

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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

Convulex 100 mg/ml-Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 500 mg Natriumvalproat (entsprechend 433,9 mg Valproinsäure).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Ampulle enthält ca. 81,5 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Klare, farblose bis schwach gelbliche Lösung
pH-Wert: 7,4.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung epileptischer Anfälle und manischer Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn eine orale Gabe von Valproinsäure nicht geeignet oder vorübergehend nicht möglich ist.

Wirksam bei:

- generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen, tonisch-klonischen Anfällen, atonischen Anfällen und gemischten Anfallstypen,
- fokalen Anfällen in Form von einfachen oder komplexen Anfällen, sekundär generalisierten Anfällen und spezifischen Syndromen (West-Syndrom, Lennox-Gastaut-Syndrom).
- Behandlung manischer Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Eine weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei solchen Patienten erwogen werden, die auf eine Valproat-Therapie bei akuter Manie angesprochen haben

Bei Kleinkindern ist Natriumvalproat nur in Ausnahmefällen Mittel erster Wahl; Convulex-Injektionslösung sollte nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst als Monotherapie angewendet werden.

Convulex wird angewendet

- bei Epilepsien bei allen Altersgruppen,
- bei manischen Episoden bei bipolaren Störungen bei Erwachsenen (ab 18 Jahren).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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-Schwangerschaftsverhütungsprogramm verschrieben und abgegeben (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

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

Männer

Es wird empfohlen, dass Convulex von einem in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen erfahrenen Spezialisten eingeleitet und überwacht wird (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Dosierung

Epilepsien

Die tägliche Dosierung ist individuell adaptiert an Alter, Körpergewicht und individuelle Sensitivität auf Valproat zu bestimmen und zu kontrollieren. Anfallsfreiheit soll, besonders auch in der Schwangerschaft, bei minimaler Dosierung angestrebt werden.

Da es keine therapeutisch relevante Korrelation zwischen Tagesdosis, Serumkonzentration und therapeutischem Effekt gibt, wird die optimale Dosierung anhand der klinischen Response bestimmt. Falls keine adäquate Anfallskontrolle erzielt wird oder ein Verdacht auf Nebenwirkungen besteht, kann zusätzlich zum klinischen Monitoring die Bestimmung der Valproat-Plasmaspiegel in Erwägung gezogen werden. Üblicherweise liegt der effektive Bereich zwischen 40 - 100 mg/Liter (300 - 700 µmol/l).

Im Allgemeinen gelten folgende Dosierungsrichtlinien

Bei langsamer intravenöser Injektion beträgt die Richtdosis 5 - 10 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht. Dies entspricht bei Erwachsenen ca. 500 mg Natriumvalproat (ca. 1 Ampulle für Patienten mit 65 kg).

Bei einer Infusionstherapie beträgt die Richtdosis 0,5 - 1 mg Natriumvalproat/kg KG/h.

Bei Patienten, die bereits auf eine orale Form der Valproinsäure eingestellt sind

Eine Umstellung von peroral auf intravenös erfolgt mit einem Dosierungsverhältnis von 1:1, wobei Convulex - Injektionslösung 12 Stunden nach der letzten oralen Gabe in Form von Einzelinjektionen oder als Infusion verabreicht wird.

In Fällen, wo eine schnelle Aufsättigung und ein Aufrechterhalten der höheren Plasmakonzentration notwendig ist, wird folgendes Vorgehen empfohlen: Intravenöse Injektion von 15 mg Natriumvalproat/kg KG innerhalb von 5 Minuten. Nach 30 Minuten Beginn einer Infusion mit 1 mg/kg KG/h – mit progressivem Monitoring, bis eine Plasmakonzentration von ca.

75 µg/ml erreicht wird. Zur optimalen Einstellung des Patienten kann die Dosis je nach klinischem Zustand des Patienten angepasst werden.

Bei wiederholter Injektion bzw. bei kontinuierlicher Infusion von Convulex-Injektionslösung darf eine maximale Tagesdosis von 2500 mg Natriumvalproat nicht überschritten werden.

Bei Kindern (über 2 Monate) kann die bisherige orale Dosierung (von meistens 20 - 30 mg Natriumvalproat/kg KG/Tag) beibehalten werden. Die intravenöse Injektion oder Infusion wird mit ca. 0,8 - 1,35 mg/kg KG/Stunde verabreicht.

Die mittlere Tagesdosis beträgt im Allgemeinen bei

- Erwachsenen und älteren Patienten 20 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht,
- Jugendlichen 25 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht,
- Kindern 30 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht.

Infusionsgeschwindigkeit

Ausgehend von 1 Ampulle (= 500 mg Natriumvalproat) in 500 ml Infusionslösung ergibt sich eine Infusionsgeschwindigkeit von 1 ml Infusionslösung/kg KG/h.

Wird ein valproathaltiges Arzneimittel in Kombination zu einer anderen antiepileptischen Medikation gegeben, so muss die Dosis der bis dahin verabreichten 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 Valproinsäure-Serumspiegel zu kontrollieren und die Tagesdosis gegebenenfalls zu reduzieren. Die Serumkonzentration (bestimmt vor der ersten Tagesdosis) soll 100 µg Valproinsäure/ml nicht überschreiten.

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

Manische Episoden bei bipolaren Störungen

Erwachsene

Die tägliche Dosis wird individuell vom behandelnden Arzt festgelegt und kontrolliert.

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 Tagesdosis wird auf mehrere Gaben verteilt. Die Dosis soll so schnell wie möglich gesteigert werden, um die niedrigste therapeutische Dosis zu erreichen, die den gewünschten klinischen Effekt erzielt. Die tägliche Dosis soll an das klinische Ansprechen angepasst werden, um die niedrigste wirksame Dosis für den Patienten individuell zu ermitteln.

Die durchschnittliche tägliche Dosis beträgt üblicherweise zwischen 1000 und 2000 mg Valproat. Patienten, die tägliche Dosierungen über 45 mg/kg Körpergewicht/Tag erhalten, sollen sorgfältig überwacht werden.

Die weiterführende Behandlung einer manischen Episode bei einer bipolaren Störung soll unter Verwendung der niedrigsten effektiven Dosis individuell angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit von Convulex bei der Behandlung von manischen Episoden einer bipolaren Störung wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht nachgewiesen. Zu Sicherheitsinformationen bei Kindern und Jugendlichen siehe Abschnitt 4.8.

Art der Anwendung

Intravenöse Anwendung.

Convulex-Injektionslösung soll langsam (in 3 - 5 Minuten) streng intravenös injiziert oder als Infusion (kontinuierlich oder in wiederholten Gaben) verabreicht werden. Eine versehentliche intraarterielle oder perivenöse Applikation ist wegen möglicher Gewebeschäden zu vermeiden (siehe auch "Lokale Verträglichkeit" im Abschnitt 5.3).

Nur klare und farblose bis höchstens schwach gelbliche Lösung verwenden. Infusionslösungen, die Convulex-Injektionslösung enthalten, sind innerhalb von 24 Stunden zu verbrauchen. Der Rest ist zu verwerfen.

Für die Zubereitung der Infusion können folgende Lösungen verwendet werden:

- isotone Natriumchloridlösung,
- Glucose-Lösung 5%,
- Ringerlactat-Lösung.

Bei gleichzeitiger intravenöser Gabe anderer Arzneimittel ist Convulex-Injektionslösung über einen gesonderten Zugang zu verabreichen.

Convulex-Injektionslösung soll, sobald es der Gesundheitszustand des Patienten zulässt, durch eine orale Darreichungsform ersetzt werden. In der Regel beginnt man mit der oralen Gabe 12 Stunden nach Ende der letzten Infusion.

