▼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.

Convulex 500 mg-Kapseln

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Kapsel enthält 500 mg Valproinsäure.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Magensaftresistente Weichkapsel.
Altrosafarbene, oblonge Gelatinekapseln mit magensaftresistentem Überzug.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epilepsien:
Zur Behandlung primär generalisierter, sekundär generalisierter und partieller epileptischer Anfallsformen.

Bipolare Störungen:
Zur 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.

Migräne:
Zur Prophylaxe von Migräneanfällen, wenn andere Arzneimittel gegen Migräne nicht ausreichend wirksam sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Epilepsien und manische Episoden bei bipolaren Störungen:

Mädchen, weibliche Jugendliche, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangere Frauen
Die Behandlung mit Convulex muss von einem in der Therapie von Epilepsie oder bipolaren Störungen erfahrenen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. Diese sollte nur dann eingeleitet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6) und Nutzen und Risiken sollten in regelmäßigen Untersuchungen weiterhin sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Convulex sollte vorzugsweise als Monotherapie und in der niedrigsten wirksamen Dosis verschrieben werden, wenn möglich als Retardformulierung, um hohe Spitzenkonzentrationen im Plasma zu vermeiden. Die tägliche Dosis sollte in mindestens zwei Einzeldosen aufgeteilt werden.

Epilepsien:
Im Allgemeinen empfiehlt es sich, die Tagesdosis in mehreren Einzelgaben zu verabreichen. Bei Monotherapie mit Valproinsäure 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 Plasma- konzentrationen hilfreich sein (siehe Abschnitt 5.2).

Monotherapie:
Erwachsene: Initial werden 600 mg (5 – 10 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 1000 – 2000 mg (20 – 30 mg/kg Körpergewicht) täglich. Kann damit keine ausreichende Anfallskontrolle erzielt werden, ist eine weitere Erhöhung der Dosis auf bis zu 2500 mg pro Tag möglich.
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 pro 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.
Für Kinder stehen wegen der erforderlichen Dosistitration auch flüssige Darreichungsformen von Convulex zur Verfügung.

Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik von Valproat kann bei älteren Patienten verändert sein. Die Dosierung sollte sich nach der Anfallskontrolle richten. (Siehe auch Abschnitt 5.2.)

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

Alter	***Körpergewicht (kg)***	***Durchschnittliche Dosierung (mg/Tag)***
3 - 6 Monate	≈ 5,5 - 7,5	150
6 - 12 Monate	≈ 7,5 - 10	150 - 300
1 - 3 Jahre	≈ 10 - 15	300 - 450
3 - 6 Jahre	≈ 15 - 20	450 - 600
7 - 11 Jahre	≈ 20 - 40	600 - 1200
12 - 17 Jahre	≈ 40 - 60	1000 - 1500
Erwachsene (einschließlich ältere Patienten)	≥ 60	1200 - 2100

Patienten mit Niereninsuffizienz und/oder Leberfunktionsstörungen: Eine Dosissenkung kann erforderlich sein. Die Dosisanpassung sollte sich bei diesen Patienten am klinischen Bild orientieren, da die Plasmaspiegel falsch interpretiert werden könnten (siehe auch Abschnitt 5.2).

Kombinationstherapie:

Wird bei Patienten, die bereits mit anderen Antiepileptika behandelt werden, eine Therapie mit Convulex-Kapseln begonnen, muss die Dosierung der bestehenden Medikation langsam verringert werden. Die Therapie mit Convulex-Kapseln hat einschleichend zu erfolgen, wobei die Zieldosis nach etwa 2 Wochen erreicht werden sollte. Wenn Convulex-Kapseln in Kombination mit Antiepileptika angewendet werden, 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.

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

Dauer der Epilepsie-Therapie:

Die Epilepsie-Behandlung ist immer eine Langzeittherapie.

Über die Dosiseinstellung, die Behandlungsdauer und das Absetzen von Convulex sollte 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.

Manische Episoden bei bipolaren Störungen:

Erwachsene: Die tägliche Dosis sollte individuell vom behandelnden Arzt festgelegt und kontrolliert werden. Die initial empfohlene tägliche Dosis beträgt 750 mg. Zudem zeigte in klinischen Studien eine Anfangsdosis von 20 mg Valproat/kg Körpergewicht ebenfalls ein akzeptables Sicherheitsprofil.

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

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

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

Kinder und Jugendliche: Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Valproat bei der Behandlung einer manischen Episode bei einer bipolaren Störung wurden bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.

Die Dauer der Behandlung wird vom behandelnden Arzt festgelegt.

Migräne: (nur für Erwachsene)

Frauen im gebärfähigen Alter und schwangere Frauen

Die Behandlung mit Convulex darf nur von einem in der Therapie von Migräne erfahrenen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. Die Behandlung sollte nur eingeleitet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 4.6) und Nutzen und Risiken sollten in regelmäßigen Untersuchungen weiterhin sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Beginnend mit 300 mg/Tag wird die auf mehrere Gaben verteilte Tagesdosis langsam erhöht, bis der gewünschte Therapieerfolg eintritt oder Nebenwirkungen auftreten. Bei den meisten Patienten liegt die benötigte Dosis bei 600 bis 900 mg/Tag.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen
Die Kapseln sind während oder nach den Mahlzeiten unzerkaut mit Flüssigkeit einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
– Bestehende Lebererkrankungen
– Schwere Leberfunktionsstörungen in der Familienanamnese, besonders wenn sie auf Arzneimittel zurückzuführen sind
– Manifeste schwere Pankreasfunktionsstörung
– Hepatische Porphyrie
– Prophylaxe von Migräneanfällen während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit Valproat keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Vor Beginn der Behandlung mit Valproat muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.
– 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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Mädchen/weibliche Jugendliche/Frauen im gebärfähigen Alter/Schwangerschaft:
Aufgrund seines hohen teratogenen Potentials und des Risikos für Entwicklungsstörungen bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind, darf Convulex nicht bei Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangeren Frauen angewendet werden, es sei denn, dass alternative Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden. Der Nutzen und die Risiken sollten bei Routineüberprüfungen der Behandlung, in der Pubertät sowie unverzüglich, wenn eine Frau im gebärfähigen Alter, die mit Convulex behandelt wird, eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.
Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung wirksame Verhütungsmethoden anwenden und über die Risiken, die mit einer Anwendung von Convulex während der Schwangerschaft verbunden sind, aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.6).
Die Behandlung mit Convulex zur Migräneprophylaxe ist bei schwangeren Frauen und Frauen im gebärfähigen Alter, die keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden, kontraindiziert, da therapeutische Alternativen in ausreichendem Maße zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.3).
Der verordnende Arzt muss dafür sorgen, dass die Patientin durch geeignete Materialien, wie z.B. die Patienteninformationsbroschüre, umfassend über die Risiken aufgeklärt wird, damit sie diese besser versteht.
Insbesondere muss der verordnende Arzt dafür sorgen, dass der Patientin folgende Punkte bewusst sind:

- die Art und das Ausmaß der Risiken bei einer Exposition während der Schwangerschaft, insbesondere die teratogenen Risiken und die Risiken für Entwicklungsstörungen,
- die Notwendigkeit der Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode,
- die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überprüfung der Behandlung,
- die Notwendigkeit, unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen, wenn sie darüber nachdenkt, schwanger zu werden, oder die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht.

Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um vor der Empfängnis auf eine geeignete Alternativbehandlung umzustellen, sofern dies möglich ist (siehe Abschnitt 4.6).
Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder schwanger sind, muss Valproat, das zur Migräneprophylaxe eingenommen wird, abgesetzt werden.
In den Indikationen Epilepsie bzw. bipolare Störungen sollte die Behandlung mit Valproat nur fortgesetzt werden, wenn ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen den Nutzen und die Risiken der Behandlung mit Valproat für die Patientin erneut bewertet hat.
Leber: 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 Laborwertver-

änderungen begleitet ist, ein Grund für eine Beendigung der Therapie.
Leberfunktionsstörungen, einschließlich Leberversagen mit tödlichem Ausgang, wurden bei Patienten beobachtet, die unter anderem Valproinsäure erhalten hatten. Die von diesem Risiko am stärksten betroffene Patientengruppe sind Kinder, besonders jene unter 3 Jahren und solche, die an angeborenen Stoffwechselstörungen, degenerativen Erkrankungen, organischen Hirnschäden oder schweren Anfallsformen verbunden mit geistiger Retardierung leiden. Derartige Leberschäden traten vorwiegend während der ersten sechs Monate der Therapie, insbesondere zwischen der 2. und 12. Woche, und zumeist bei gleichzeitiger Anwendung anderer Antiepileptika auf. Die beschriebene Patientengruppe sollte vorzugsweise in Monotherapie behandelt werden.
In den frühen Stadien einer Leberinsuffizienz ist die klinische Symptomatik hilfreicher für die Diagnosestellung als Laborbefunde. Schwerwiegenden oder tödlichen Lebererkrankungen können unspezifische, meist plötzlich einsetzende Symptome, wie etwa Verlust der Anfalls- kontrolle, körperliches Unwohlsein, Schwächegefühl, Lethargie, Ödeme, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Benommenheit, Gelbsucht, vorausgehen. Bei Auftreten dieser Symptome soll das Arzneimittel sofort abgesetzt werden. Die Patienten sind anzuweisen, alle derartigen Symptome unverzüglich vom behandelnden Arzt abklären zu lassen. Über die Aussagekraft einzelner Untersuchungen herrscht nach wie vor Unklarheit, doch scheinen Tests, die Auskunft über die Proteinsynthese geben, wie z.B. die Thromboplastinzeit, die größte Relevanz zu haben.
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollten etwaige gleichzeitig verabreichte Salicylate abgesetzt werden, da sie dem gleichen Metabolismus unterliegen und damit das Risiko eines Leberversagens erhöhen.
Blut: Vor Behandlungsbeginn sowie vor chirurgischen Eingriffen ist mit Hilfe geeigneter hämatologischer Untersuchungen (Blutbild, Blutungszeit, Gerinnungsparameter) zu überprüfen, ob ein erhöhtes Blutungsrisiko besteht (siehe auch Abschnitt 4.8). Patienten mit vorausgegangener Knochenmarksschädigung sollten engmaschig überwacht werden.
Bauchspeicheldrüse: Sehr selten wurde vom Auftreten schwerer Pankreatitiden berichtet, die auch tödlich verlaufen können. Das Risiko eines tödlichen Ausgangs ist bei Kleinkindern am höchsten und verringert sich mit zunehmendem Alter. Mögliche Risikofaktoren für die Entste- hung 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 Valproinsäure 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 gering gehalten werden kann.
Systemischer Lupus erythematodes: Valproat kann, wenn auch selten, einen systemischen Lupus erythematodes induzieren oder einen bestehenden Lupus erythematodes verstärken.
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.
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.
Diabetiker: Da Valproat überwiegend renal – teilweise in Form von Ketonkörpern – ausgeschieden wird, kann der Harntest zur Feststellung von Diabetes zu falsch-positiven Ergebnissen führen.

Epilepsie: Plötzliches Absetzen von Valproat kann zu gehäufter 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).
Patienten mit bekannter mitochondrialer Erkrankung bzw. mit Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung: Valproat kann die klinischen Anzeichen für zugrunde liegende 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).

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.

–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.

–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 Dosis- anpassung 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 Plasmaproteinbindung und hemmt seinen hepatischen Metabolismus). Daher wird eine sorgfältige medizinische Überwachung empfohlen. Bei Bestimmung der Phenytoinplasmaspiegel sind besonders die freien Anteile zu berücksichtigen.

–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 Halbwertzeit führen. Gegebenenfalls ist eine Dosisanpassung durchzuführen (Senkung der Lamotrigin-Dosis). Die kombinierte Anwendung von Lamotrigin und Valproat kann das Risiko von (schweren) Hautreaktionen, vor allem bei Kindern, erhöhen.

–Zidovudin

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

–Vitamin-K-abhängige Antikoagulantien und Acetylsalicylsäure

Die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin und anderen Antikoagulantien 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

Valproinsäure kann den Serumspiegel von Felbamat um bis zu 50% erhöhen.

–Temozolomid

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

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Valproat

Enzyminduzierende Antiepileptika (einschließlich Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin) senken die Valproatkonzentration im Plasma. Bei Kombinationstherapie sollte die Dosierung anhand der Blutspiegel angepasst werden.

Die Kombination von Valproat und Felbamat kann hingegen zu einer Erhöhung der Valproatplasmaspiegel führen. Die Dosierung von Valproinsäure ist daher zu kontrollieren.

Sowohl Mefloquin als auch Chloroquin können eine Herabsetzung der Krampfschwelle bewirken. Darüber hinaus kann Mefloquin zu einer Senkung der Valproatspiegel führen. Gegebenenfalls ist die Dosierung von Valproinsäure entsprechend anzupassen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Valproinsäure 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.

Bei gemeinsamer Anwendung mit Cimetidin oder Erythromycin können die Valproatplasma- spiegel (aufgrund einer Verringerung des hepatischen Metabolismus) erhöht sein.

Es gibt Berichte über einen Abfall des Valproinsäure-Blutspiegels bei gleichzeitiger Anwendung mit einem Carbapenem. Innerhalb von ungefähr zwei Tagen ging der Valproinsäure-Blutspiegel um 60 – 100% zurück. Aufgrund des rasch einsetzenden und starken Abfalls wird eine Verabreichung von Carbapenemen bei auf Valproinsäure stabil eingestellten Patienten als nicht kontrollierbar erachtet und soll deshalb vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Cholestyramin kann die Resorption von Valproinsäure verringern.

Durch die gleichzeitige Gabe von Fluoxetin kann die Valproinsäurekonzentration im Serum erhöht, in manchen Fällen auch vermindert werden.

Rifampicin kann den Valproinsäure-Serumspiegel senken und damit die therapeutische Wirkung verringern. Deshalb kann bei einer Kombinationsbehandlung eine Dosisanpassung der Valproinsäure erforderlich sein.

Sonstige Wechselwirkungen

Bei kombinierter Anwendung von Valproinsäure mit neueren Antiepileptika, deren pharmako- dynamische Eigenschaften noch nicht hinreichend geklärt sind, ist Vorsicht geboten.

Es ist nicht auszuschließen, dass potentiell 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 gemeinsame Anwendung von Topiramat und Valproinsäure wurde mit Enzephalopathie und/oder Hyperammonämie in Verbindung gebracht. Patienten sind ggf. entsprechend zu überwachen.

Valproat hat nur eine unbedeutende leberenzyminduzierende Wirkung, es scheint daher keinen Einfluss auf die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva zu haben.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Convulex darf nicht bei Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangeren Frauen angewendet werden, es sei denn, dass andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um vor der Empfängnis auf eine geeignete Alternativbehandlung umzustellen, sofern dies möglich ist.

- Risiko einer Exposition gegenüber Valproat während der Schwangerschaft

Valproat ist 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.

Angeborene Missbildungen

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, faziale Dysmorphien, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Kraniostenose, Schädigungen des Herzens, der Nieren, des Urogenitaltraktes, der Extremitäten (einschließlich bilateraler Aplasie des Radius) sowie multiple Anomalien verschiedener Körpersysteme.
Entwicklungsstörungen
Die Daten zeigen, dass es bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, zu unerwünschten Wirkungen in Hinblick auf deren geistige und körperliche Entwicklung kommen kann. Das Risiko 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.
- Schlussfolgerungen aufgrund der genannten Daten für Mädchen, weibliche Jugendliche und Frauen im gebärfähigen Alter (siehe oben und in Abschnitt 4.4)
Wenn eine Patientin unter antiepileptischer bzw. antimanischer Therapie eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, muss die Behandlung mit Valproat neu überprüft werden. Frauen im gebärfähigen Alter sind über die Risiken und den Nutzen einer fortgesetzten Antiepileptikabehandlung während der gesamten Schwangerschaft aufzuklären.

- 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.
- Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um vor der Empfängnis auf eine geeignete Alternativbehandlung umzustellen, sofern dies möglich ist.
- Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird und Valproat zur Migräneprophylaxe einnimmt, muss die Behandlung mit Valproat abgesetzt werden.

Eine Folsäure-Supplementierung vor der Schwangerschaft kann das Risiko für Neuralrohrdefekte, das bei allen Schwangerschaften besteht, möglicherweise senken. Wenngleich kein gezielter Nachweis derartiger Wirkungen bei Frauen unter Antiepileptika- therapie vorliegt, soll den Patientinnen empfohlen werden, mit der Einnahme von Folsäure (5 mg) zu beginnen, sobald sie keine kontrazeptiven Maßnahmen mehr anwenden. Die verfügbaren Hinweise lassen jedoch 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 Dosierung soll vor Eintritt der Schwangerschaft überprüft und die niedrigste wirksame Dosis, aufgeteilt auf mehrere Gaben, verabreicht werden, da Fehlentwicklungen tendenziell mit höheren Tagesdosen bzw. mit der Höhe der Einzeldosen zusammenhängen. Die Inzidenz von Neuralrohrdefekten steigt mit der Dosishöhe, vor allem bei Dosierungen oberhalb von 1000 mg täglich. Zur Vermeidung hoher Plasmaspitzenkonzentrationen empfiehlt sich die über den Tag verteilte Verabreichung in mehreren Gaben und die Verwendung einer Darreichungsform mit retardierter Wirkstoff- Freisetzung. Eine bisher erfolgreiche antiepileptische oder antimanische Behandlung mit Valproat soll während der Schwangerschaft nicht abgesetzt werden, ohne dass ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von

Epilepsie oder bipolaren Störungen den Nutzen und die Risiken der Behandlung mit Valproat für die Patientin erneut bewertet hat. Im Rahmen einer gezielten Schwangerschaftsbetreuung ist auf etwaige Anzeichen für die Entstehung eines Neuralrohrdefekts oder einer sonstigen Missbildung zu achten. Jede Schwangerschaft ist mittels Ultraschall und anderer geeigneter Methoden sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Indikation ‚Migräneprophylaxe'

Die Behandlung mit Convulex zur Prophylaxe von Migräneanfällen während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Behandlung mit Valproat keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden, ist kontraindiziert (siehe obige Abschnitte 4.4 und 4.6). Vor Beginn der Behandlung mit Valproat muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

- 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 potentiell 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.

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 Valproinsäure resultierende Anfallskontrolle befähigt in vielen Fällen die Patienten erst zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr.

Die Patienten, die ein Fahrzeug lenken oder Maschinen bedienen, sind jedoch darauf aufmerksam zu machen, dass vor allem bei antiepileptischer Kombinationstherapie oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Benzodiazepinen vorübergehend Benommenheit auftreten kann.

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
Häufigkeit nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

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 Behand-

lungsende wieder.

Erkrankungen des Immunsystems

Von allergischen Reaktionen (Ausschläge bis hin zu Überempfindlichkeitsreaktionen) wurde selten berichtet. Selten wurde vom Auftreten eines systemischen Lupus erythematodes berichtet.

Häufigkeit nicht bekannt: Angioödem, Vaskulitis, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom).

Endokrine Erkrankungen

Selten wurden erhöhte Testosteronspiegel beobachtet.

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).

Selten wurde über Adipositas berichtet. 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 Bewusstseinstrübung begleitet sein. Bei Auftreten derartiger Symptome ist Valproinsäure abzusetzen. Auch über Hyperammonämie mit neurologischen Begleitsymptomen wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Sehr selten wurde über Hyponatriämie und Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion berichtet.

Psychiatrische Erkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Depression.

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

Häufig wurde von Parästhesien berichtet.

Häufig wurde über Tremor, gelegentlich über Ataxie und Vertigo berichtet, wobei es sich um dosisabhängige Nebenwirkungen handeln dürfte.

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. Seltene Fälle von Lethargie und Verwirrung, die sich gelegentlich bis zum Stupor steigern können und manchmal von Halluzinationen oder Krampfanfällen begleitet sind, wurden berichtet. In sehr seltenen Fällen wurden Enzephalopathie und Koma beobachtet. Derartige Wirkungen wurden häufig mit überhöhten Anfangsdosen, zu schneller Dosissteigerung oder gleichzeitiger Anwendung anderer Antiepileptika, vor allem Phenobarbital, in Verbindung gebracht. Sie bildeten sich üblicherweise nach Absetzen der Medikation oder Dosissenkung zurück.

Sehr selten wurde über das Auftreten reversibler extrapyramidalmotorischer Störungen (einschließlich Parkinsonismus) oder reversibler Demenz gemeinsam mit reversibler zerebraler Atrophie berichtet.

Selten wurde von Kopfschmerzen und Nystagmus 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

Bei Behandlungsbeginn kann es häufig zu leichten Irritationen im Magen-Darm-Bereich kommen. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Anorexie und Obstipation können auftreten. Gelegentlich wurde von vermehrtem Speichelfluss berichtet.

Sehr selten wurde über das Auftreten von Pankreatitis berichtet, die unter Umständen tödlich verlaufen kann (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.

Erkankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig wurde von Nagel- und Nagelbetterkrankungen berichtet. Bei einigen Patienten wurde vorübergehender Haarausfall festgestellt. Diese Nebenwirkung dürfte nicht dosisabhängig sein. Das Haar beginnt üblicherweise innerhalb von 6 Monaten nachzuwachsen, kann aber danach gewellter sein. Selten wurde über das Auftreten von Porphyrie berichtet. Selten wurde von Hautreaktionen, wie z.B. Exanthemen, berichtet. Sehr selten wurde über das Auftreten von Hirsutismus und Akne berichtet.

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

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

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

Häufigkeit nicht bekannt: Enuresis bei Kindern.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten wurde über polyzystische Ovarien sowie über das Auftreten von Dysmenorrhoe oder Amenorrhoe berichtet. Sehr selten kam es zu Gynäkomastie.

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Angeborene Missbildungen und Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

Allgemeine Erkrankungen

In seltenen Fällen wurde über das Auftreten von Ödemen berichtet.

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 Plasma- konzentrationen 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. Die Symptomatik kann allerdings stark variieren. Bei sehr hohen Plasmaspiegeln traten auch epileptische Anfälle auf. Über das Auftreten zerebraler Ödeme und intrakranieller Hypertonie wurde berichtet. Nach extrem hoher Überdosierung kam es zu mehreren Todesfällen. Die Behandlung der Überdosierung sollte stationär erfolgen und induziertes Erbrechen, Magenspülung, künstliche Beatmung sowie weitere die Vitalfunktionen stützende Maßnahmen umfassen.

Hämodialyse und Hämoperfusion haben sich als wirksam erwiesen. Auch Naloxon i.v. wurde, teils in Kombination mit oraler Aktivkohle, verabreicht.

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

Valproinsäure ist ein Antikonvulsivum.

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

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Eine Reihe placebokontrollierter klinischer Studien belegt die gute und rasche Wirksamkeit in der Therapie manischer Phasen bei Patienten mit bipolaren Störungen.

Die Wirksamkeit von Valproat zur Prophylaxe von Migräne-Anfällen wurde in mehreren placebokontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen. Langzeitbeobachtungen über einen Zeitraum von bis zu 3 Jahren liegen vor.

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 bipo-

lare 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 aus den magensaftresistenten Kapseln erst im Dünndarm freigesetzt und dort resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100%. Plasmaspitzenwerte werden 2 – 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 Plasma- konzentrationen liegen bei Patienten mit Epilepsie im Bereich von 40 – 100 mg/l (278 – 694 µmol/l), bei manchen Patienten mit bipolaren Störungen oder Migräne zwischen 50 und 125 mg/l (300 – 750 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 Eliminations- halbwertzeit beträgt 10 – 15 Stunden und ist bei Kindern deutlich kürzer, nämlich 6 – 10 Stunden.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

Spezielle Patientengruppen:

Ältere Patienten: Die Pharmakokinetik von Valproat kann bei älteren Patienten aufgrund eines erhöhten Verteilungsvolumens und einer verminderten Proteinbindung verändert sein, wodurch der Anteil der freien Wirkstoffkonzentration steigen kann.

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 Eliminations- halbwertzeiten im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe. Dies weist auf eine verminderte Clearance bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen hin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In chronischen Toxizitätsstudien mit Valproat zeigte sich eine reduzierte Spermatogenese und Hodenatrophie bei Ratten und Hunden. Genotoxizitätsstudien ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential. In Studien zum karzinogenen Potential 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

Karion 83
Glycerin 85%
Gelatine
Titandioxid (E 171)
rotes Eisenoxid (E 172)
Salzsäure
Methacrylsäure-Ethylacrylat
Copolymer (1:1)-Dispersion 30%
Triethylcitrat
Macrogol 6000
Glycerolmonostearat 45-55 Typ II

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 25°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Aluminium/PVC-Blisterpackung oder Aluminium/PVC/PVDC-Blisterpackung mit 100 Kapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung
G.L. Pharma GmbH
8502 Lannach

8. Zulassungsnummer
17.044

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
5. November 1981 / 29. Jänner 2013

10. Stand der Information
Dezember 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.