

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 50 mg/ml-Sirup für Kinder

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml enthält 50 mg Natriumvalproat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 ml enthält:

800 mg Maltitol (E 965),

1,0 mg Methyl-4-Hydroxybenzoat,

0,4 mg Propyl-4-Hydroxybenzoat,

ca. 7,7 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sirup

Farblose bis schwach gelbliche Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Convulex 50 mg/ml-Sirup für Kinder wird angewendet zur Behandlung primär generalisierter, sekundär generalisierter und partieller epileptischer Anfallsformen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Convulex-Sirup ist besonders zur Behandlung von Kleinkindern geeignet, da durch den guten Geschmack die Arzneimittelaufnahme erleichtert wird.

Convulex-Sirup enthält den Zuckerersatzstoff Maltitol und fördert daher nicht die Bildung von Karies.

Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter

Die Behandlung mit Valproat muss von einem in der Therapie von Epilepsie 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 (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6) und das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss in regelmäßigen Abständen reevaluiert werden.

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

Männer

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

Dosierung

Zur genauen Dosierung liegt der Packung eine graduierte Dosierspritze bei.

Für die individuelle Dosierung stehen verschiedene Stärken bzw. Darreichungsformen von Convulex zur Verfügung.

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).

Bei Monotherapie mit Natriumvalproat kann die gesamte Tagesdosis auch in einer einmaligen abendlichen Gabe eingenommen werden (bis zu einer Dosis von 15 mg/kg/Tag).

Die Tagesdosis richtet sich nach Alter und Körpergewicht. Die optimale Dosierung soll vor allem anhand der Anfallskontrolle bestimmt werden; Routinemessungen der Plasmaspiegel sind im Normalfall nicht erforderlich. Wenn jedoch keine ausreichende Anfallskontrolle erzielt werden kann oder der Verdacht auf Nebenwirkungen besteht, kann die Messung von Plasmakonzentrationen hilfreich sein (siehe Abschnitt 5.2).

Monotherapie

Kinder und Jugendliche

Initial werden 10 bis 20 mg/kg Körpergewicht täglich verabreicht, dann schrittweise Dosiserhöhung um 5 - 10 mg/kg in 3- bis 7-tägigen Intervallen, bis Anfallsfreiheit erreicht ist. Im Allgemeinen liegt die dafür erforderliche Dosierung im Bereich von 20 - 30 mg/kg Körpergewicht täglich (siehe auch Dosiertabelle zur Orientierung). Kann damit keine ausreichende Anfallskontrolle erzielt werden, ist eine weitere Dosissteigerung auf 35 mg/kg Körpergewicht pro Tag möglich. In Einzelfällen können auch Dosierungen über 40 mg/kg/Tag erforderlich sein.

Bei Kindern, die Dosierungen von mehr als 40 mg/kg/Tag benötigen, sind klinisch-chemische und hämatologische Parameter regelmäßig zu kontrollieren.

Kinder ab 20 kg Körpergewicht

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt im Allgemeinen 300 mg pro Tag.

Folgende Tagesdosen werden für Valproat empfohlen (Tabelle zur Orientierung):

| Alter | Körpergewicht (kg) | Durchschnittliche Dosierung | |
|---------------|-----------------------|-----------------------------|------------|
| | | mg/Tag | ml/Tag |
| 3 - 6 Monate | ≈ 5,5 - 7,5 | 150 | 3 ml |
| 6 - 12 Monate | ≈ 7,5 - 10 | 150 - 300 | 3 - 6 ml |
| 1 - 3 Jahre | ≈ 10 - 15 | 300 - 450 | 6 - 9 ml |
| 3 - 6 Jahre | ≈ 15 - 20 | 450 - 600 | 9 - 12 ml |
| 7 - 11 Jahre | ≈ 20 - 40 | 600 - 1200 | 12 - 24 ml |

Patienten mit Niereninsuffizienz und/oder Leberfunktionsstörungen

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). Die Dosisanpassung soll sich bei diesen Patienten am klinischen Bild orientieren, da die Plasmaspiegel falsch interpretiert werden könnten (siehe auch Abschnitt 5.2). Für Patienten mit Leberfunktionsstörungen siehe auch Abschnitt 4.3.