Patienten mit Niereninsuffizienz

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

Dauer der Anwendung

Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie. Über die Einstellung, Behandlungsdauer und das Absetzen von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln soll im Einzelfall ein Neurologe oder 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, wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern soll. Bei Kindern kann bei der Dosisreduktion das Entwachsen der Dosis pro kg Körpergewicht berücksichtigt werden.

Die Dauer der antimanischen Behandlung wird vom behandelnden Arzt festgelegt.

4.3 Gegenanzeigen

Convulex ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- bei akuter Hepatitis,
- bei chronischer Hepatitis,
- bei schwerwiegenden Lebererkrankungen in der eigenen oder Familienanamnese, besonders, wenn sie auf Arzneimittel zurückzuführen sind (speziell auf Valproat),
- bei manifesten schwerwiegenden Leber- und Pankreasfunktionsstörungen,
- bei Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Ausgang während einer Valproattherapie bei Geschwistern,

- bei hepatischer Porphyrie,
- bei Blutgerinnungsstörungen,
- bei Nierenfunktionsstörungen,
- bei insulinabhängigem Diabetes mellitus,
- bei Patienten mit bekannten Harnstoffzyklusstörungen (siehe Abschnitt 4.4)
- bei Patienten, die unter mitochondrialen Erkrankungen leiden, die durch Mutationen eines Kerngens verursacht sind, welches das mitochondriale Enzym Polymerase Gamma (POLG) kodiert, wie beispielsweise das Alpers-Huttenlocher-Syndrom, sowie Kinder im Alter unter zwei Jahren, bei denen der Verdacht auf eine POLG-verwandte Erkrankung besteht (siehe Abschnitt 4.4).

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

Natriumvalproat darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei:

- Kleinkindern, bei denen die gleichzeitige Behandlung mit mehreren Antiepileptika erforderlich ist,
- mehrfach behinderten Kindern und Jugendlichen mit schweren Anfallsformen,
- Knochenmarkschädigungen,
- angeborenen Enzymmangelkrankheiten,
- Hypoproteinämie,
- systemischem Lupus erythematodes.

Schwangerschaftsverhütungsprogramm

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

Convulex 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 die Gebärfähigkeit aller Patientinnen beurteilt wird.
- dass die Patientin die Risiken hinsichtlich angeborener Missbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen verstanden und bestätigt hat, einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, sich vor Beginn und (soweit erforderlich) während der Behandlung Schwangerschaftstests zu unterziehen.
- dass die Patientin bezüglich Empfängnisverhütung beraten wird und dass die Patientin in der Lage ist, während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden (weitere Informationen sind im Unterabschnitt „Empfängnisverhütung“ in diesem eingerahmten Warnhinweis zu finden).
- dass die Patientin die Notwendigkeit einer regelmäßigen (mindestens jährlichen) Überprüfung der Behandlung versteht, die von einem in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen erfahrenen Spezialisten durchzuführen ist.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, ihren Arzt aufzusuchen, sobald sie eine Schwangerschaft plant, um sicherzustellen, dass eine rechtzeitige Diskussion und Umstellung auf alternative Behandlungsoptionen, noch vor der Empfängnis und vor Beendigung der Empfängnisverhütung, möglich sind.
- 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 Missbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen informiert werden, einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind.
- Bei Patientinnen, bei denen die erste Regelblutung eingesetzt hat, muss der verordnende Spezialist die Notwendigkeit der Therapie mit Valproat jährlich neu beurteilen und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung ziehen. Stellt Valproat die einzige geeignete Behandlungsoption dar, müssen die notwendige Anwendung zuverlässiger Verhütungsmethoden und alle anderen Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms besprochen werden. Der Spezialist sollte alles daran setzen, Mädchen auf alternative Behandlungen umzustellen, bevor sie das Erwachsenenalter erreichen.

Schwangerschaftstest

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

Empfängnisverhütung

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

Amenorrhö muss die Patientin sämtliche Empfehlungen für eine zuverlässige Verhütung befolgen.

Östrogenhaltige Arzneimittel

Die gleichzeitige Einnahme von östrogenhaltigen Arzneimittel, einschließlich östrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva, kann möglicherweise zu einer verminderten Wirksamkeit von Valproat führen (siehe Abschnitt 4.5). Die behandelnden Ärzte sollten die klinische Reaktion (Anfallskontrolle oder Stimmungssteuerung) überwachen, wenn sie östrogenhaltige Arzneimittel initiieren oder absetzen.

Im Gegensatz dazu reduziert Valproat die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva nicht.

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 Risikoaufklärung 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 darangesetzt 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 abubrechen und im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft unverzüglich einen Spezialisten aufzusuchen.

Schulungsmaterial

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

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

Anwendung bei männlichen Patienten

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

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

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

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

Leberfunktionsstörungen

Maßnahmen zur Früherkennung von Leberschäden

Routinemessungen von Leberfunktionsparametern sind vor Behandlungsbeginn sowie in regelmäßigen Abständen während der ersten 6 Monate der Therapie, vor allem bei Patienten mit hohem Risiko und solchen mit Lebererkrankungen in der Anamnese, durchzuführen; diese Patienten sind engmaschig klinisch zu überwachen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Leberfunktionstests sollten Thromboplastinzeit, Transaminasen und/oder Bilirubin und/oder Fibrinogen-Abbaustoffe einschließen. Zu Beginn kann eine Erhöhung der Transaminasen auftreten; diese ist üblicherweise vorübergehend und spricht auf Dosisreduktion an.

Patienten mit abnormen biochemischen Parametern sind zusätzlich klinisch zu beurteilen und ihre Leberfunktionswerte (einschließlich Thromboplastinzeit) bis zur Normalisierung laufend zu kontrollieren. Eine deutlich verlängerte Thromboplastinzeit ist, vor allem, wenn sie von weiteren einschlägigen Laborwertveränderungen (signifikante Abnahme von Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren; erhöhte Bilirubinwerte und erhöhte Transaminasen) begleitet ist, ein Grund für eine Beendigung der Therapie.

Der behandelnde Arzt darf sich nicht ausschließlich auf die Laborparameter verlassen, da diese nicht notwendigerweise verändert sein müssen. Die Patientenvorgeschichte und der klinische Zustand sind essentiell für die klinische Untersuchung. Falls notwendig sind Dosisanpassungen in Erwägung zu ziehen.

Etwas gleichzeitig verabreichte Salicylate müssen abgesetzt werden, da sie dem gleichen Metabolismus unterliegen und damit das Risiko eines Leberversagens erhöhen (siehe Abschnitt 4.5).

Es ist zu berücksichtigen, dass die Leberenzyme in einzelnen Fällen vorübergehend erhöht sein können (auch ohne Leberfunktionsstörung), besonders zu Beginn der Behandlung.

Es wurde von schweren Leberschäden berichtet, die in einigen Fällen zu Todesfällen führten. Die am stärksten gefährdeten Patienten sind Kinder, insbesondere diejenigen unter 3 Jahren, die an schweren Anfällen leiden. Das Risiko einer Leberschädigung ist insbesondere bei einer Kombinationstherapie mit mehreren Antiepileptika oder bei Vorliegen einer organischen Gehirnerkrankung, geistiger Behinderung, angeborenen Stoffwechsel- und / oder degenerativen Erkrankungen erhöht. Bei dieser Patientengruppe ist eine Monotherapie vorzuziehen und besondere Vorsicht ist geboten.

