wurde darüber hinaus über Afibrinogenämie berichtet, die zum Tod führen kann. Dieses Syndrom muss jedoch von einer durch Phenobarbital und andere Enzyminduktoren hervorgerufene Abnahme der

Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren unterschieden werden. Daher sollten bei Neugeborenen Thrombozytenzahl, Fibrinogenspiegel im Plasma und Gerinnungsfaktoren untersucht sowie Gerinnungstests durchgeführt werden.

- Bei Neugeborenen, deren Mütter während des dritten Trimenons ihrer Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, wurde über Fälle von Hypoglykämie berichtet.
- Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, wurde über Fälle von Hypothyreose berichtet.
- Bei Neugeborenen, deren Mütter während des letzten Trimenons ihrer Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, kann es zu Entzugserscheinungen (insbesondere zu Agitiertheit, Reizbarkeit, Übererregbarkeit, Nervosität, Hyperkinesie, Tonusstörungen, Tremor, Krämpfen und Störungen bei der Nahrungsaufnahme) kommen.

Frauen im gebärfähigen Alter

Östrogenhaltige Mittel

Östrogenhaltige Mittel, einschließlich östrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva, können die Clearance von Valproat erhöhen mit der Folge erniedrigter Valproat-Serumkonzentrationen und somit einer möglicherweise verminderten Wirksamkeit von Valproat (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Stillzeit

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

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit <Name des Arzneimittels> verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit <Name des Arzneimittels> zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bei Frauen, die Valproinsäure/Valproat anwenden, wurde über Amenorrhoe, polyzystische Ovarien und erhöhte Testosteronspiegel berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Verabreichung von Valproinsäure/Valproat kann auch die Fruchtbarkeit bei Männern beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8). Fertilitätsstörungen sind in einigen Fällen und frühestens 3 Monate nach dem Absetzen der Behandlung reversibel. Eine begrenzte Anzahl von Fallberichten deutet darauf hin, dass eine starke Dosisreduktion die Fertilität verbessern kann. In einigen anderen Fällen ist jedoch nicht bekannt, ob die männliche Unfruchtbarkeit reversibel war.

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

Insbesondere zu Beginn einer Therapie mit /.../, bei höherer Dosierung 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 (> 1/10)

Häufig (> 1/100, < 1 /10)

Gelegentlich (> 1/1.000, < 1 /100)

Selten (> 1/10.000, < 1 /1.000)

Sehr selten (< 1/10.000), einschließlich Einzelfälle

Häufigkeit nicht bekannt

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, Vaskulitis

Häufigkeit nicht bekannt

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

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich

Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), Hyperandrogenismus (Hirsutismus, Virilismus, Akne, Haarausfall mit dem bei Männern typischen Erscheinungsbild und/oder erhöhte Androgenspiegel).

Selten

Hypothyreose.

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 (siehe Abschnitt 4.4).

Häufig

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

Selten

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

Sehr selten

Hyponatriämie.

Bei Kindern wurde über verminderte Bionitidase-Aktivität und Biotin-Mangel berichtet.

Psychiatrische Erkrankungen:

Häufig

Verwirrheitszustände, Halluzinationen, Aggression*, Agitiertheit*, Aufmerksamkeitsstörungen*.

Gelegentlich:

Hyperaktivität, Reizbarkeit, besonders zu Beginn der Behandlung.

Selten

Abnormales Verhalten*, psychomotorische Hyperaktivität*, Lernschwäche*.

*Diese Nebenwirkungen wurden hauptsächlich bei Kindern beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig

Tremor der Hände, Parästhesien, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Somnolenz, Apathie, eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Ataxie und Schwindel.

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 /.../ 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.

Spastizität, Verschlimmerung von Krampfanfällen.

Selten

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

Doppeltsehen.

Sehr selten

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

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig

Taubheit (z. T. irreversibel).

Sehr selten

Tinnitus.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich

Pleuraerguss.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich /bei Gabe der Lösung: häufig/

Übelkeit, Erbrechen, Hypersalivation, Zahnfleischerkrankungen (hauptsächlich Gingivahyperplasie), 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

dosisunabhängig 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 Haares, Nagel- und Nagelbettterkrankungen.

Gelegentlich

Veränderungen der Haare (wie z. B. veränderte Haar-Struktur, Wechsel der Haarfarbe, abnormes Haarwachstum).

Selten

kutane Reaktionen wie z. B. exanthematöser Ausschlag, Erythema multiforme.