Kombinationstherapie

Wird bei Patienten, die bereits mit anderen Antiepileptika behandelt werden, eine Therapie mit Convulex begonnen, muss die Dosierung der bestehenden Medikation langsam verringert werden. Die Therapie mit Convulex hat einschleichend zu erfolgen, wobei die Zieldosis nach etwa 2 Wochen erreicht werden soll. Wenn Convulex in Kombination mit Antiepileptika angewendet wird, die eine Induktion der Aktivität von Leberenzymen bewirken, wie z.B. Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin, kann eine Dosiserhöhung um 5 - 10 mg/kg/Tag erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.5).

Nach Absetzen bekannter Leberenzyminduktoren kann unter Umständen auch mit einer verringerten Dosierung von Convulex eine ausreichende Anfallskontrolle aufrechterhalten werden. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Barbituraten ist vor allem bei Anzeichen von Sedierung (besonders bei Kindern) deren Dosis zu reduzieren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Convulex-Sirup soll während oder nach den Mahlzeiten eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Die Epilepsie-Behandlung ist immer eine Langzeittherapie.

Über die Doseinstellung, die Behandlungsdauer und das Absetzen von Convulex soll ein Facharzt (Neurologe/Neuropädiater) aufgrund der individuellen Situation entscheiden. Im Regelfall ist eine Verringerung der Dosis oder ein Absetzen des Arzneimittels frühestens nach 2- bis 3-jähriger Anfallsfreiheit in Erwägung zu ziehen. Das Absetzen muss schrittweise über einen Zeitraum von einem bis zwei Jahren erfolgen. Kinder kann man aus der Dosierung pro kg Körpergewicht „herauswachsen“ lassen, statt ihre Dosis dem Alter entsprechend anzupassen; der EEG-Befund darf sich dabei jedoch nicht verschlechtern.

Erfahrungen mit der Langzeitanwendung von Valproat liegen nur in begrenztem Umfang vor, dies gilt besonders für Kinder unter 6 Jahren.

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 bestehenden Lebererkrankungen (akute Hepatitis, chronische Hepatitis)
- bei schweren Leberfunktionsstörungen in der Familienanamnese, besonders, wenn sie auf Arzneimittel zurückzuführen sind (besonders auf Valproat)
- bei manifester schwerer Pankreasfunktionsstörung
- bei hepatischer Porphyrie
- 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 bei Kindern

- im Alter unter zwei Jahren, bei denen der Verdacht auf eine POLG-verwandte Erkrankung besteht (siehe Abschnitt 4.4)
- 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)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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:

- 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).

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 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.

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 abzurechnen 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 Risikoauflärung 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 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.

Etwaige 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.

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).

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.

Systemischer Lupus erythematoses

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

Carbapeneme

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

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.

Schilddrüsenhormone

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

Suizid/Suizidgedanken

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Meta-Analyse randomisierter placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten (siehe auch Abschnitt 5.1). Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Convulex 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.

Epilepsie

Plötzliches Absetzen von Valproat kann zu gehäufte Anfallsaktivität führen.

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).

Diabetiker

Da Valproat überwiegend renal – teilweise in Form von Ketonkörpern – ausgeschieden wird, kann der Harntest zur Feststellung von Diabetes zu falsch-positiven Ergebnissen führen.

Hinweis für Diabetiker

Convulex 50 mg/ml-Sirup für Kinder ist mit künstlichem Süßstoff gesüßt und daher für Diabetiker geeignet. Der Kohlenhydratgehalt von 0,05 BE/ml Sirup ist bei der Diabeteseinstellung zu berücksichtigen.

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.

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.

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).

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).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Convulex-Sirup enthält Maltitol-Lösung (E 965). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Convulex-Sirup enthält als Konservierungsmittel Parabene (Methyl-4-Hydroxybenzoat, Propyl-4-Hydroxybenzoat). Diese können allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen. Dieses Arzneimittel enthält 92,4 mg Natrium pro 12 ml, entsprechend 4,62% der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g (siehe Abschnitt 4.2 Tagesdosen).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von Valproat auf andere Arzneimittel

Neuroleptika, MAO-Hemmer, Antidepressiva, Benzodiazepine

Valproat kann die Wirkung anderer psychotroper Substanzen, etwa Neuroleptika, MAO-Hemmer, Antidepressiva und Benzodiazepine, verstärken; es empfiehlt sich daher eine sorgfältige medizinische Überwachung und gegebenenfalls Dosisanpassung. Die Kombination mit Clonazepam kann Absencen induzieren.