Die meisten Fälle von Leberschäden traten in den ersten 6 Monaten der Therapie auf, vorwiegend zwischen der 2. und 12. Woche. Bei Kindern über 3 Jahren wurde eine signifikante Abnahme der Inzidenz beobachtet.

Das Ergebnis dieser Erkrankungen kann tödlich sein. Die gleichzeitige Entwicklung von Hepatitis und Pankreatitis erhöht das Risiko für einen tödlichen Ausgang.

In den frühen Stadien einer Leberinsuffizienz ist die klinische Symptomatik hilfreicher für die Diagnosestellung als Laborbefunde.

Bei Verdacht auf schwere Leberfunktionsstörung oder Pankreasschädigung muss Valproat sofort abgesetzt werden. Vorsorglich sollten auch andere begleitende Arzneimittel abgesetzt werden, wenn sie aufgrund gemeinsamer Stoffwechselwege ähnliche Nebenwirkungen hervorrufen können. In Einzelfällen kann sich der klinische Zustand trotz der oben genannten Vorsichtsmaßnahmen verschlechtern.

Mögliche Symptome

Das Bewusstsein für die potenziellen klinischen Symptome ist für eine frühzeitige Diagnose unerlässlich. Die folgenden Symptome und Anzeichen, die einer Leberschädigung vorausgehen können, sollten insbesondere bei Risikopatienten berücksichtigt werden:

- Unspezifische Symptome eines plötzlichen Beginns, z.B. Asthenie, Appetitverlust, Unwohlsein, Ödeme, Anorexie, Lethargie und Benommenheit, manchmal verbunden mit wiederholtem Erbrechen und Bauchschmerzen, Gelbsucht;
- bei Patienten mit Epilepsie Wiederauftreten von Anfällen.

Diese Symptome sind ein Hinweis darauf, die Verabreichung des Arzneimittels sofort zu stoppen. Patienten (oder im Fall von Kindern deren Familienangehörigen) sollten angewiesen werden, solche Anzeichen sofort dem behandelnden Arzt zur Untersuchung zu melden.

Ein sofortiger Therapieabbruch ist zu erwägen bei:

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

Bei Verdacht auf eine schwere Leberfunktionsstörung ist als vorbeugende Maßnahme auch das Absetzen anderer Substanzen, die aufgrund des gleichen Metabolismus zu ähnlichen Nebenwirkungen führen können (z.B. Salicylate), anzuraten. In Einzelfällen kann das klinische Bild jedoch trotzdem fortschreiten.

Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse

Fälle mit schwerer Pankreatitis, die auch tödlich verlaufen können, wurden sehr selten berichtet. Das Risiko eines tödlichen Ausgangs ist bei Kleinkindern am höchsten und verringert sich mit zunehmendem Alter. Mögliche Risikofaktoren für die Entstehung einer schweren Pankreatitis sind schwere Anfallsformen bzw. schwere neurologische Störungen bei gleichzeitiger antikonvulsiver Kombinationstherapie. Gemeinsames Auftreten von Leberversagen und Pankreatitis erhöht das Risiko eines tödlichen Ausgangs. Die Patienten sind anzuweisen, bei Auftreten möglicher Anzeichen einer Pankreatitis (wie etwa Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen) unverzüglich den Arzt zu konsultieren. Bei diesen Patienten hat eine genaue medizinische Abklärung (einschließlich Bestimmung der Serumamylase) zu erfolgen; falls eine Pankreatitis diagnostiziert wird, ist Natriumvalproat abzusetzen. Patienten mit vorausgegangener Pankreatitis sind engmaschig klinisch zu überwachen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Schilddrüsenhormone

Abhängig von seiner Plasmakonzentration kann Valproat Schilddrüsenhormone aus der Plasmaproteinbindung verdrängen und ihren Metabolismus erhöhen, was zur fälschlichen Diagnose einer Hypothyreose führen kann.

Langzeittherapie

Bei einer Langzeittherapie zusammen mit anderen Antiepileptika, insbesondere Phenytoin, kann es zu Anzeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) kommen (vermehrte Krampfanfälle, Antriebslosigkeit, Stupor, Muskelschwäche, Bewegungsstörungen (Parkinsonismus, Dystonie, choreatiforme Dyskinesien), schwere Allgemeinveränderungen im EEG) (siehe Abschnitt 4.5).

Hämatologische Untersuchungen

Vor Beginn der Therapie und auch vor einer Operation sowie bei Hämatomen oder spontanen Blutungen sollten geeignete Bluttests (Blutbild, Thrombozytenzahl, Blutungszeit, Gerinnungstests) durchgeführt werden, um zu klären, ob ein erhöhtes Risiko für Blutungskomplikationen besteht (siehe Abschnitt 4.8). Vorsicht ist geboten, wenn eine deutlich verlängerte Thromboplastinzeit (reduzierter Quick-Wert) mit anderen veränderten Laborergebnissen assoziiert ist, wie z.B. einem verringerten Fibrinogenspiegel, verminderten Gerinnungsfaktoren, erhöhtem Bilirubin oder erhöhten Leberenzymen.

Systemischer Lupus erythematodes

Valproat kann, wenn auch selten, einen systemischen Lupus erythematodes induzieren oder einen bestehenden Lupus erythematodes verstärken. Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes sollte Valproat nur nach gründlicher Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Hyperammonämie

Bei Verdacht auf eine Störung des Harnstoffzyklus sollten wegen des Risikos einer Hyperammonämie unter Valproat vor Behandlungsbeginn Untersuchungen des Stoffwechsels durchgeführt werden (siehe auch Abschnitt 4.8). Bei Auftreten von Symptomen wie Apathie, Somnolenz, Erbrechen, Hypotonie, sowie bei einer Zunahme der Anfallsfrequenz, sind die Serumspiegel von Ammonium und Valproinsäure zu bestimmen. Die Valproatdosis ist möglicherweise zu reduzieren.

Knochenmarkschäden

Patienten mit Knochenmarkschäden in der Anamnese sollten engmaschig überwacht werden.

Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann eine Dosisreduktion erforderlich sein. Die Dosierung sollte entsprechend dem klinischen Ansprechen angepasst werden, da die alleinige Überwachung der Plasmakonzentrationen irreführend sein kann.

Carbapeneme

Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure/Natriumvalproat und einem Carbapenem wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Gewichtszunahme

Valproat führt sehr häufig zu Gewichtszunahme, die ausgeprägt und progredient sein kann. Die Patienten sind zu Behandlungsbeginn auf dieses Risiko aufmerksam zu machen und über geeignete Maßnahmen zu informieren, mit deren Hilfe die Gewichtszunahme möglichst geringgehalten werden kann.

Carnitin-Palmitoyl-Transferase (CPT-) II-Mangel

Patienten mit vorbestehendem Carnitin-Palmitoyl-Transferase (CPT-) II-Mangel sollten vor einem erhöhten Risiko einer Rhabdomyolyse unter Valproat-Therapie gewarnt werden.

Kleinkinder und Kinder unter 3 Jahren

Bei Kindern unter 3 Jahren wird eine Monotherapie mit Valproat empfohlen. Vor Beginn der Therapie muss der Nutzen einer antiepileptischen Behandlung gegen das Risiko einer Leberschädigung oder Pankreatitis abgewogen werden. Die gleichzeitige Anwendung von Salicylaten muss bei diesen Patienten aufgrund des Risikos einer Hepatotoxizität vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

Suizid/Suizidgedanken

Suizidgedanken und -versuche wurden bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Meta-Analyse von randomisierten placebo-kontrollierten Studien mit Antiepileptika zeigte ein gering erhöhtes Risiko von Suizidgedanken und -versuchen (siehe auch Abschnitt 5.1). Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für Convulex nicht aus.