Sehr selten

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

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Selten

Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig

Harninkontinenz.

Gelegentlich

Nierenversagen.

Selten

tubulointerstitielle Nephritis.

Sehr selten

Enuresis nocturna bei Kindern.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig

Unregelmäßige Menstruation.

Gelegentlich

Amenorrhoe

Selten

Polyzystische Ovarien, erhöhte Testosteronspiegel, Unfruchtbarkeit bei Männern (siehe Abschnitt 4.6).

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Angeborene Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich

Periphere Ödeme.

Sehr selten

Fälle von Hypothermie wurden berichtet

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 /.../ über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den /.../ den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Valproat ist bei Kindern und Jugendlichen mit dem von Erwachsenen vergleichbar, allerdings sind einige Nebenwirkungen schwerwiegender

oder werden hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen beobachtet. Bei Säuglingen und Kleinkindern, vor allem im Alter von unter 3 Jahren, besteht ein besonderes Risiko für schwere Leberschäden. Kleinkinder haben zudem ein besonderes Risiko für eine Pankreatitis. Diese Risiken nehmen mit zunehmendem Alter ab (siehe Abschnitt 4.4). Psychiatrische Störungen wie Aggression, Agitiertheit, Aufmerksamkeitsstörungen, abnormales Verhalten, psychomotorische Hyperaktivität und Lernschwäche wurden hauptsächlich bei Kindern beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3

D-53175 Bonn

Website: www.bfarm.de

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 neurologische Störungen wie z. B. erhöhte Anfallsneigung und Verhaltensänderungen hervor.

Maßnahmen bei Überdosierung:

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Die klinischen Maßnahmen richten sich nach der Symptomatik. Die Vitalfunktionen sollen überwacht und ggf. unterstützt werden. Wenn möglich ist initial, möglichst innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme, die Gabe von Aktivkohle vorzunehmen. Eine Magenspülung wird nicht routinemäßig empfohlen. Hierbei ist intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Es muss darauf geachtet werden, eine Aspiration zu verhindern; in einigen Fällen können Intubation und Bronchialtoilette erforderlich sein.

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

Über die Wirksamkeit 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 einigen Fällen als wirksam beschrieben worden. Im Falle von massiver Überdosierung wurden Hämodialyse und Hämoperfusion erfolgreich eingesetzt.

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-vermittelten Inhibition durch einen präsynaptischen Effekt auf den GABA-Metabolismus und/oder eine direkte postsynaptische Wirkung auf die Ionenkanälchen 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/Calciumsalz/ im Gastrointestinaltrakt schnell und nahezu vollständig resorbiert.

- Serumspiegel, Plasmaproteinbindung

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

(zutreffendes ist vom P.U. unter Berücksichtigung der betroffenen Darreichungsform in die jeweilige Fachinformation einzusetzen)

/bei **Lösungen** wird sie innerhalb von 0,5 - 2 Stunden **erreicht**,/

/bei **Tabletten** wird sie innerhalb 1 - 4 Stunden erreicht./

/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./

/ Retardformen:

(Hier sind vom P.U. zutreffende Aussagen zu den Serumspiegeln auf die vorliegende Retardform abzustellen, entsprechend den Ergebnissen der pharmakokinetischen Untersuchungen.)/

Verteilung

/ für alle DF:

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 -(Beta), ω -(Omega) und ω -1-(Omega-1-) Oxidation. Den Hauptabbauweg bei der Biotransformation von Valproat stellt die Glukuronidierung dar (ungefähr 40 %), hauptsächlich über UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7. 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.

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.

Bestimmte Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Ab einem Alter von 10 Jahren haben Kinder und Jugendliche eine Valproat-Clearance, die derjenigen von Erwachsenen ähnlich ist. Bei Kindern und Jugendlichen unter 10 Jahren variiert die systemische Clearance von Valproat mit dem Alter. Bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu einem Alter von 2 Monaten ist die Valproat-Clearance im Vergleich zu Erwachsenen verringert und direkt nach der Geburt am niedrigsten. Nach Auswertung der wissenschaftlichen Literatur zeigte die Valproat-Halbwertszeit bei Säuglingen unter 2 Monaten eine beträchtliche Variabilität, die von 1 bis 67 Stunden reichte. Bei Kindern im Alter von 2 bis zu 10 Jahren ist die Valproat-Clearance um 50 % höher als bei 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.

Plazentagängigkeit/Übergang in die Muttermilch (siehe Abschnitt 4.6)

Valproat passiert die Plazentaschranke bei Tieren und beim Menschen.