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

Valproat erhöht (über eine Hemmung des hepatischen Metabolismus) die Phenobarbital-Plasmakonzentration und kann dadurch, vor allem bei Kindern, zu Sedierung führen. Während der ersten 15 Tage einer Kombinationstherapie wird daher eine konsequente medizinische Überwachung und bei Auftreten von Sedierung eine unverzügliche Verringerung der Phenobarbitaldosierung empfohlen. Die Bestimmung der Plasmaspiegel von Phenobarbital kann erforderlich sein.

Primidon

Valproat erhöht die Primidonplasmaspiegel, wodurch es zu verstärkten Nebenwirkungen von Primidon (wie etwa Sedierung) kommen kann; derartige Symptome gehen bei längerfristiger Behandlung üblicherweise zurück. Besonders zu Beginn einer Kombinationsbehandlung empfiehlt sich eine sorgfältige medizinische Überwachung. Falls erforderlich, ist eine Dosisanpassung durchzuführen.

Phenytoin

Valproat bewirkt eine Senkung der Gesamt-Plasmakonzentration von Phenytoin. Darüber hinaus führt es zu einem Anstieg der freien Phenytoinanteile und dadurch möglicherweise zu Symptomen einer Überdosierung (Valproat verdrängt Phenytoin aus der Plasma-proteinbindung und hemmt seinen hepatischen Metabolismus). Daher wird eine sorgfältige medizinische Überwachung empfohlen. Bei Bestimmung der Phenytoinplasmaspiegel sind besonders die freien Anteile zu berücksichtigen (siehe auch Abschnitt 4.2, "Kombinationstherapie" und Abschnitt 4.4, "Langzeittherapie").

Carbamazepin

Im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Valproat und Carbamazepin wurde über das Auftreten klinisch-toxischer Effekte berichtet, da Valproat die toxischen Wirkungen von Carbamazepin verstärken kann. Eine sorgfältige medizinische Überwachung empfiehlt sich besonders zu Beginn einer Kombinationsbehandlung; gegebenenfalls ist die Dosierung entsprechend anzupassen.

Lamotrigin

Valproat kann den Metabolismus von Lamotrigin verringern und zu einer Verlängerung seiner mittleren Halbwertszeit führen. Die kombinierte Anwendung von Lamotrigin und Valproat kann das Risiko von (schweren) Hautreaktionen, vor allem bei Kindern, erhöhen. Daher werden eine klinische Überwachung und eine Dosisreduktion von Lamotrigin (falls erforderlich) empfohlen.

Zidovudin

Valproat kann die Plasmakonzentration von Zidovudin erhöhen, wodurch es zu einer Verstärkung von dessen toxischen Wirkungen kommen kann.

Vitamin-K-abhängige Antikoagulanzen und Acetylsalicylsäure

Die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin und anderen Antikoagulanzen vom Cumarin-Typ sowie der thrombozytenaggregationshemmende Effekt von Acetylsalicylsäure können infolge ihrer Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung durch Valproat erhöht sein. Häufige Kontrollen der Thromboplastinzeit während der oralen Antikoagulation sind angezeigt.

Felbamat

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

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.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Valproat

Enzyminduzierende Antiepileptika (einschließlich Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin)

Enzyminduzierende Antiepileptika können die Valproatkonzentration im Plasma senken. Bei Kombinationstherapie sollte die Dosierung anhand der Blutspiegel 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 (siehe oben).

Felbammat

Die kombinierte Anwendung von Felbammat 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.

Präparate mit ausgeprägter Proteinbindung

Bei gleichzeitiger Anwendung von Natriumvalproat und Präparaten mit ausgeprägter Proteinbindung (z.B. Acetylsalicylsäure) können die Plasmaspiegel der freien Valproinsäure erhöht sein. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Valproinsäure enthalten, mit solchen, die Acetylsalicylsäure enthalten, soll bei Kindern unter 12 Jahren unterbleiben und bei Jugendlichen nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.

Cimetidin, Erythromycin

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

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.

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.

Protease-Inhibitoren

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

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 östrogenhaltigen 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.

Sonstige Wechselwirkungen

Bei kombinierter Anwendung von Natriumvalproat mit neueren Antiepileptika, deren pharmakodynamische Eigenschaften noch nicht hinreichend geklärt sind, ist Vorsicht geboten.

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).

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 (siehe Abschnitt 5.2).

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 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.

Schwangere Frauen

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.

Aufgrund der vorliegenden Daten soll eine antiepileptische Behandlung bei Schwangeren vorzugsweise als Monotherapie erfolgen. Die Inzidenz von Neuralrohrdefekten steigt mit der Dosishöhe, vor allem bei Dosierungen oberhalb von 1000 mg täglich. Jede Schwangerschaft ist mittels Ultraschall und anderer geeigneter Methoden sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

- Risiken für das Neugeborene

- Sehr selten wurde über das Auftreten eines hämorrhagischen Syndroms bei Neugeborenen berichtet, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Valproat behandelt wurden. Dieses hämorrhagische Syndrom geht mit Thrombozytopenie, Hypofibrinogenämie und/oder einer Abnahme anderer Gerinnungsfaktoren einher. Auch über das Auftreten einer potenziell tödlichen Afibrinogenämie wurde berichtet. Das Syndrom ist jedoch von einer Abnahme der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren zu differenzieren, die durch Phenobarbital und andere Enzyminduktoren ausgelöst werden kann. Beim Neugeborenen sind daher Kontrollen der Thrombozytenzahl, des Plasmafibrinogens, des Gerinnungsstatus und der Gerinnungsfaktoren durchzuführen.
- 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 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

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 ADH-Sekretion (SIADH), Hyperandrogenämie (Hirsutismus, Virilismus, Akne, männliche Alopezie und / | Hypothyreose Anstieg der Testosteronwerte |

| Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten |
|--|-------------|--|---|---|
| | | | oder erhöhter Androgenspiegel) | |
| 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, Zahnfleischerkrankungen, insbesondere gingivale Hyperplasie, Oberbauchschmerzen**, Durchfall** | Hyper-salivation, Pankreatitis** | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4) | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes | | Überempfindlichkeitsreaktionen, Vorübergehender | Angioödeme, Ausschlag, Haar- | toxische epidermale Nekrolyse, |

| Systemorganklasse | Sehr häufig | Häufig | Gelegentlich | Selten |
|--|-------------|--|---|---|
| | | und/oder dosisabhängiger Haarausfall, Nagel und Nagelbett-erkrankungen | abnormalitäten (z. B. veränderte Haartextur, Veränderung der Haarfarbe, abnormes Haarwachstum | Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS-Syndrom) |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | | verminderte Knochen-mineral-dichte**, Osteopenie**, Osteoporose und Frakturen** | systemischer Lupus ery-thematosus, Rhabdomyolyse |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Harninkontinenz | Nieren-insuffizienz | 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 | |
| Untersuchungen | | | | Verminderte Gerinnungs-faktoren**, abnorme Gerinnungs-tests**, Biotin-Mangel / Biotinidase-Mangel |

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

** Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Valproat hemmt die sekundäre Phase der Thrombozytenaggregation, wodurch es zu einer Verlängerung der Blutungszeit (Häufigkeit nicht bekannt) und häufig zu Thrombozytopenie kommt. Diese Veränderungen treten zumeist bei Überschreiten der empfohlenen Dosierung auf und sind reversibel. Thrombozytopathie aufgrund eines Mangels an Faktor VIII/Willebrand-Faktor kann ebenfalls zu einer Verlängerung der Blutungszeit führen. Auch eine isolierte Abnahme des Fibrinogens kann auftreten.

Häufig kann eine leichte reversible Knochenmarksdepression auftreten. Falls es spontan zu Hämatomen oder Blutungen kommt, ist ein Absetzen der Medikation bis zur Klärung der Ursachen zu erwägen. Selten kann Agranulozytose und gelegentlich Lymphozytose auftreten. Selten wurde von Erythrozytenhypoplasie, Leukopenie und Panzytopenie berichtet; das Blutbild normalisierte sich jedoch nach Behandlungsende wieder.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Es kann zu einer Appetitsteigerung kommen, und die Einnahme von Valproinsäure führt sehr häufig zu Gewichtszunahme, die ausgeprägt und progredient verlaufen kann (siehe Abschnitt 4.4). Die Gewichtszunahme sollte genau überwacht werden, da dies ein Risiko für die Entwicklung des polyzystischen Ovarsyndroms darstellen könnte. Selten wurde über Adipositas berichtet. Magersucht kann auftreten.

Eine Hyperammonämie ohne Veränderung der Leberfunktionswerte kann auftreten. Isolierte, mittelgradige Hyperammonämien können häufig auftreten, sind üblicherweise vorübergehend und im Allgemeinen kein Grund für einen Therapieabbruch. Sie können jedoch von klinischen Symptomen wie Erbrechen, Ataxie und zunehmender Bewusstseinsstrübung begleitet sein. Bei Auftreten derartiger Symptome ist Valproinsäure abzusetzen. Auch über Hyperammonämie mit neurologischen Begleitsymptomen wurde berichtet (siehe 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

Es wurde von Parästhesien berichtet.

Tremor, Somnolenz, Ataxie und Schwindel können als vorübergehende und / oder dosisabhängige Effekte auftreten.

Gelegentlich kommt es zu Sedierung, zumeist bei Kombinationsbehandlung mit anderen Antiepileptika. Bei Monotherapie tritt diese Wirkung in seltenen Fällen in einem frühen Behandlungsstadium auf und ist im Allgemeinen vorübergehend.

Verwirrtheit, gelegentlich bis hin zu Stupor und Lethargie bis zum vorübergehenden Koma (Enzephalopathie), isoliert oder mit erhöhter Häufigkeit von Anfällen oder Halluzinationen (Symptome nach Dosisreduktion oder Absetzen reversibel) assoziiert. Die meisten Fälle traten mit einer Kombinationstherapie (insbesondere mit Phenobarbital oder Topiramaten) oder nach einer schnellen Dosisescalation auf. Häufig wurden Kopfschmerzen und Nystagmus berichtet.

Die Enzephalopathie kann sich kurz nach der Anwendung von Valproat-haltigen Arzneimitteln entwickeln. Diese Effekte wurden oft mit der Verwendung von übermäßigen Anfangsdosen, einer zu schnellen Dosisescalation oder der gleichzeitigen Verwendung anderer Antikonvulsiva, insbesondere Phenobarbital, in Verbindung gebracht. Dieser Effekt ist nach Absetzen des Arzneimittels reversibel; seine Pathogenese bleibt unklar. In Verbindung mit diesem Effekt wurden erhöhte Ammoniumspiegel und bei gleichzeitiger Anwendung von Phenobarbital erhöhte Phenobarbitalwerte berichtet. Sie waren in der Regel nach Absetzen der Medikation oder Reduktion der Dosis reversibel (siehe auch Abschnitt 4.5).

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

Fälle von reversiblen extrapyramidalen Symptomen (einschließlich Parkinsonismus) oder Demenz (reversibel bei Entzug), die mit reversibler Zerebraltrophie assoziiert sind, wurden berichtet.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

In seltenen Fällen wurde über das Auftreten von Tinnitus und Schwerhörigkeit (reversibel oder irreversibel) berichtet. Ein Kausalzusammenhang konnte jedoch nicht festgestellt werden.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Oberbauchschmerzen oder Durchfall können auftreten (besonders zu Beginn der Behandlung). Diese unerwünschten Wirkungen verschwinden normalerweise nach einigen Tagen ohne Unterbrechung der Behandlung.

Übelkeit, Erbrechen, Anorexie und Verstopfung können auftreten.

Pankreatitis kann auftreten (manchmal tödlich, siehe Abschnitt 4.4). Bei Kindern ist das Risiko insbesondere unter einer Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika deutlich erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Zu Therapiebeginn kann es zu einer vorübergehenden Erhöhung der Transaminasen kommen. Selten wurde nach Einnahme von Valproinsäure über eine schwere Leberschädigung berichtet, gelegentlich mit tödlichem Ausgang (siehe auch Abschnitt 4.4). Selten wurde über das Auftreten von Porphyrie berichtet.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Bei einigen Patienten wurde vorübergehender Haarausfall festgestellt. Das Haar beginnt üblicherweise innerhalb von 6 Monaten nachzuwachsen, kann aber danach gewellter sein. Selten wurde von Hautreaktionen, wie z.B. Exanthenen, berichtet.

Selten traten toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom und Erythema multiforme auf.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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

In Einzelfällen wurde im Zusammenhang mit Valproinsäurebehandlung über das Auftreten eines reversiblen Fanconi-Syndroms (proximale Tubulopathie, die zu metabolischer Azidose, Glukosurie, Aminoazidurie, Phosphaturie und Urikosurie führt) berichtet, dessen Entstehungsmechanismus noch nicht geklärt ist.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten kam es zu Gynäkomastie.

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

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

Untersuchungen

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

Es wurden Fälle von versehentlicher oder absichtlicher Überdosierung berichtet. Bei Plasmakonzentrationen bis zum 5- bis 6-fachen der maximalen therapeutischen Spiegel sind als Symptome lediglich Übelkeit, Erbrechen und Schwindel zu erwarten.

Bei massiver Überdosierung, d.h. bei Plasmakonzentrationen, die um 10- bis 20-mal höher sind als die maximalen therapeutischen Spiegel (siehe auch Abschnitt 5.2), kann es zu schwerer zentralnervöser Dämpfung und Atemdepression kommen.

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: induziertes Erbrechen, Magenspülung (bis zu 10 bis 12 Stunden nach Einnahme) mit Aspirationsschutz und Überwachung im Rahmen der Intensivmedizin, assistierte Beatmung, wenn notwendig.

Hämodialyse, Hämooperfusion 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-Hämooperfusion, 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
ATC-Code: N03A G01

Wirkmechanismus

Als Wirkmechanismus wird am ehesten eine Verstärkung der inhibitorischen Wirkung von Gamma-Aminobuttersäure (GABA) durch eine Beeinflussung der weiteren Synthese bzw. Metabolisierung der GABA angenommen.

Durch Aktivierung der Glutaminsäuredecarboxylase und durch Hemmung der GABA-Transaminase steigt der Gehalt an GABA in den Synaptosomen und im intersynaptischen Spalt stark an. Als inhibitorischer Neurotransmitter hemmt GABA prä- und postsynaptische Entladungen und verhindert damit die Ausbreitung der Anfallsaktivität.

Pharmakodynamische Wirkungen

Natriumvalproat ist ein Antikonvulsivum.

Die psychotrope Wirkung von Valproat äußert sich in einer Verbesserung der visomotorischen Koordinationsfähigkeit und der Konzentrationsfähigkeit.

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

Resorption

Der Wirkstoff wird im Gastrointestinaltrakt resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100%. Plasmaspitzenwerte werden 1 - 3 Stunden nach der Verabreichung erreicht. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Menge des resorbierten Wirkstoffes. Steady-state-Plasmaspiegel werden je nach Dosisintervall nach 2 - 4 Tagen erreicht. Therapeutisch wirksame Plasmakonzentrationen liegen bei Patienten mit Epilepsie im Bereich von 40 - 100 mg/l (278 - 694 µmol/l).

Eine große inter- und intraindividuelle Variabilität der Plasmaspiegel wurde beobachtet.

Verteilung

Die Valproatbindung an Serumproteine beträgt etwa 80 - 95%. Bei Plasmaspiegeln über 100 mg/l erhöht sich der freie Anteil. Valproat wird vorwiegend über die Blutbahn verteilt. Die Konzentration von Valproat im Liquor cerebrospinalis ist vergleichbar mit der freien Valproatkonzentration im Plasma. Valproat passiert die Plazenta und tritt in die Muttermilch über (1 - 10% der gesamten Serumkonzentration).

Biotransformation

Valproat wird in der Leber metabolisiert, vor allem glukuronidiert. Durch Valproat wird das Zytochrom-P450-Enzymsystem gehemmt.

Elimination

Valproat wird vor allem renal in Form von Glucuronidaten ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 10 - 15 Stunden und ist bei Kindern deutlich kürzer, nämlich 6 - 10 Stunden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Spezielle Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Pharmakokinetik von Valproat kann bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wegen einer Verminderung der Proteinbindung, die zu einer Erhöhung der freien Konzentration der Wirksubstanz führt, verändert sein.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Zirrhose und Patienten, die vor kurzem an akuter Hepatitis erkrankt waren, zeigten sich signifikant verlängerte Eliminationshalbwertszeiten im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe. Dies weist auf eine verminderte Clearance bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen hin.

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

In chronischen Toxizitätsstudien mit Valproat zeigte sich eine reduzierte Spermatogenese und Hodenatrophie bei Ratten und Hunden.

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). Genotoxizitätsstudien ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potenzial. In Studien zum karzinogenen Potenzial zeigte sich bei männlichen Ratten eine höhere Inzidenz subkutaner Fibrosarkome. Die Signifikanz dieser Beobachtungen für Menschen ist unbekannt. Valproat erwies sich beim Tier eindeutig als teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumhydroxid
Maltitol (E 965) (als Zuckerersatzstoff)
Methyl-4-Hydroxybenzoat
Propyl-4-Hydroxybenzoat
Saccharin-Natrium
Natrium-Cyclamat
Natriumchlorid
Himbeeraroma
Pfirsicharoma
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch: 6 Monate bei bis zu 25°C

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche Ph. Eur. Typ III (100 ml). Graduierte Dosierspritze (Angaben in mg und ml) aus Polyethylen mit einem Polystyrolkolben.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nach Gebrauch ist die Spritze auseinander zu nehmen und vor einer neuen Anwendung sorgfältig zu spülen und zu trocknen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

G.L. Pharma GmbH, 8502 Lannach

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 17.127

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. April 1982

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.