Patienten sollen daher auf Anzeichen von Suizidgedanken und -versuchen überwacht werden und eine entsprechende Therapie soll in Betracht gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollen bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat suchen.

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. Insbesondere wurde bei Patienten mit hereditären 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 berichtet.

An POLG-verwandte Erkrankungen ist zu denken 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 hat entsprechend der derzeitigen klinischen Praxis für die diagnostische Bewertung solcher Erkrankungen zu erfolgen (siehe Abschnitt 4.3).

Verschlimmerung der Krämpfe

Wie bei anderen Antiepileptika kann bei einigen Patienten anstelle einer Verbesserung eine reversible Verschlechterung der Konvulsionsfrequenz und -schwere (einschließlich des Status epilepticus) oder des Auftretens neuer Arten von Krämpfen mit Valproat auftreten. Im Falle von schweren Krämpfen sollte den Patienten geraten werden, sofort ihren Arzt aufzusuchen (siehe Abschnitt 4.8).

Weitere Vorsichtsmaßnahmen

Bei der Beobachtung nicht-dosisabhängiger Nebenwirkungen sollte Convulex–Injektionslösung abgesetzt werden.

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

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält ca. 3,54 mmol (oder 81,5 mg) Natrium pro 5 ml, entsprechend 4,1% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g. Die maximale Tagesdosis dieses Produkts entspricht ca. 20,4% der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis für Natrium.

Convulex 100 mg/ml-Injektionslösung hat einen hohen Natriumgehalt. Dies sollte besonders für Patienten auf einer salzarmen Diät berücksichtigt werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Vor allem zu Beginn einer antiepileptischen Kombinationstherapie von Convulex-Injektionslösung mit anderen Antikonvulsiva sind Plasmaspiegelkontrollen zu empfehlen, um die Dosierung der verabreichten Antiepileptika gegebenenfalls anzupassen.

Einfluss anderer Substanzen auf Natriumvalproat:

Enzyminduzierende Antiepileptika

Enzyminduzierende Antiepileptika wie Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und Carbamazepin erhöhen die Valproinsäure-Ausscheidung, reduzieren die Serumspiegel und vermindern dadurch die Wirkung. Bei kombinierter Therapie sollten die Dosierungen den Blutwerten angepasst werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Valproat mit Phenytoin oder Phenobarbital können die Plasmaspiegel von Valproinsäure-Metaboliten ansteigen. Daher sollten Patienten, die mit diesen Substanzen kombiniert behandelt werden, engmaschig auf Anzeichen oder Symptome einer Hyperammonämie überwacht werden.

Felbamat

Die kombinierte Anwendung von Felbamat und Valproat verringert die Valproat-Clearance um 22 - 50% und kann somit den Valproat-Serumspiegel erhöhen. Die Valproat Dosierung sollte auf der Grundlage der Überwachung angepasst werden.

Mefloquin/Chloroquin

Vorsicht ist geboten, da sowohl Mefloquin als auch Chloroquin die Anfallsschwelle senken können. Darüber hinaus kann Mefloquin die Valproatspiegel senken und somit möglicherweise epileptische Anfälle während der kombinierten Therapie auslösen. Die Dosierung von Valproat muss möglicherweise angepasst werden.

Cimetidin, Erythromycin

Bei gleichzeitiger Anwendung von Valproat mit Cimetidin oder Erythromycin können die Plasmaspiegel von Valproinsäure als Folge eines reduzierten Lebermetabolismus erhöht sein.

Fluoxetin

Vorsicht ist geboten, da die gleichzeitige Anwendung von Fluoxetin den Serumspiegel von Valproinsäure verändern (erhöhen oder verringern) kann. Daher wird eine Überwachung des Serumspiegels von Valproinsäure empfohlen.

Carbapenem-Antibiotika (z. B. Panipenem, Meropenem, Imipenem)

Wenn Carbapene gleichzeitig verabreicht wurden, wurde über einen Abfall der Valproinsäure im Blut berichtet, was zu einem Abfall der Valproinsäurewerte um 60-100% innerhalb von etwa zwei Tagen führte. Aufgrund des schnellen Beginns und des Ausmaßes der Abnahme wird die gleichzeitige Verabreichung von Carbapenem-Wirkstoffen bei Valproat-stabilisierten Patienten nicht als beherrschbar angesehen und sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Wenn eine Behandlung mit dieser Gruppe von Antibiotika erforderlich ist, sollte eine engmaschige Überwachung der Valproinsäure-Blutspiegel durchgeführt werden.

Rifampicin

Rifampicin kann die Valproinsäure-Blutspiegel senken, was zu einer verminderten therapeutischen Wirkung führt. Daher kann eine Valproat-Dosisanpassung bei gleichzeitiger Anwendung mit Rifampicin erforderlich sein.

Colestyramin

Colestyramin kann die Resorption von Valproat verringern.

Protease-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Valproat mit Proteasehemmern wie Lopinavir und Ritonavir kann dazu führen, dass die Werte der Valproinsäure-Metaboliten abnehmen.

Präparate mit ausgeprägter Proteinbindung

Arzneimittel mit einer hohen Proteinbindung, wie z.B. Acetylsalicylsäure, können Natriumvalproat aus der Plasmaproteinbindung verdrängen und den Anteil an freier Valproinsäure im Plasma erhöhen. Eine gleichzeitige Gabe von Natriumvalproat und Acetylsalicylsäure sollte deshalb bei Fieber und Schmerzen, besonders bei Säuglingen und Kleinkindern, unterbleiben.

Östrogenhaltige Arzneimittel, einschließlich östrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva

Östrogene sind Induktoren der UDP-Glukuronosyltransferase-Isoformen, die an der Valproat-Glukuronidierung beteiligt sind und können die Clearance von Valproat erhöhen, was zu einer verminderten Serumkonzentration von Valproat und möglicherweise zu einer verminderten Wirksamkeit von Valproat führen kann (siehe Abschnitt 4.4). Berücksichtigen Sie die Überwachung des Valproat Serumspiegels.

Im Gegensatz dazu hat Valproat keinen enzyminduzierenden Effekt. Dadurch verringert Valproat nicht die Wirksamkeit von östroprogestativen Wirkstoffen bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva erhalten.

Metamizol

Die gleichzeitige Anwendung von Valproat mit Metamizol, einem Induktor von metabolisierenden Enzymen, einschließlich CYP2B6 und CYP3A4, kann zu einer Verringerung des Plasmaspiegels von Valproat, sowie zu einer möglichen Abnahme der klinischen Wirksamkeit führen.

Daher ist Vorsicht geboten, wenn Metamizol und Valproat gleichzeitig verabreicht werden; klinisches Ansprechen und/oder Wirkstoffspiegel sollen angemessen überwacht werden.

Einfluss von Natriumvalproat auf andere Substanzen:

Lithium

Valproat beeinflusst die Serumkonzentrationen von Lithium nicht.

Diazepam

Bei gesunden Probanden wurde Diazepam von Valproat aus der Plasmaeiweißbindung verdrängt und seine Metabolisierung gehemmt. Bei Kombinationstherapie können die Konzentration des ungebundenen Diazepams erhöht und Plasmaclearance sowie Verteilungsvolumen des freien Diazepamanteils erniedrigt sein (um 25 bzw. 20%). Die Halbwertszeit bleibt jedoch unverändert.

Lorazepam

Bei gesunden Personen führte die gleichzeitige Verabreichung von Valproat und Lorazepam zu einer Verringerung der Plasmaclearance von Lorazepam um bis zu 40%.