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

Valproat geht in die Muttermilch in einer Konzentration bis ca. 10 % der mütterlichen Serumkonzentration über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Mutagenes und tumor erzeugendes Potenzial

Valproat war *in vitro* weder in Bakterien noch im Mouse-Lymphoma-Assay mutagen und induzierte keine DNA-Reparatur in Kulturen primärer Hepatozyten der Ratte.

In vivo wurden jedoch bei teratogenen Dosen je nach Art der Verabreichung widersprüchliche Ergebnisse erzielt. Nach oraler Verabreichung, der häufigsten Art der Anwendung beim Menschen, induzierte Valproat keine Chromosomenaberrationen im

Knochenmark von Ratten oder dominante letale Wirkungen bei Mäusen. Intraperitoneale Injektion von Valproat erhöhte DNA-Strangbrüche und chromosomale Schäden bei Nagetieren. Darüber hinaus wurde in veröffentlichten Studien über einen erhöhten Schwesterchromatidaustausch bei Epileptikern, die Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zu unbehandelten Gesunden berichtet. Beim Vergleich der Daten von mit Valproat behandelten Epileptikern mit denen von unbehandelten Epileptikern wurden jedoch widersprüchliche Ergebnisse erzielt. Die klinische Relevanz dieser DNA-/Chromosomenbefunde ist nicht bekannt. Die nicht-klinischen Daten zeigen keine besondere Gefährdung des Menschen auf der Grundlage konventioneller Studien zur Karzinogenität.

Reproduktionstoxizität

Valproat induzierte teratogene Effekte (Fehlbildungen multipler Organsysteme) bei Mäusen, Ratten und Kaninchen.

Es wurde über Verhaltensanomalien bei den Nachkommen der ersten Generation von Mäusen und Ratten nach *in utero*-Exposition berichtet. Einige Verhaltensänderungen wurden auch in der 2. Generation beobachtet und diese waren in der 3. Generation von Mäusen nach akuter *in utero*-Exposition der ersten Generation mit teratogenen Valproat-Dosen weniger ausgeprägt. Die zugrundeliegenden Mechanismen und die klinische Relevanz dieser Befunde sind unbekannt.

In Tierversuchen zeigte eine *in utero* Valproatexposition morphologische und funktionelle Veränderungen des auditorischen Systems in Ratten und Mäusen.

In Studien zur Toxizität mit wiederholter Gabe wurden bei erwachsenen Ratten nach oralen Dosen von 1250 mg/kg/Tag über 90 Tage bzw. bei erwachsenen Hunden nach Dosen von 150 mg/kg/Tag über 6 oder 12 Monate Hodendegeneration/-atrophie oder Anomalien der Spermatogenese sowie eine Abnahme des Hodengewichts festgestellt.

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[...]

[Die Bezeichnungsverordnung ist zu berücksichtigen.]

6.2 Inkompatibilitäten

<Nicht zutreffend.>

<Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.>

<Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.>

6.3 Dauer der Haltbarkeit

<...> <6 Monate> <...> <1 Jahr> <18 Monate> <2 Jahre> <30 Monate> <3 Jahre> <...>

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

<Nicht über <25°C> <30°C> lagern>
<Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C)>
<Kühl lagern und transportieren (2°C - 8°C)>
<Im Gefrierschrank lagern {Temperaturbereich}>
<Tiefgekühlt lagern und transportieren {Temperaturbereich}>
<Nicht <im Kühlschrank lagern> <oder> <einfrieren>>
<In der Originalverpackung aufbewahren>
<{Das Behältnis}* fest verschlossen halten>
<{Das Behältnis}* im Umkarton aufbewahren><,um den Inhalt vor <Licht>
<Feuchtigkeit> zu schützen>
<Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich>

* die genaue Bezeichnung des Behältnisses ist zu verwenden

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

<Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.>

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung <und sonstige Hinweise zur Handhabung>

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

[Name, Anschrift, optional Telefon- und Telefaxnummer, E-Mail-Adresse]

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[...]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

<{TT/MM/JJJJ}> <{TT Monat JJJJ}>

10. STAND DER INFORMATION

{MM/JJJJ}

<11.> VERKAUFSABGRENZUNG

<Apothekenpflichtig>

<Verschreibungspflichtig>

<Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel>

<Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff [eine Zubereitung aus Stoffen], dessen [deren] Wirkung [ggf. spezielle Anwendungsgebiete] in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.>