Alkohol

Valproat kann die Wirkungen von Alkohol verstärken. Daher ist Alkoholkonsum während der Behandlung mit Valproat zu vermeiden.

Phenobarbital

Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Erhöhung der Phenobarbital-Konzentration durch Natriumvalproat, was sich, besonders bei Kindern, in einer starken Sedierung 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.

Primidon

Valproat erhöht die Primidon-Plasmaspiegel mit einer Verschlimmerung der nachteiligen Wirkungen (wie Sedierung); Diese Symptome hören normalerweise mit einer Langzeitbehandlung auf. Eine sorgfältige klinische Überwachung wird empfohlen, insbesondere zu Beginn einer Kombinationstherapie, gegebenenfalls mit einer Dosisanpassung.

Phenytoin

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 auch Abschnitt 4.8).

Valproat verringert die Gesamtplasmakonzentration von Phenytoin. Darüber hinaus erhöht Valproat die freie Form von Phenytoin mit möglichen Überdosierungssymptomen (Valproat verdrängt Phenytoin von seinen Plasmaproteinbindungsstellen und verringert seinen Lebermetabolismus). Daher wird eine sorgfältige klinische Überwachung empfohlen. Bei der Bestimmung der Phenytoin-Plasmaspiegel sollte insbesondere die freie Form bewertet werden (siehe Abschnitt 4.4, „Langzeittherapie“).

Carbamazepin

In der Kombinationstherapie Carbamazepin und Valproat 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.

Lamotrigin

Natriumvalproat führt zu einer Abnahme der Ausscheidung von Lamotrigin und somit zu einer deutlichen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit dieser Substanz. Es besteht der Verdacht, 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. Daher wird eine klinische Überwachung und Dosisreduktion von Lamotrigin (falls erforderlich) empfohlen.

Felbamat

Valproinsäure kann den Serumspiegel von Felbamat um ca. 50% erhöhen (durch Verringerung der durchschnittlichen Clearance von Felbamat um bis zu 16%). Die Dosierung muss entsprechend der klinischen Überwachung angepasst werden.

Neuroleptika, MAO-Hemmer, Antidepressiva, Benzodiazepine

In Kombination mit Benzodiazepinen, Barbituraten sowie Neuroleptika, MAO-Hemmern und Antidepressiva kann Valproat die zentraldämpfende 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.

Zidovudin

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

Vitamin-K-abhängige Antikoagulanzen und Acetylsalicylsäure

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Natriumvalproat und Antikoagulanzen oder Acetylsalicylsäure kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen. Deshalb werden bei gleichzeitiger Anwendung regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnungswerte empfohlen.

Temozolomid

Die gleichzeitige Anwendung von Temozolomid und Valproat kann die Temozolomid-Clearance geringfügig herabsetzen. Dies scheint jedoch klinisch nicht relevant zu sein.

Topiramat, Acetazolamid

Die gleichzeitige Anwendung von Valproat mit Topiramat und Acetazolamid wurde mit Enzephalopathie und / oder Hyperammonämie in Zusammenhang gebracht. Patienten sollten daher entsprechend überwacht werden.

Olanzapin

Valproat kann die Olanzapin-Plasmaspiegel reduzieren.

Rufinamid

Valproat kann dazu führen, dass die Plasmakonzentrationen von Rufinamid ansteigen. Dieser Effekt hängt von den Valproat-Plasmaspiegeln ab. Vorsicht ist besonders bei Kindern geboten, da diese Patientengruppe eher von dieser Interaktion betroffen ist.

Propofol

Valproat kann die Propofol-Blutkonzentration erhöhen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Valproat muss die Propofol-Dosis reduziert werden.

Nimodipin

Die gleichzeitige Behandlung mit Nimodipin und Valproinsäure kann zu einem Anstieg der Plasmakonzentration von Nimodipin um 50% führen.

Sonstige Wechselwirkungen

Es ist nicht auszuschließen, dass potenziell hepatotoxische Arzneimittel, sowie auch Alkohol, die Lebertoxizität von Valproinsäure verstärken können.

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.

Die gleichzeitige Anwendung von Valproat und Quetiapin kann das Risiko einer Neutropenie / Leukopenie erhöhen.

Valproinsäure kann die Verdrängung von Schilddrüsenhormonen aus Proteinbindungsstellen verursachen und ihren Stoffwechsel fördern. Dies kann zu einer falschen Verdachtsdiagnose von Hypothyreose führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Frauen im gebärfähigen Alter

Behandlung von Epilepsie

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

Behandlung von bipolaren Störungen

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

Teratogenität und Auswirkungen auf die Entwicklung durch eine Exposition im Mutterleib

Bei Frauen ist Valproat sowohl bei alleiniger Gabe als auch bei Gabe in Kombination mit anderen Arzneimitteln mit Anomalien des Neugeborenen assoziiert. Die verfügbaren Daten legen nahe, dass bei der Behandlung von Epilepsie die Anwendung von Valproat zusammen mit anderen Arzneimitteln zu einem höheren Risiko für angeborene Missbildungen führt als eine Valproat-Monotherapie.

Es wurde gezeigt, dass Valproat sowohl bei Tieren als auch beim Menschen die Plazentaschranke passiert.

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

Angeborene Missbildungen durch eine Exposition im Mutterleib

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

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

Die Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib kann durch Missbildungen des Ohres und/oder der Nase (Sekundäreffekt) und/oder durch direkte Toxizität auf die Hörfunktion auch zu Hörstörung/Taubheit führen. Es wurden Fälle sowohl mit einseitiger als auch mit beidseitiger Taubheit oder Hörstörung beschrieben. Der Ausgang wurde nicht bei allen Fällen berichtet. Wenn der Ausgang berichtet wurde, erholte sich die Mehrheit der Betroffenen nicht.

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

Neurologische Entwicklungsstörungen durch eine Exposition im Mutterleib

Die Daten zeigen, dass es bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, zu unerwünschten Wirkungen in Hinblick auf deren geistige und körperliche Entwicklung kommen kann. Das Risiko scheint dosisabhängig zu sein, doch anhand der verfügbaren Daten lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen. Über den genauen Schwangerschaftsabschnitt, in dem ein Risiko für diese Wirkungen besteht, gibt es keine gesicherten Erkenntnisse, und die Möglichkeit, dass das Risiko während der gesamten Schwangerschaft besteht, kann nicht ausgeschlossen werden.

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

Der Intelligenzquotient (IQ), der bei Kindern im Alter von 6 Jahren mit einer Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib bestimmt wurde, war 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 zeigen, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zur allgemeinen Studienpopulation ein erhöhtes Risiko für Störungen des autistischen Formenkreises (ca. 3-fach erhöht) und frühkindlichen Autismus (ca. 5-fach erhöht) aufweisen. Begrenzte Daten legen nahe, dass bei Kindern, die Valproat im Mutterleib ausgesetzt waren, eine höhere Wahrscheinlichkeit vorliegt, dass bei ihnen die Symptome einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) auftreten.

Frauen im gebärfähigen Alter

Östrogenhaltige Arzneimittel

Östrogenhaltige Arzneimittel, einschließlich östrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva, können die Clearance von Valproat erhöhen, was zu einer verminderten Serumkonzentration von Valproat und möglicherweise zu einer verminderten Wirksamkeit von Valproat führen kann (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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 soll 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 Frauen

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).
- Auf eine Kombination mit anderen Antiepileptika verzichten.
- Zusätzlich soll eine regelmäßige Kontrolle der Serumkonzentration vorgenommen werden. Nach einer etwa gleichbleibenden Konzentration der freien Valproinsäure im ersten und zweiten Trimenon wurde im dritten Trimenon bis zum Geburtstermin ein Anstieg von freiem Valproat auf das Dreifache beobachtet.
- Valproat passiert die Plazenta und erreicht im fetalen Serum höhere Konzentrationen als im maternalen Serum.

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

Risiken für Neugeborene

- In sehr seltenen Fällen wurde bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Valproat behandelt worden waren, über das Auftreten eines hämorrhagischen Syndroms berichtet. Dieses hämorrhagische Syndrom geht mit Thrombozytopenie, Hypofibrinogenämie und/oder einer Abnahme anderer Gerinnungsfaktoren einher. Auch von Todesfällen durch völliges Fehlen von Fibrin (Afibrinogenämie) ist berichtet worden. Dieses Syndrom muss jedoch von einem Abfall Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren, der durch Phenobarbital und Enzyminduktoren verursacht wird, unterschieden werden. Daher sollen Blutplättchen, Fibrinogenspiegel und Gerinnungsfaktoren im Plasma bei Neugeborenen untersucht und 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.

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

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

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

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

Stillzeit

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

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

Fertilität

Bei Frauen, die Valproat anwenden, wurde über Amenorrhoe, polyzystische Ovarien und erhöhte Testosteronspiegel berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Verabreichung von Valproat kann auch die Fruchtbarkeit bei Männern beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8). Aus

Fallberichten geht hervor, dass die Fertilitätsstörungen nach dem Absetzen der Behandlung reversibel sind.

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

Zu Beginn einer Therapie mit Natriumvalproat, bei höherer Dosierung und/oder in Kombination mit am Zentralnervensystem wirkenden Arzneimitteln können zentralnervöse Wirkungen wie z.B. Schläfrigkeit 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 Alkoholgenuß.

Die aus der Behandlung mit Natriumvalproat resultierende Anfallskontrolle befähigt in vielen Fällen die Patienten erst zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr.

Die Patienten sind jedoch darauf aufmerksam zu machen, dass vor allem bei antiepileptischer Kombinationstherapie oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Benzodiazepinen vorübergehend Benommenheit auftreten kann (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

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
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Myelo-dysplastisches Syndrom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie, Thrombozytopenie	Panzytopenie**, Leukopenie**	Knochenmarks-dysfunktion (einschließlich Aplasie der roten Blutkörperchen, Agranulozytose, makrozytäre Anämie, Makrozytose)
Erkrankungen des Immunsystems				allergische Reaktionen (von Hautausschlag bis zu anderen Überempfindlichkeitsreaktionen)
Endokrine Erkrankungen			Syndrom der inadäquaten	Hypothyreose Anstieg der

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
			ADH-Sekretion (SIADH), Hyperandrogenämie (Hirsutismus, Virilismus, Akne, männliche Alopezie und / oder erhöhter Androgenspiegel)	Testosteronwerte
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie, Anorexie**, gesteigerter Appetit**, Gewichtszunahme**		Hyperammonämie**, Fettleibigkeit
Psychiatrische Erkrankungen		Reizbarkeit*, Halluzinationen*, Verwirrtheit*, Aggression*, Erregung*, Aufmerksamkeitsstörung*		abnormales Verhalten*, psychomotorische Hyperaktivität*, Lernschwäche*
Erkrankungen des Nervensystems	Tremor**	Extrapyramidale Störungen, Stupor**, Somnolenz**, Krämpfe, Gedächtnisschwäche, Kopfschmerzen, Nystagmus, Schwindel	Koma**, Spastizität, Ataxie, Enzephalopathie, Lethargie**, reversibler Parkinsonismus, Parästhesien, verstärkte Krämpfe (siehe Abschnitt 4.4)	chronische Enzephalopathie**, reversible Demenz**, Hirnatrophie**, kognitive Beeinträchtigung, Doppeltsehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Gehörverlust		
Gefäßerkrankungen		Blutungen	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Pleuraerguss	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Zahnfleisch-erkrankungen, insbesondere	Hyper-salivation, Pankreatitis**	

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
		gingivale Hyperplasie, Oberbauchschmerzen**, Durchfall**		
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Überempfindlichkeitsreaktionen, Vorübergehender und/oder dosisabhängiger Haarausfall, Nagel und Nagelbett-erkrankungen	Angioödeme, Ausschlag, Haarabnormalitäten (z. B. veränderte Haartextur, Veränderung der Haarfarbe, abnormes Haarwachstum	toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS-Syndrom)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			verminderte Knochenmineraldichte**, Osteopenie**, Osteoporose und Frakturen**	systemischer Lupus erythematosus, Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harninkontinenz	Niereninsuffizienz	Enuresis*, tubulo-interstitielle Nephritis, reversibles Fanconi-Syndrom**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Dysmenorrhö	Amenorrhö	männliche Infertilität, polyzystisches Ovarialsyndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Hypothermie, periphere Ödeme	Bei versehentlicher Verabreichung in eine Arterie oder neben die Vene kann es zu Gewebeschäden kommen. Entzündungen an der Einstichstelle,

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
				Schmerzen.
Untersuchungen				Verminderte Gerinnungsfaktoren**, abnorme Gerinnungstests**, Biotin-Mangel / Biotinidase-Mangel

* Diese unerwünschten Reaktionen wurden vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen beobachtet.

**** Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:**

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Thrombozytopenie (v.a. bei Kindern) oder Leukopenie, die sich oft unter Beibehalten der Medikation, aber immer nach Absetzen von Valproat vollständig zurückbildet.

In Einzelfällen kann eine Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion zu Lymphopenien, Neutropenien, Panzytopenien oder Anämie führen.

Natriumvalproat kann mit nicht bekannter Häufigkeit zu einer erniedrigten Konzentration von Fibrinogen und/oder Gerinnungsfaktor VIII führen sowie die sekundäre Phase der Plättchenaggregation hemmen und dadurch eine verlängerte Blutungszeit bedingen.

Über eine isolierte Verminderung der Fibrinogenkonzentration, meist ohne klinische Anzeichen und insbesondere bei hohen Dosen, wurde berichtet.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Eine Gewichtszunahme sollte genau überwacht werden, da dies ein Risiko für die Entwicklung des polyzystischen Ovarialsyndroms darstellen kann. Magersucht oder erhöhter Appetit können ebenfalls auftreten.

Fälle von isolierter und mäßiger Hyperammonämie ohne Veränderung der Leberfunktionstests können ohne klinische Manifestation und ohne die Notwendigkeit eines Abbruchs der Behandlung auftreten.

Hyperammonämie kann auch mit neurologischen Symptomen einhergehen (siehe unten und Abschnitt 4.4). In solchen Fällen werden weitere Untersuchungen empfohlen.

Psychiatrische Erkrankungen

Depression kann mit nicht bekannter Häufigkeit auftreten.

Die Vigilanz kann gesteigert werden. Diese Wirkung ist im Allgemeinen positiv, doch kann es gelegentlich auch zu Aggression, Hyperaktivität und Verhaltensauffälligkeit kommen.

Erkrankungen des Nervensystems

Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Benommenheit, Tremor und Parästhesien, Spastizität und Ataxie, Reizbarkeit, Hyperaktivität, Halluzinationen und Tinnitus wurden berichtet.

Ebenfalls traten Verwirrtheit, manchmal fortschreitend zu Stupor und Lethargie auf, die z.T. mit einer Zunahme der Anfallsfrequenz verbunden sein können und auch zur Enzephalopathie führen können. Sie werden vor allem bei sehr rascher Aufdosierung von Natriumvalproat sowie bei epileptischer Kombinationstherapie (v.a. Phenobarbital oder Topiramal) beobachtet und sind bei Dosisreduktion oder bei Absetzen der Therapie reversibel.

Einzelfälle von Demenz, vergesellschaftet mit zerebraler Atrophie, die nach Absetzen der Medikation reversibel waren, wurden berichtet.

Eine Enzephalopathie kann kurz nach der Verabreichung von Valproat enthaltenden Arzneimitteln auftreten. Dieser Effekt ist nach Absetzen des Arzneimittels reversibel; seine Pathogenese bleibt unklar. In Verbindung mit diesem Effekt wurden erhöhte Ammoniumkonzentrationen und bei gleichzeitiger Anwendung von Phenobarbital erhöhte Phenobarbital-Konzentrationen berichtet (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Langzeittherapie in Kombination 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.

Chronische Enzephalopathien mit neurologischen Symptomen und Störungen höherer kortikaler Funktionen können insbesondere bei höheren Dosen oder Polytherapie auftreten. Die Pathogenese dieser Effekte bleibt unklar.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Über Tinnitus und Hörverlust (reversibel oder irreversibel) wurde berichtet, ein ursächlicher Zusammenhang wurde jedoch nicht festgestellt.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Oberbauchschmerzen oder Durchfall können auftreten (insbesondere zu Beginn der Behandlung). Diese Nebenwirkungen verschwinden in der Regel nach einigen Tagen, ohne die Behandlung abzubrechen.

Pankreatitis kann auftreten (manchmal tödlich). Das Risiko ist bei Kindern, insbesondere unter Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, erheblich erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Dosisabhängige Gewichtszunahme oder -abnahme, erhöhter Appetit oder auch Appetitlosigkeit sowie Geschmacksstörungen, Hypersalivation, Diarrhö, Erbrechen, Schluckauf wurden berichtet.

Leber- und Gallenerkrankungen

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

Besondere Aufmerksamkeit muss im Laufe der Behandlung auf die folgenden Anzeichen einer Leber-, evtl. auch Pankreasschädigung gerichtet werden:

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

In Einzelfällen wurde über eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse mit ähnlichen vorausgehenden Symptomen und zum Teil tödlichem Ausgang berichtet.

Hinsichtlich dieser Anzeichen sollten Säuglinge und Kleinkinder ärztlich engmaschig überwacht werden. Sind die oben erwähnten Beschwerden anhaltend oder schwerwiegend, so sind neben einer gründlichen Untersuchung auch entsprechende Laboruntersuchungen vorzunehmen.

Selten wurden Porphyrien berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Bei versehentlicher intraarterieller oder perivenöser Applikation ist mit Gewebeschäden zu rechnen.

Sehr selten: Die Einnahme von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln führte in Einzelfällen zu Reaktionen der Haut (Erythema multiforme) und Veränderungen in den immunologischen Abwehrmechanismen (Vaskulitis, Lupus erythematodes). Allergische Reaktionen wurden berichtet. Daneben wurden einzelne Ausnahmefälle von schweren Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom) berichtet.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Bei Patienten, die mit valproinsäurehaltigen Arzneimitteln über lange Zeit behandelt wurden, gibt es Berichte über verminderte Knochendichte, Osteopenie, Osteoporose und Frakturen. Der Mechanismus, durch den valproinsäurehaltige Arzneimittel den Knochenmetabolismus beeinflussen, wurde noch nicht identifiziert.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Einzelfälle eines nach Absetzen von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln reversiblen Fanconi-Syndroms (metabolische Azidose, Phosphaturie, Aminoazidurie, Glucosurie) wurden in der Literatur berichtet, der Mechanismus ist jedoch bis jetzt unklar.

Häufigkeit nicht bekannt: Enuresis bei Kindern.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten kam es zu Gynäkomastie.

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Angeborene Missbildungen und Entwicklungsstörungen können vorkommen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Nach Gabe von Convulex-Injektionslösung können wenige Minuten nach Applikation Übelkeit und Benommenheit auftreten, was sich innerhalb von wenigen Minuten spontan wieder zurückbildet.

Entzündungen an der Einstichstelle; unspezifische Schmerzen.

Untersuchungen

Eine isolierte und mäßig ausgeprägte Hyperammonämie bei normalen Lebertestwerten kann auftreten, ohne klinisch manifest zu werden und ohne einen Therapieabbruch erforderlich zu machen.

Gerinnungsfaktoren können verringert sein, abnormale Gerinnungstests (z.B. verlängerte Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit oder INR) sind möglich.

Kinder und Jugendliche

Das Sicherheitsprofil von Valproat bei Kindern und Jugendlichen ist vergleichbar mit dem von Erwachsenen, aber einige Nebenwirkungen sind schwerwiegender oder werden hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen beobachtet. Insbesondere bei Säuglingen und Kleinkindern besteht ein besonderes Risiko für schwere Leberschäden, insbesondere unter 3 Jahren. Kleinkinder sind auch einem besonderen Risiko für Pankreatitis ausgesetzt. Diese Risiken nehmen mit zunehmendem Alter ab (siehe Abschnitt 4.4). Psychiatrische Störungen wie Aggression, Unruhe, Aufmerksamkeitsstörung, abnormales Verhalten, psychomotorische Hyperaktivität und Lernstörung werden hauptsächlich bei Kindern und Jugendlichen 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation sollte das Vorliegen einer Mehrfach-Intoxikation durch mögliche Einnahme mehrerer Arzneimittel, beispielsweise in suizidaler Absicht, einbezogen werden.

Natriumvalproat besitzt bei therapeutischen Serumspiegeln (Bereich 40 - 100 µg/ml) eine relativ geringe Toxizität. Sehr selten wurden akute Intoxikationen mit Valproinsäure bei Serumspiegeln über 100 µg/ml bei Erwachsenen und Kindern beobachtet. Einzelfälle akuter und chronischer Überdosierungen mit tödlichem Ausgang sind aus der Literatur bekannt.

Symptome

Zu den Symptomen und Anzeichen einer massiven Überdosierung gehören Koma, Muskelschwäche, Hyporeflexie / Areflexie, Miosis, eingeschränkte Atemfunktion, metabolische Azidose, Hypotonie und Kreislaufkollaps / Schock. Die Symptome können jedoch erheblich variieren. Sehr hohe Plasmaspiegel von Valproinsäure führen zu neurologischen Störungen, z.B. erhöhtes Risiko für Krampfanfälle. Hirnödeme und intrakranielle Hypertension wurden berichtet. Einzelne Fälle von massiver Überdosierung mit tödlichem Ausgang sind veröffentlicht. Aufgrund des in der Valproat-Formulierung enthaltenen Natriumgehalts kann es bei Überdosierung zu einer Hypernatriämie kommen.

Maßnahmen

Kein spezifisches Antidot ist bekannt.

Die Behandlung einer Überdosierung sollte symptomatisch sein, einschließlich Aktivitäten zur Eliminierung des Wirkstoffs und Unterstützung von Vitalfunktionen:

(Bei einer durch orale Gabe verursachten Intoxikation: induziertes Erbrechen, Magenspülung (bis zu 10 bis 12 Stunden nach Einnahme) mit Aspirationsschutz und) Überwachung im Rahmen der Intensivmedizin, assistierte Beatmung, wenn notwendig.

Hämodialyse, Hämo-perfusion und forcierte Diurese wurden erfolgreich eingesetzt, jedoch wird nur der freie Anteil an Valproinsäure (ca. 10%) eliminiert. Peritonealdialyse zeigt wenig Wirkung. Es liegen keine ausreichenden Erfahrungen hinsichtlich der Wirkung von Kohle-Hämo-perfusion, totalem Plasma-Ersatz und Plasma-Transfusion vor. Daher wird eine intensive internistische Behandlung ohne besondere Entgiftungsart empfohlen, insbesondere bei Kindern, jedoch mit einer Überwachung des Wirkstoffspiegels.

Intravenöses Naloxon wurde auch manchmal in Verbindung mit oral verabreichter Aktivkohle verwendet, um den Bewusstseinszustand des Patienten zu verbessern.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Fettsäurederivate, Valproinsäure
ATC-Code: N03AG01

Valproinsäure ist ein Antiepileptikum, das keine strukturelle Ähnlichkeit mit anderen anti-konvulsiven Wirkstoffen zeigt. Valproinsäure ist in Wasser sehr schwer löslich (1:800), als Natriumsalz ist es in Wasser sehr leicht löslich (1:0,4).

Wirkmechanismus

Als Wirkmechanismen von Valproinsäure werden eine Erhöhung der GABA-mediierten Inhibition durch einen präsynaptischen Effekt auf den GABA-Metabolismus und/oder eine direkte postsynaptische Wirkung auf die Ionenkanäle der neuronalen Membran angenommen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Am Menschen zeigt Valproinsäure eine antikonvulsive Wirksamkeit.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Eine Meta-Analyse von randomisierten, placebokontrollierten Studien mit 11 Antiepileptika (insgesamt 199 Studien, in denen 27.863 Patienten in der Verumgruppe und 16.029 Patienten in der Placebogruppe eingeschlossen waren) in der Behandlung von Epilepsie, psychiatrischen Erkrankungen (inklusive bipolare Störungen, Schizophrenie und Angststörung) oder anderen Erkrankungen (inklusive neuropathische Schmerzen) hat gezeigt, dass Antiepileptika mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse (Suizidgedanken und -versuche) im Vergleich zu Placebo verbunden sind. Die Ereignisse waren gleichmäßig über alle untersuchten Präparate verteilt und traten zwischen der zweiten und 24. Behandlungswoche auf. Das Risiko für Suizidgedanken und -versuche bei Patienten mit einer Antiepileptika-Therapie wird auf 0,43% geschätzt, nahezu doppelt so hoch wie in der Placebogruppe (0,24%), was einer Zunahme um 2 pro 1000 Patienten in der Verumgruppe verglichen mit der Placebogruppe entspricht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Steady-state-Serumspiegel werden in der Regel mit der intravenösen Darreichungsform innerhalb einiger Minuten erreicht und durch die Infusion aufrechterhalten.

Der mittlere therapeutische Bereich der Serumkonzentration wird mit 40 - 100 µg/ml angegeben.

Oberhalb von 100 µg/ml ist vermehrt mit Nebenwirkungen bis hin zur Intoxikation zu rechnen.

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, 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- und 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, Elimination

Die Biotransformation erfolgt über Glukuronidierung sowie β -, ω -(Omega) und ω -1(Omega-1)-Oxidation. Etwa 20% der applizierten Dosis treten nach renaler Exkretion als Ester-Glukuronid

im Harn auf. Es existieren mehr als 20 Metabolite, wobei die der Omega-Oxidation als hepatotoxisch angesehen werden.

Weniger als 5% der applizierten Dosis Valproinsäure erscheinen unverändert im Urin.

Hauptmetabolit ist die 3-Keto-Valproinsäure, die zu 20 bis 40% im Harn auftritt. Dieser Metabolit ist bei der Maus antikonvulsiv wirksam, beim Menschen ist die Wirkung noch nicht geklärt.

Plasmaclearance, Plasmahalbwertszeit

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

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

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

Bei Leberkranken ist die Halbwertszeit verlängert. Im Falle von Überdosierung wurden Halbwertszeiten 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 Plasmakonzentration bei gleich hoher Dosierung. Ferner ist zu beobachten, dass sich im Verlauf der Schwangerschaft die Plasmaproteinbindung verändern und der freie (therapeutisch wirksame) Anteil der Valproinsäure zunehmen kann.

Ab einem Alter von 10 Jahren haben Kinder und Jugendliche ähnliche Valproat-Clearances wie Erwachsene. Bei pädiatrischen Patienten 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. In einer Überprüfung der wissenschaftlichen Literatur zeigte die Valproat-Halbwertszeit bei Säuglingen unter zwei Monaten eine beträchtliche Variabilität im Bereich von 1 bis 67 Stunden. Bei Kindern im Alter von 2 bis 10 Jahren ist die Valproat-Clearance um 50% höher als bei Erwachsenen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

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

Diese Daten zeigen, dass die akute Toxizität von Natriumvalproat an der Maus und Ratte bei i.v. Gabe etwas stärker ausgeprägt ist als bei oraler Gabe. Die LD₅₀ i.v. liegt bei der Maus und der Ratte etwa 40fach über der empfohlenen maximalen therapeutischen Tagesdosis (40 mg/kg KG beim Erwachsenen).

Chronische Toxizität

Eine 4-Wochen-Toxizitätsstudie mit i.v. Verabreichung von Natriumvalproat an Beagle-Hunden zeigte bei Gabe von 50 mg/kg KG/Tag (verabreicht in 2 geteilten Dosen zu je 25 mg/kg KG) keine toxischen Veränderungen.

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden bei Dosierungen ab 250 mg/kg bei Ratten und ab 90 mg/kg (orale Applikation) bei Hunden eine Atrophie der Hoden, Degeneration des

Ductus deferens und eine insuffiziente Spermatogenese sowie Lungen- und Prostataveränderungen festgestellt.

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

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

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

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Mutagenitätstests 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, Skelettmisbildungen und Herzmissbildungen. Diese Missbildungen treten in ähnlicher Häufigkeit auch bei anderen Antiepileptika auf. Bilaterale Aplasie des Radius scheint ein seltener, aber spezifischer Effekt von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln zu sein. Gleichzeitig ist die Einnahme von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln 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 Valproat 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.

Lokale Verträglichkeit

Natriumvalproat-Injektionslösung zeigte nach einmaliger Applikation am Kaninchen eine relativ gute intravenöse Verträglichkeit. Mehrfachapplikationen von 50 mg/kg KG 2-mal täglich in die gleiche Ohrvene verursachten Ödeme, Thrombosen und Nekrosen der Vene. Hunde vertrugen zweimal täglich 20 mg/kg KG über 5 Tage ohne klinische Anzeichen von Unverträglichkeit. Perivenöse Gaben führten bei einmaliger Applikation am Kaninchen zu Erythemen, Ödemen und Nekrosen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphatdodecahydrat
Natriumhydroxid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Bei gleichzeitiger intravenöser Gabe anderer Arzneimittel ist Convulex-Injektionslösung über einen gesonderten Zugang zu verabreichen, da Inkompatibilitäten nicht auszuschließen sind. Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 4.2. aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre im Originalbehältnis.

Zubereitete Infusionslösungen, die Convulex enthalten, sind innerhalb von 24 Stunden zu verbrauchen und bis zum Gebrauch bei 20-25° C zu lagern. Der Rest ist zu verwerfen. Nur klare und farblose bis höchstens schwach gelbliche Lösung verwenden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Aufbewahrungsbedingungen für die zubereitete Infusionslösung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 Ampullen zu je 5 ml aus farblosem Glas, Glastyp I.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Für Hinweise siehe Abschnitt 4.2.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-25002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Juli 2003

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig