

Depakine®

Sanofi-Aventis (Suisse) SA

Mädchen, Frauen im gebärfähigen Alter

Valproat ist ein Teratogen, das ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen und Störungen der Entwicklung des Nervensystems bei Kindern mit sich bringt, die ihm *in utero* ausgesetzt sind (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit»). Stellen Sie sicher, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der gesamten Behandlungsdauer eine sichere Verhütungsmethode anwenden. Die Patientin muss eingehend über die Risiken informiert werden, die mit der Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft assoziiert sind. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Behandlung mit Depakine muss regelmässig einer neuerlichen Abwägung unterzogen werden, insbesondere dann, wenn die Patientin eine Schwangerschaft plant oder schwanger geworden ist. Für weitere Informationen konsultieren Sie bitte die Rubriken «Kontraindikationen», «Dosierung/Anwendung», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» sowie «Schwangerschaft, Stillzeit».

Männliche zeugungsfähige Patienten

Eine retrospektive Beobachtungsstudie deutet auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (neurodevelopmental disorders, NDD) bei Kindern hin, deren Väter in den drei Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, gegenüber Kindern, deren Väter mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden. Als Vorsichtsmassnahme muss der verschreibende Arzt männliche zeugungsfähige Patienten regelmässig über das potenziell erhöhte Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (neurodevelopmental disorders, NDD) sowie über die bei der Anwendung von Valproat notwendigen Vorsichtsmassnahmen informieren. Für weitere Informationen konsultieren Sie bitte die Rubriken «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Schwangerschaft, Stillzeit».

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Natrii valproas.

Hilfsstoffe

Injektionspräparat: solvens: aqua ad iniectabilia 4 ml.

Sirup: sorbitolum, saccharinum, saccharum, aromatica, color.: E 124, conserv.: E 216, E 218, excipients ad solutionem pro 5 ml.

Lösung: arom.: bergamottae aetheroleum, saccharinum natricum et alia, conserv.: alcohol benzylicus, excipients ad solutionem pro 1 ml.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Injektionspräparat: praeparatio cryodesiccata: natrii valproas 400 mg pro vitro.

Sirup: natrii valproas 300 mg/5 ml (oder 300 mg pro Messlöffel).

Lösung: natrii valproas 300 mg/1 ml.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Depakine ist hauptsächlich und vorzugsweise als Monotherapie bei den generalisierten Formen der primären Epilepsie indiziert: Petit-Mal/Absenzen, massive bilaterale Myoklonien, Grand-Mal mit oder ohne Myoklonien, photosensible Epilepsie.

Depakine allein oder in Kombination mit anderen Antiepileptika ist auch bei den folgenden Indikationen wirksam:

- Sekundäre, generalisierte Epilepsien, vor allem beim West- und beim Lennox-Gastaut-Syndrom.
- Partielle Epilepsien mit einfacher oder komplexer Symptomatik (psychosensorielle und psychomotorische Formen).
- Epilepsien mit sekundärer Generalisierung.
- Mischformen (generalisiert und partiell).

Depakine Injektionslösung kann ausserdem im Rahmen definierter Therapiepläne bei Erwachsenen eingesetzt werden:

- Als Mittel der zweiten Wahl im Status generalisiert konvulsiver Anfälle (Grand-mal-Status), wenn unter der initialen Behandlung mit Benzodiazepinen (Therapie der ersten Wahl) keine Beendigung der Anfallsaktivität erreicht werden konnte.
- Als Mittel der ersten Wahl im Status generalisierter nonkonvulsiver Anfälle (Absence-Status) als Alternative zur möglichen Behandlung mit Benzodiazepinen.
- Als Mittel der zweiten Wahl im Status konvulsiver und nichtkonvulsiver einfach- und komplex-fokaler Anfälle, wenn unter der initialen Behandlung mit Benzodiazepinen (Therapie der ersten Wahl) keine Beendigung der Anfallsaktivität erreicht werden konnte.

Dosierung/Anwendung

Mädchen, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangere Frauen

Die Behandlung mit Valproat sollte von einem Arzt, der in der Betreuung von Patienten mit Epilepsie erfahren ist, eingeleitet und überwacht werden. Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter sollten nicht mit Valproat behandelt werden, ausser bei ausbleibender Wirkung aller medikamentösen Alternativen oder Unverträglichkeit gegenüber allen medikamentösen Alternativen. Valproat ist

gemäss dem Schwangerschaftsverhütungsprogramm zu Valproat zu verschreiben und abzugeben (siehe «Kontraindikationen», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» sowie «Unerwünschte Wirkungen»). Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Behandlung mit Valproat ist bei jeder Kontrolle während der regelmässigen Beobachtung der Behandlung sorgfältig erneut abzuwägen.

In Ausnahmesituationen, in denen Valproat die einzige Therapieoption für schwangere, an Epilepsie erkrankte Frauen ist, ist Valproat vorzugsweise als Monotherapie in der geringsten wirksamen Dosis und möglichst als Präparat mit verzögerter Freisetzung zu verschreiben, um Spitzenkonzentrationen im Plasma zu vermeiden. Die Tagesdosis von Präparaten ohne verzögerte Freisetzung sollte auf mindestens zwei Einnahmen verteilt werden (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit»).

Östrogenpräparate

Valproat verringert nicht die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva. Östrogenpräparate, insbesondere bestimmte hormonelle Kontrazeptiva, können jedoch die Clearance von Valproat erhöhen. Dies kann zu einer Verringerung der Konzentration von Valproat im Serum und potenziell zu einer verminderten Wirksamkeit von Valproat führen. Der verschreibende Arzt muss das klinische Ansprechen (Anfallskontrolle und Stimmungskontrolle) zu Beginn der Therapie überwachen oder gegebenenfalls die Einnahme von Östrogenpräparaten unterbrechen. Die Überwachung des Blutspiegels von Valproat ist in Betracht zu ziehen (siehe «Interaktionen»).

Übliche Dosierung

Die Tagesdosis wird anhand des Alters und Gewichts des Patienten bestimmt; dabei muss allerdings die individuell sehr unterschiedliche Sensibilität gegenüber Valproat berücksichtigt werden.

Die optimale Dosis wird anhand des erzielten klinischen Ansprechens bestimmt; zusätzlich zu der klinischen Überwachung kann eine Messung der Plasmaspiegel durchgeführt werden, wenn die Anfälle nicht zufriedenstellend kontrolliert werden oder wenn Verdacht auf unerwünschte Nebenwirkungen besteht.

Primäre orale Monotherapie

Die durchschnittliche Tagesdosis, im Allgemeinen gleichmässig auf zwei Gaben täglich verteilt und am besten zu Beginn einer Mahlzeit eingenommen, beträgt in den meisten Fällen: 25 mg/kg bei Neugeborenen und bei Kindern, 20–25 mg/kg bei Jugendlichen, 20 mg/kg bei Erwachsenen und 15–20 mg/kg bei älteren Patienten.

Depakine wird nach Möglichkeit eingeschlichen, wobei mit Tagesdosen von 10–15 mg/kg begonnen wird, die schrittweise alle zwei bis drei Tage erhöht werden, so dass die optimale Dosis etwa innerhalb einer Woche erreicht wird. Eine Beobachtungsphase kann eingelegt werden, wenn in Monotherapie folgende Dosierungen erreicht sind: bei älteren Patienten 15 mg/kg/Tag, bei Erwachsenen und Jugendlichen 20 mg/kg/Tag und bei Säuglingen bzw. Kindern 25 mg/kg/Tag. Erweist sich die klinische Wirksamkeit als zufriedenstellend, wird die erreichte Dosierung beibehalten.

Tägliche Dosen von über 25 mg/kg bei älteren Patienten, von über 30 mg/kg bei Erwachsenen und Jugendlichen, von über 35 mg/kg bei Kindern und Säuglingen sind, vor allem bei Monotherapie, nur selten notwendig.

Können die Anfälle mit diesen Dosen nicht kontrolliert werden, so kann die Dosissteigerung fortgesetzt werden; bei Tagesdosen von über 50 mg/kg ist die Verteilung auf drei Gaben pro Tag vorzuziehen, und es sind verstärkt klinische und biologische Kontrollen vorzusehen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Behandlung mit Depakine Injektionspräparat

Depakine Injektionspräparat wird bei Patienten eingesetzt, bei denen eine orale Natriumvalproat-Therapie zeitweise unmöglich ist.

Bei schon vorgängig mit oralen Depakine-Formen eingestellten Patienten wird dieselbe Dosierung durch kontinuierliche oder wiederholte Infusion verabreicht (z. B.: ein Patient, der mit 25 mg/kg täglich gut eingestellt ist, erhält eine Depakine-Infusion von 1 mg/kg/Stunde).

Bei Patienten, die noch nie mit Depakine behandelt wurden, erfolgt die Therapie einschleichend, d.h. zu Beginn wird langsam (3–5 Minuten) intravenös eine Dosis injiziert, die je nach Körpergewicht (KG) zwischen 400–800 mg liegt (5–10 mg/kg maximal). Durch kontinuierliche oder wiederholte Infusion wird bis zu einer Maximaldosis von 40 mg/kg pro Tag weiterbehandelt. Die parenterale Therapie sollte nur so lange fortgesetzt werden, bis der Zustand des Patienten einen Übergang zur oralen Depakine-Therapie erlaubt.

Dosierung bei verschiedenen Formen eines Status epilepticus

Initialbolus von 15–20 mg/kg KG innerhalb von 5–10 Minuten. Nach der Initialdosis erfolgt eine kontinuierliche Infusion mit 1–2 mg/kg KG/Stunde. Die weitere Dosisanpassung erfolgt nach Spiegel und klinischer Wirksamkeit. Falls der Patient Lamotrigin oder Felbamat einnimmt, sollte die Erhaltungsdosis 1 mg/kg KG/Stunde nicht überschreiten. Die Infusionsdauer sollte mindestens 24 Stunden betragen.

Kombination von Depakine mit anderen Antiepileptika

Bei einer Kombination mit anderen Antiepileptika wird mit Natriumvalproat in gleicher Weise eingeschlichen wie bei primärer Monotherapie. Die mittlere Tagesdosis bewegt sich im Allgemeinen ebenfalls auf gleicher Höhe wie bei der Monotherapie. In bestimmten Fällen kann es sich aber als notwendig erweisen, sie gegenüber der Monotherapie um 5–10 mg/kg zu erhöhen.

Selbstverständlich müssen auch die Interaktionen mit den gleichzeitig benutzten anderen Antiepileptika berücksichtigt werden (siehe «Interaktionen»).

Ersatz einer antiepileptischen Vorbehandlung durch Depakine

Bei allmählichem Übergang von der Behandlung mit anderen Antiepileptika zur Depakine-Monotherapie wird genauso vorgegangen wie zu Beginn einer primären Depakine-Monotherapie. Die Dosis bestimmter anderer Antiepileptika, vor allem der Barbiturate, wird

von Anfang an reduziert, dann erfolgt für zwei bis acht Wochen ein sukzessives Ausschleichen.

Spezielle Dosierungsanweisungen

Oral

Die Lösung ist mit einem halben Glas Leitungswasser, Milch oder einem anderen alkoholfreien Getränk einzunehmen.

Die der Trinklösung beigelegte Dosierungsspritze weist eine Graduierung von 50–400 mg auf. Für Dosen unterhalb von 50 mg (0,166 ml) muss eine validierte Spritze verwendet werden, die die Abmessung von kleinen Volumina ermöglicht und eine geeignete Graduierung besitzt (z.B. Insulin-Spritzen mit Graduierung in 0,1-ml-Schritten).

Parenteral

Herstellung der gebrauchsfertigen Injektionslösung:

Das Lösungsmittel (4 ml) wird in die Stechampulle injiziert; nach Auflösung des Lyophilisats wird die gewünschte Dosis entnommen, wobei die Konzentration an Natriumvalproat 95 mg/ml beträgt.

Das zum Einmalgebrauch bestimmte Präparat kann langsam intravenös injiziert werden oder als Zusatz zu Infusionslösungen mit NaCl 0,9 %, Glukose 5 % oder mit Glukose/NaCl-Mischungen verabreicht werden.

Kontraindikationen

Depakine ist in den folgenden Fällen kontraindiziert:

- Depakine ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert, ausser wenn keine alternative Therapie in Frage kommt und nachdem die Patientin im Detail über die Risiken informiert wurde (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» sowie «Schwangerschaft, Stillzeit»).
- Depakine ist bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, ausser wenn alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» sowie «Schwangerschaft, Stillzeit»).
- Akute oder chronische Hepatitis (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).
- Schwere Hepatitis, besonders medikamentöser Art, in der persönlichen oder Familienanamnese.
- Pankreatitis (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).
- Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Natriumvalproat oder einem anderen Bestandteil des Arzneimittels.
- Hepatische Porphyrie.
- Patienten mit bekannten mitochondrialen Erkrankungen, die durch Mutationen in dem das mitochondriale Enzym Polymerase Gamma (POLG) kodierenden Kerngen verursacht sind (z.B. das Alpers-Huttenlocher-Syndrom), sowie Kinder im Alter unter zwei Jahren, bei denen der Verdacht auf eine POLG-assoziierte Erkrankung besteht (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).
- Patienten mit bekannten Störungen des Harnstoffzyklus (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).
- Patienten mit systemischem primären Carnitinmangel ohne Mangelkorrektur (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Valproat ist ein starkes Teratogen, das ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern mit sich bringt, die Valproat *in utero* ausgesetzt sind (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit»).

Depakine ist in den folgenden Fällen kontraindiziert:

- Depakine ist bei schwangeren Frauen kontraindiziert, ausser wenn keine alternative Therapie in Frage kommt und nachdem die Patientin im Detail über die Risiken informiert wurde (siehe «Kontraindikationen» und «Schwangerschaft, Stillzeit»).
- Depakine ist bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, ausser wenn alle Bedingungen dieses Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind (siehe «Kontraindikationen» und «Schwangerschaft, Stillzeit»).

Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms:

Der verschreibende Arzt muss Folgendes sicherstellen:

- Die individuelle Situation wird beurteilt. Die Patientin wird dabei in das Gespräch einbezogen, um zu gewährleisten, dass sie das Programm unterstützt, um die Therapieoptionen zu besprechen und um sicherzustellen, dass ihr die Risiken und die erforderlichen Massnahmen zur Verringerung dieser Risiken bewusst sind.
- Das Risiko des Eintretens einer Schwangerschaft wird bei allen Patientinnen beurteilt.

- Die Patientin ist sich der Risiken für kongenitale Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern bewusst, die Valproat *in utero* ausgesetzt sind, und hat diese verstanden. Sie kennt auch den Umfang dieser Risiken.
- Die Patientin ist sich der Notwendigkeit bewusst, vor Behandlungsbeginn und bei Bedarf während der Behandlung einen Schwangerschaftstest durchzuführen.
- Die Patientin wurde im Hinblick auf die Empfängnisverhütung beraten und ist in der Lage, die Vorgaben zur Verwendung einer wirksamen Verhütung ohne Unterbrechung über die gesamte Dauer der Behandlung mit Valproat zu befolgen (weitere Details sind der Unterrubrik «Empfängnisverhütung» in diesem Kasten zu entnehmen).
- Die Patientin ist sich der Notwendigkeit bewusst, dass ein im Bereich der Behandlung von Epilepsie erfahrener Facharzt regelmässig (mindestens jährlich) die Behandlung überprüft.
- Die Patientin ist sich der Notwendigkeit bewusst, ihren Arzt aufzusuchen, sobald sie eine Schwangerschaft plant, um diese rechtzeitig zu besprechen und vor der Empfängnis auf alternative therapeutische Optionen zurückzugreifen – und zwar vor Ende der Empfängnisverhütung.
- Die Patientin ist sich der Notwendigkeit bewusst, im Falle einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen.
- Die Patientin hat die Patienteninformationsbroschüre erhalten.
- Die Patientin hat erklärt, die Risiken und die mit der Einnahme von Valproat erforderlichen Vorsichtsmassnahmen verstanden zu haben (jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung).

Diese Bedingungen betreffen auch Frauen, die nicht sexuell aktiv sind, ausser wenn der verschreibende Arzt der Ansicht ist, dass eindeutige Gründe für die Annahme vorliegen, dass kein Schwangerschaftsrisiko besteht.

Der Apotheker (oder der Arzt, falls er das Arzneimittel abgibt) muss Folgendes sicherstellen:

- Die Patientenkarte wird bei jeder Valproat-Abgabe ausgehändigt und die Patientin versteht ihren Inhalt.
- Die Patientin wird informiert, dass sie die Behandlung mit Valproat nicht selbst beenden darf und sich sofort an einen Facharzt wenden muss, wenn sie eine Schwangerschaft plant oder vermutet.

Mädchen

- Die verschreibenden Ärzte müssen sicherstellen, dass die Eltern/Betreuungspersonen von Mädchen die Notwendigkeit verstehen, sich so schnell wie möglich an den Facharzt zu wenden, sobald bei den Mädchen, die Valproat einnehmen, die ersten Menstruationsblutungen auftreten.
- Der verschreibende Arzt muss sicherstellen, dass die Eltern/Betreuungspersonen von Mädchen mit ersten Menstruationsblutungen vollständige Informationen zu den Risiken von kongenitalen Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern erhalten, die Valproat *in utero* ausgesetzt sind, sowie zum Umfang dieser Risiken.
- Bei Patientinnen, bei denen die ersten Menstruationsblutungen aufgetreten sind, muss der verschreibende Facharzt jährlich die Notwendigkeit einer Behandlung mit Valproat neu beurteilen und alle alternativen therapeutischen Optionen in Betracht ziehen. Falls Valproat die einzige geeignete Behandlung ist, müssen die Notwendigkeit, eine wirksame Empfängnisverhütung anzuwenden, sowie alle anderen Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms besprochen werden. Der Facharzt muss alles tun, um Mädchen vor Eintritt ins Erwachsenenalter auf eine alternative Behandlung umzustellen.

Schwangerschaftstest

Vor Beginn der Behandlung mit Valproat ist eine Schwangerschaft auszuschliessen. Bei Frauen im gebärfähigen Alter darf die Behandlung mit Valproat nicht ohne einen negativen Schwangerschaftstest (Plasma-Schwangerschaftstest) eingeleitet werden, der von einer medizinischen Fachperson bestätigt wurde, um jede Möglichkeit einer unbeabsichtigten Einnahme des Produkts während einer Schwangerschaft zu vermeiden.

Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter, die Valproat erhalten, müssen während der gesamten

Behandlungsdauer mit Valproat ohne Unterbrechung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. Diese Patientinnen müssen umfassend über die Schwangerschaftsverhütung informiert und bei der Empfängnisverhütung beraten werden, falls sie keine wirksame Verhütungsmethode nutzen. Mindestens eine wirksame Verhütungsmethode (vorzugsweise eine Methode, die kein aktives Handeln des Anwenders erfordert, wie ein Intrauterinpessar oder ein Implantat) muss angewendet werden oder zwei komplementäre Verhütungsmethoden, einschliesslich einer Barriermethode. Bei der Auswahl der Verhütungsmethode muss die individuelle Situation von Fall zu Fall geprüft werden. Dazu muss die Patientin in das Gespräch einbezogen werden, damit gewährleistet ist, dass sie die gewählten Massnahmen unterstützt und einhält. Alle Ratschläge zur wirksamen Empfängnisverhütung müssen selbst im Fall einer Amenorrhö befolgt werden.

Jährliche Beurteilung der Behandlung durch einen Facharzt

Der Facharzt muss mindestens jährlich die Valproat-Behandlung überprüfen, um festzustellen, ob sie noch immer die einzige geeignete Behandlung für die Patientin ist. Der Facharzt muss zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und bei jeder jährlichen Beurteilung das jährlich auszufüllende Formular zur Bestätigung der Risikoauflklärung besprechen und sich vergewissern, dass die Patientin dessen Inhalt verstanden hat.

Planung einer Schwangerschaft

Im Falle einer indizierten Therapie bei Frauen mit Epilepsie, die eine Schwangerschaft planen, muss ein Facharzt mit Erfahrung in der Betreuung von Epilepsie die Behandlung mit Valproat überprüfen und alle alternativen therapeutischen Optionen in Betracht ziehen. Es sollte alles unternommen werden, um vor der Empfängnis zu einer geeigneten alternativen Behandlung zu wechseln, und zwar vor Absetzen der Empfängnisverhütung (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit»). Sollte der Wechsel der Behandlung nicht möglich sein, muss die Patientin zusätzliche Beratung zu den Risiken von Valproat für das ungeborene Kind erhalten, um sie bei einer fundierten Entscheidung bezüglich ihrer Familienplanung zu unterstützen.

Im Falle einer Schwangerschaft

Wird eine Frau, die Valproat einnimmt, schwanger, muss sie umgehend an einen Facharzt verwiesen werden, damit die Behandlung mit Valproat geprüft und alternative Optionen in Betracht gezogen werden. Patientinnen, die in der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren, sowie ihre Partner sind an einen Facharzt für Teratologie oder an einen im Bereich der Teratologie erfahrenen Arzt zur Beurteilung und Beratung zu überweisen (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit»).

Informationsmaterial

Um dem medizinischen Fachpersonal und Patientinnen zu helfen, eine Valproat-Exposition des Fötus zu vermeiden, liefert ihnen die Zulassungsinhaberin Informationsmaterial, um verstärkt vor der teratogenen und fetotoxischen Wirkung von Valproat zu warnen, und um Frauen im gebärfähigen Alter Empfehlungen zur Anwendung von Valproat zu geben und sie mit Details zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm vertraut zu machen. Allen Frauen im gebärfähigen Alter, die Valproat einnehmen, muss eine Patientenkarte und eine Patienteninformationsbroschüre ausgehändigt werden.

Das jährlich auszufüllende Formular zur Bestätigung der Risikoauflklärung muss in folgenden Fällen verwendet, ordnungsgemäss ausgefüllt und unterzeichnet werden: zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns, bei jeder jährlichen Überprüfung der Behandlung mit Valproat durch den Facharzt und wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant oder schwanger ist.

Schwere kongenitale Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen nach einer intrauterinen Exposition gegenüber Depakine (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit» und «Unerwünschte Wirkungen»)

Gemäss den klinischen Daten bringt Valproat ein erhöhtes Risiko für schwere kongenitale Fehlbildungen mit sich (für Kinder, die Valproat *in utero* ausgesetzt waren, liegt die Inzidenz bei ca. 11 %).

Bei monotherapeutischer Verabreichung von Valproat weisen Kinder, die Valproat *in utero* ausgesetzt waren, im Übrigen ein höheres Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen auf (die Inzidenz kann bei bis zu 30–40 % liegen) (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit» und «Unerwünschte Wirkungen»).

Verabreichung an männliche zeugungsfähige Patienten

Eine retrospektive Beobachtungsstudie deutet auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (neurodevelopmental disorders, NDD) bei Kindern hin, deren Väter in den drei Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, gegenüber Kindern, deren Väter mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden (siehe

«Schwangerschaft, Stillzeit»).

Das Risiko für Kinder, die von Vätern gezeugt wurden, welche Valproat länger als drei Monate vor der Empfängnis abgesetzt haben (insbesondere zur Ermöglichung einer vollständigen neuen Spermatogenese ohne Exposition gegenüber Valproat) ist nicht bekannt.

Ungeachtet der Einschränkungen der Studie muss der verschreibende Arzt männliche Patienten vorsorglich über dieses potenzielle Risiko und die zu ergreifenden Präventionsmassnahmen aufklären. Der verschreibende Arzt muss mit dem Patienten über die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode (auch für die Partnerin) während der Behandlung mit Valproat sowie in den drei Monaten nach Beendigung der Behandlung sprechen. Zudem hat der verschreibende Arzt männliche Patienten über die Notwendigkeit zu informieren:

- während der Behandlung mit Valproat und drei Monate nach Beendigung der Behandlung auf Samenspenden zu verzichten;
- einen Facharzt zu konsultieren, sobald er plant, ein Kind zu zeugen, um vor Ende der Empfängnisverhütung alternative therapeutische Optionen zu besprechen;
- dass er und seine Partnerin im Falle einer Schwangerschaft, die während seiner Behandlung mit Valproat oder innerhalb von drei Monaten nach deren Beendigung eingetreten ist, zu Zwecken der Beurteilung und Beratung umgehend ihre jeweiligen Ärzte zu konsultieren.

Männliche Patienten sind ferner darauf hinzuweisen, dass eine regelmässige (mindestens jährliche) Neubeurteilung der Behandlung durch einen Facharzt mit Erfahrung in der Betreuung von Patienten mit Epilepsie oder bipolaren Störungen erforderlich ist. Der Facharzt muss mindestens einmal jährlich überprüfen, ob Valproat immer noch die geeignetste Behandlung für den Patienten darstellt. Während dieser Neubeurteilung der Behandlung muss der Facharzt sicherstellen, dass der Patient die Risiken, die vermittelten Informationen sowie die erforderlichen Präventionsmassnahmen, die bei der Anwendung von Valproat eingehalten werden müssen, richtig verstanden hat. Eine aktualisierte Version der Patienteninformationsbroschüre muss allen männlichen zeugungsfähigen Patienten, die mit Valproat behandelt werden, ausgehändigt werden. Jeder Patient muss zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns sowie bei jeder jährlichen Neubeurteilung der Behandlung durch den Facharzt ein jährlich auszufüllendes Formular zur Risikoaufklärung unterzeichnen, welches eine Bestätigung des Erhalts der Informationsbroschüre enthält. Informationsmaterial steht dem medizinischen Fachpersonal und männlichen Patienten zur Verfügung. Die Patientenkarte wird bei jeder Valproat-Abgabe ausgehändigt.

Patienten mit systemischem Lupus erythematodes

Obgleich Natriumvalproat nur in Ausnahmefällen immunologische Manifestationen hervorruft, sollte bei der Verabreichung an Patienten mit systemischem Lupus erythematodes das Nutzen-Risiko-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Schwere Leberfunktionsstörungen

Umstände des Auftretens

Es wurden Fälle von schweren Leberschädigungen (bisweilen mit tödlichem Verlauf) bei Patienten berichtet, die unter anderem Valproat erhalten hatten (siehe «Unerwünschte Wirkungen/Leber- und Gallenwegserkrankungen»). Säuglinge und Kleinkinder unter drei Jahren mit einer schweren Epilepsie, insbesondere in Verbindung mit Hirnschäden, einer verzögerten Entwicklung der Psyche und/oder einer metabolischen oder degenerativen Krankheit genetischen Ursprungs, einschliesslich mitochondrialer Erkrankungen wie Carnitinmangel, Störungen des Harnstoffzyklus, Mutationen im Gen der mitochondrialen DNA-Polymerase Gamma (POLG) sowie während der gleichzeitigen Anwendung weiterer Antiepileptika, einschliesslich Cannabidiol, sind am stärksten von diesem Risiko betroffen. Bei Patienten über drei Jahren nimmt die Auftretenshäufigkeit signifikant ab und geht mit dem Alter progressiv zurück (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen/Kinder»). Bei der Mehrheit der berichteten Fälle wurden die Leberschädigungen während der ersten 6 Behandlungsmonate beobachtet, am häufigsten zwischen der 2. und 12. Woche.

Auffällige Symptome und Nachweis

Die frühzeitige Diagnose basiert vor allem auf dem klinischen Bild und der biologischen Überwachung. Insbesondere sind bei Risikopatienten (siehe «Umstände des Auftretens») zwei Erscheinungsformen, die gewöhnlich plötzlich auftreten, in Betracht zu ziehen, welche einem Ikterus vorausgehen können:

einerseits allgemeine, nicht spezifische Symptome:

- Somnolenz, Abgeschlagenheit, Gleichgültigkeit, Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Agitation, anomale Bewegungen, körperliches Unwohlsein, Asthenie,
- Anorexie, Übelkeit, manchmal von wiederholtem Erbrechen oder Abdominalschmerzen begleitet, Fieber,
- Hämatome, Nasenbluten,
- lokalisierte oder generalisierte Ödeme,

und andererseits:

- Wiederauftreten, erhöhte Frequenz oder zunehmender Schweregrad der epileptischen Anfälle.

Es wird empfohlen, den Patienten – oder, wenn es sich um ein Kind handelt, die Familie – so zu informieren, dass bei Auftreten dieses Krankheitsbildes unverzüglich der Arzt oder die Ärztin konsultiert wird. Diese/r wird neben der klinischen Untersuchung eine sofortige klinisch-chemische Kontrolle der Leberfunktion durchführen. Es wurde von Todesfällen berichtet, bei denen die Leberfunktionstests kurz nach dem Auftreten der klinischen Symptome normal waren. Normale Laborwerte schliessen bei einem Patienten mit klinischen Symptomen einer Leberfunktionsstörung daher eine Leberschädigung nicht aus.

Vor der Aufnahme der Behandlung mit Valproat sollte die detaillierte Krankengeschichte, insbesondere Stoffwechselerkrankungen, Hepatopathien, Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse sowie Gerinnungsstörungen des Patienten sowie in seiner Familie abgeklärt

werden (siehe «Kontraindikationen»). Es wird empfohlen, bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn eine klinisch-chemische Kontrolle der Leberfunktionen durchzuführen, gefolgt von einer periodischen Überwachung während 6 Monaten, vor allem bei Risikopatienten (siehe «*Auffällige Symptome und Nachweis*» und «*Interaktionen/Andere Interaktionen/Risiko einer Leberschädigung*»).

Namentlich zu Beginn der Behandlung wird häufig eine isolierte vorübergehende Erhöhung der Transaminasen ohne jegliches klinisches Symptom beobachtet. In diesem Fall wird zu einer detaillierteren klinisch-chemischen Untersuchung geraten (siehe unten), eventuell zu einer erneuten Überprüfung der Dosierung und zu einer Wiederholung der Kontrollen, je nach Verlauf der Parameter.

Unter den klassischen Untersuchungen sind diejenigen am zweckdienlichsten, welche die Proteinsynthese und insbesondere den standardisierten INR-Wert (Prothrombinspiegel) umfassen. Die Bestätigung eines anormal tiefen INR-Wertes, besonders wenn dieser von weiteren biologischen Anomalien begleitet ist (signifikante Abnahme des Fibrinogens und der Gerinnungsfaktoren, Bilirubinerhöhung, Erhöhung der Transaminasen), muss zum Absetzen der Depakine-Behandlung führen.

Gleichzeitige Anwendung von Cannabidiol

Bei Patienten, denen Valproat und Cannabidiol gleichzeitig verabreicht werden, sollten 2 Wochen, 1 Monat, 2 Monate, 3 Monate und 6 Monate nach Beginn der Kombinationstherapie und anschliessend in regelmässigen Abständen oder je nach klinischer Indikation die Serumspiegel von Transaminasen sowie Gesamtbilirubin bestimmt werden.

Pankreatitis

Gelegentlich wurden sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen, die mit Valproat behandelt wurden, schwerwiegende Pankreatitiden, bisweilen mit tödlichem Verlauf, beobachtet. Bei Kleinkindern ist das Risiko besonders gross. Das Risiko nimmt mit zunehmendem Alter ab. Schwerwiegende epileptische Anfälle, ein neurologisches Defizit oder eine Kombinationstherapie von Antikonvulsiva können Risikofaktoren sein (siehe «*Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen/Kinder und/Schwere Leberfunktionsstörungen*»). Fälle von Pankreatitis wurden sowohl kurze Zeit nach Beginn der Behandlung als auch nach jahrelanger Behandlung mit Valproat berichtet. Eine hepatische Insuffizienz kombiniert mit einer akuten Pankreatitis erhöht das Risiko eines tödlichen Verlaufes (siehe «*Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen/Kinder*»).

Der Patient – oder, wenn es sich um ein Kind handelt, die Familie – sollte darüber informiert werden, dass bei Patienten mit akuten Abdominalschmerzen und unspezifischen Symptomen wie Übelkeit, Appetitlosigkeit, Anorexie und/oder Erbrechen eine rasche medizinische Untersuchung (einschliesslich einer Bestimmung der Spiegel der Pankreasenzyme sowie geeigneter Zusatzuntersuchungen) notwendig ist. Im Falle einer Pankreatitis muss die Valproat-Verabreichung permanent abgesetzt und eine alternative Behandlung für die zugrundeliegende Erkrankung sollte je nach Krankheitsbild eingeleitet werden.

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

Valproat kann die klinischen Anzeichen von zugrunde liegenden mitochondrialen Erkrankungen, die durch Mutationen in der mitochondrialen DNA oder der Kern-DNA, wie in dem für das mitochondriale Enzym Polymerase Gamma (POLG) kodierende Kerngen, verursacht sind, auslösen oder verstärken. So wurde von Patienten mit angeborenen neurometabolischen Erkrankungen, die durch Mutationen im Gen des mitochondrialen Enzyms Polymerase Gamma (POLG) verursacht werden (z.B. das Alpers-Huttenlocher-Syndrom), eine höhere Rate an auf Valproat zurückzuführenden Fällen von akutem Leberversagen und leberbedingten Todesfällen gemeldet. Der Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung wie eine mit einer Mutation im POLG-Genassoziierte Erkrankung besteht bei Patienten mit entsprechender familiärer Belastung oder Symptomen; insbesondere können zu den Symptomen unter anderem einer mitochondrialen Erkrankung eine nicht geklärte Enzephalopathie, refraktäre Epilepsie (fokal, myoklonisch), Status epilepticus, Entwicklungsverzögerungen, psychomotorische Regression, axonale sensomotorische Neuropathie, Myopathie, zerebellare Ataxie, Ophthalmoplegie oder komplizierte Migräne mit okzipitaler Aura zählen. Eine Untersuchung auf Mutationen im Zusammenhang mit mitochondrialen Erkrankungen, insbesondere auf POLG-Mutationen, sollte im Einklang mit der derzeitigen klinischen Praxis für die diagnostische Bewertung solcher Erkrankungen erfolgen (siehe «Kontraindikationen»).

Störung des Harnstoffzyklus und Risiko einer Hyperammonämie

Bei Verdacht auf einen Enzymmangel, der den Harnstoffzyklus betrifft, sind vor der Behandlung metabolische Explorationsstudien durchzuführen, da unter Valproat das Risiko einer Hyperammonämie besteht (siehe «Kontraindikationen» und «*Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen/Patienten mit Risiko eines Carnitinmangels und/Schwere Leberfunktionsstörungen*»).

Patienten mit Risiko eines Carnitinmangels

Valproat kann die Carnitinkonzentrationen im Gewebe und im Plasma senken und folglich den mitochondrialen Stoffwechsel verändern mit Störung der β -Oxidation der Fettsäuren und des Harnstoffzyklus.

Die Verabreichung von Valproat kann einen Carnitinmangel hervorrufen oder einen solchen verstärken. Dieser Mangel kann eine Hyperammonämie verursachen (die zur einer Hyperammonämie-bedingten Enzephalopathie führen kann) (siehe «*Unerwünschte Wirkungen*» und «*Überdosierung*»). Es wurde auch über weitere Symptome berichtet wie Hepatotoxizität, hypoketotische Hypoglykämie, Myopathie, Kardiomyopathie, Rhabdomyolyse und/oder Fanconi-Syndrom, insbesondere bei Patienten mit Risikofaktoren für einen und/oder mit einem bereits bestehenden Carnitinmangel.

Zu den Patienten, die unter der Behandlung mit Valproat ein erhöhtes Risiko für einen symptomatischen Carnitinmangels tragen, zählen Patienten mit Stoffwechselstörungen, darunter mitochondriale Störungen im Zusammenhang mit Carnitin (siehe «*Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen/Patienten mit bekannter mitochondrialer Erkrankung bzw. mit Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung*» und «*Störung des Harnstoffzyklus und Risiko einer Hyperammonämie*»), einem Carnitinmangel aufgrund einer unzureichenden Zufuhr über die Nahrung, Patienten unter 10 Jahren sowie Patienten mit gleichzeitiger Anwendung von Pivalat-konjugierten Arzneimitteln oder einer Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika (siehe «*Interaktionen*» und «*Überdosierung*»).

Es wird empfohlen, die Patienten darüber zu informieren, dass sie jegliche Zeichen einer Hyperammonämie (wie Ataxie, veränderter Bewusstseinszustand, Erbrechen, Kopfschmerzen, Tremor/Asterixis) mitteilen müssen, damit sofort Zusatzuntersuchungen durchgeführt werden.

Es sollte eine Supplementation mit Carnitin erwogen werden, wenn klinische Symptome eines Carnitinmangels beobachtet werden. Unter solchen Umständen sind die Carnitin-Blutspiegel nicht unbedingt niedrig. In diesen Fällen können Zusatzuntersuchungen zum Nachweis des Carnitinmangels erforderlich sein.

Valproat sollte bei Patienten mit einem korrigierten systemischen primären Carnitinmangel nur angewendet werden, wenn die Vorteile einer Behandlung mit Valproat die Risiken bei diesen Patienten überwiegen und wenn es keine alternative therapeutische Option gibt. Die Verabreichung an Patienten mit einem systemischen sekundären Mangel sollte nach der Mangelkorrektur und mit äusserster Vorsicht erfolgen. Es muss sichergestellt werden, dass diese Patienten engmaschig überwacht werden und der Carnitinmangel nicht erneut auftritt.

Besonders Patienten, die an Carnitin-Palmitoyl-Transferase-II-Mangel (CPTII) leiden, sollten darüber hinaus über das erhöhte Risiko einer Rhabdomyolyse bei Einnahme von Valproat informiert werden. Eine Supplementation mit Carnitin kann bei diesen Patienten erwogen werden.

Kinder

Bei Kindern unter drei Jahren wird empfohlen, Valproat nur als Monotherapie anzuwenden und die Therapie erst nach Abwägung des therapeutischen Nutzens gegen das Risiko einer Hepatopathie oder Pankreatitis in dieser Altersgruppe zu beginnen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen/Schwere Leberfunktionsstörungen und/Pankreatitis»).

Bei allen Kindern sollte wegen des erhöhten Risikos einer Hepatotoxizität vorsichtshalber die gleichzeitige Verabreichung von Salicylsäurederivaten vermieden werden (siehe «Interaktionen/Andere Interaktionen/Risiko einer Leberschädigung»). Bei Kindern, die mit Valproat behandelt werden, erhöht das Fasten während einer interkurrenten Erkrankung das Risiko für eine Leberschädigung.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit renaler Insuffizienz muss die erhöhte Serumkonzentration an freier Valproinsäure berücksichtigt und die Dosis entsprechend verringert werden.

Hämatologische Untersuchung und Gerinnungsbilanz

Vor Behandlungsbeginn und 3 und 6 Monate nach Behandlungsbeginn sowie vor einem chirurgischen Eingriff, insbesondere wenn die Dosierung über 30 mg/kg/Tag liegt, und bei Hämatomen oder Spontanblutungen wird eine hämatologische Untersuchung empfohlen (Blutbild einschliesslich Thrombozyten, Blutungszeit und Gerinnungsbilanz mit Fibrinogen, aktivierter partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Bestimmung des Faktors VIII und der assoziierten Faktoren) (siehe «Unerwünschte Wirkungen/Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems und/Untersuchungen»).

Gewichtszunahme

Der Patient muss über das Risiko einer Gewichtszunahme zu Beginn der Behandlung informiert werden und es müssen geeignete Massnahmen getroffen werden, um dieses Risiko zu verringern (siehe «Unerwünschte Wirkungen: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen»).

Östrogenpräparate

Valproat verringert nicht die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva. Östrogenpräparate, insbesondere bestimmte hormonelle Kontrazeptiva, können jedoch die Clearance von Valproat erhöhen. Dies kann zu einer Verringerung der Konzentration von Valproat im Serum und potenziell zu einer verminderten Wirksamkeit von Valproat führen. Der verschreibende Arzt muss das klinische Ansprechen (Anfallskontrolle und Stimmungskontrolle) zu Beginn der Therapie überwachen oder gegebenenfalls die Einnahme von Östrogenpräparaten unterbrechen. Eine Überwachung des Blutspiegels von Valproat ist in Betracht zu ziehen (siehe «Interaktionen»).

Suizidale Gedanken und Verhaltensweisen

Suizidale Gedanken und Verhaltensweisen sind bei Patienten unter antiepileptischer Behandlung in verschiedenen Indikationen mitgeteilt worden. Eine Metaanalyse randomisierter placebokontrollierter Studien mit antiepileptischen Arzneimitteln zeigte ebenfalls eine leichte Zunahme des Risikos für suizidale Gedanken und Verhaltensweisen. Der Mechanismus dieses Phänomens ist nicht bekannt.

Infolgedessen sind die Anzeichen für suizidale Gedanken und Verhaltensweisen zu überwachen und es ist eine angemessene Behandlung in Betracht zu ziehen. Die Patienten (und das Pflegepersonal) sind darauf hinzuweisen, beim Auftreten suizidaler Gedanken oder Verhaltensweisen unverzüglich ärztlichen Rat einzuholen.

Auswirkungen der Langzeitbehandlung auf den Knochenstoffwechsel

Bei Patienten, die über lange Zeit Valproinsäure einnahmen, sind Fälle von verminderter Knochendichte aufgetreten, die auf Osteopenie oder Osteoporose hindeuten und bis hin zu pathologischen Frakturen führen können. Der Wirkmechanismus der Valproinsäure auf den Knochenstoffwechsel ist jedoch nicht bekannt (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

Carbapeneme

Die gleichzeitige Anwendung von Carbapenemen und Valproat wird nicht empfohlen (siehe «Interaktionen»).

Aggravierung der Konvulsionen

Wie bei anderen Antiepileptika kann es bei der Behandlung mit Valproat bei bestimmten Patienten statt zu einer Verbesserung zu einer reversiblen Verschlimmerung der Häufigkeit und der Schwere ihrer Konvulsionen (einschliesslich des Status epilepticus) kommen oder es können neue Formen von Konvulsionen auftreten. Die Patienten sind darüber zu informieren, dass im Falle einer Verschlimmerung der Konvulsionen unverzüglich ihr Arzt zu konsultieren ist (siehe «Unerwünschte Wirkungen»).

Alkohol

Alkoholkonsum ist während der Behandlung mit Valproat zu vermeiden.

Interaktionen

Wirkung von Valproat auf andere Arzneimittel

Valproinsäure ist ein Hemmer der Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP2C9 und CYP3A. Die dadurch zu erwartenden metabolischen Effekte können entsprechenden Schemata entnommen werden.

Folgende Interaktionen sind von besonderer Bedeutung:

- *Neuroleptika, MAO-Hemmer, Antidepressiva und Benzodiazepine:* Depakine kann die Wirkung anderer Neuropsychotropika wie Neuroleptika, MAO-Hemmer, Antidepressiva und Benzodiazepine potenzieren, sodass eine klinische Überwachung und eine eventuelle Dosisanpassung erforderlich sind.
- *Lithium:* Depakine hat keine Auswirkung auf den Lithiumspiegel im Serum.
- *Phenobarbital:* Aufgrund der Hemmung des Leberabbaustoffwechsels erhöht Depakine die Plasmakonzentrationen von Phenobarbital, was insbesondere bei Kindern zu einer Sedierung führt. Deshalb wird während den ersten 15 Tagen einer Kombinationstherapie eine klinische Überwachung empfohlen. Beim Auftreten einer Sedierung muss die Dosierung des Phenobarbitals umgehend reduziert werden und wenn nötig müssen die Plasmawerte des Phenobarbitals bestimmt werden.
- *Primidon:* Depakine erhöht die Plasmaspiegel von Primidon, wodurch die Nebenwirkungen zunehmen (Sedierung). Nach längerem Gebrauch hört diese Interaktion auf. Eine klinische Überwachung und eventuelle Anpassung der Primidon-Dosis werden besonders zu Beginn der Kombinationstherapie empfohlen.
- *Phenytoin:* Depakine senkt den Gesamtplasmaspiegel von Phenytoin. Vor allem die ungebundene Phenytoin-Fraktion wird erhöht, sodass Überdosierungserscheinungen auftreten können (Valproinsäure verdrängt Phenytoin von seinen Plasmaproteinbindungsstellen und verlangsamt seinen hepatischen Katabolismus). Es empfiehlt sich daher eine klinische Überwachung. Bei einer Konzentrationsbestimmung von Phenytoin im Plasma muss in besonderem Masse der ungebundene Anteil berücksichtigt werden.
- *Carbamazepin:* Bei der Kombination von Natriumvalproat/Valproinsäure und Carbamazepin wurde über klinische Toxizität berichtet, da Natriumvalproat/Valproinsäure die Toxizität von Carbamazepin potenzieren kann. Eine klinische Überwachung wird daher besonders zu Beginn der Kombinationsbehandlung empfohlen; die Dosis muss eventuell angepasst werden.
- *Lamotrigin:* Depakine verlangsamt die Metabolisierung von Lamotrigin und verlängert dessen durchschnittliche Halbwertszeit auf beinahe das Zweifache. Diese Wechselwirkung kann die toxischen Auswirkungen von Lamotrigin verstärken, insbesondere im Hinblick auf schwere Hautausschläge. Es wurden einige schwerwiegende Hautreaktionen gemeldet, die in den ersten sechs Wochen der Kombinationstherapie auftraten und bei Beendigung der Behandlung oder in einigen Fällen auch erst nach einer geeigneten Behandlung wieder abklangen. Daher wird eine klinische Überwachung empfohlen; die Lamotrigindosen müssen gegebenenfalls verringert werden.
- *Zidovudin:* Natriumvalproat/Valproinsäure können die Plasmakonzentration von Zidovudin erhöhen, wodurch dessen Toxizitätsrisiko steigt.
- *Felbamat:* Depakine kann die durchschnittliche Clearance von Felbamat um bis zu 16 % reduzieren.
- *Olanzapin:* Valproinsäure kann die Plasmakonzentration von Olanzapin senken.
- *Rufinamid:* Valproinsäure kann die Plasmakonzentration von Rufinamid erhöhen. Diese Erhöhung ist abhängig von der Konzentration der Valproinsäure. Insbesondere bei Kindern ist Vorsicht geboten, da diese Wirkung bei dieser Population stärker ausgeprägt ist.
- *Quetiapin:* Die Kombination aus Natriumvalproat/Valproinsäure und Quetiapin kann das Risiko einer Neutropenie/Leukopenie erhöhen.
- *Propofol:* Valproinsäure kann zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von Propofol führen. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Valproat muss eine Dosisreduktion von Propofol in Betracht gezogen werden.
- *Nimodipin:* Die Kombination von Nimodipin mit Valproinsäure kann die Plasmakonzentration von Nimodipin um 50 % erhöhen.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Valproinsäure

- *Antiepileptika:* Enzyminduzierende Antiepileptika (namentlich Phenytoin, Phenobarbital, Primidon und Carbamazepin) verringern die Valproinsäure-Serumkonzentrationen. In Kombination ist die Behandlung je nach klinischem Ansprechen und Blutkonzentration anzupassen. Die Kombination von Felbamat und Valproinsäure kann zur Verringerung der Clearance von Valproinsäure um 22–50 % und damit zu einer dosisabhängigen Zunahme der Serumkonzentration von Valproinsäure führen. Es ist eine Überwachung der Plasmaspiegel ist erforderlich. Die Menge an Metaboliten von Valproinsäure kann bei gleichzeitiger Verabreichung mit Phenytoin oder Phenobarbital erhöht sein. Folglich müssen Patienten, die diese beiden Arzneimittel erhalten, gezielt auf Anzeichen und Symptome der Hyperammonämie überwacht werden.
- *Mefloquin:* Mefloquin steigert den Metabolismus der Valproinsäure und besitzt darüber hinaus eine konvulsionsfördernde Wirkung; daher besteht bei einer Kombination das Risiko des Auftretens epileptischer Anfälle.

- *Substanzen mit hoher Proteinbindung:* Die gleichzeitige Verabreichung von Valproat und Substanzen mit hoher Proteinbindung (z.B. Acetylsalicylsäure) kann eine Erhöhung der freien Serumkonzentration von Valproinsäure bewirken.
- *Cimetidin oder Erythromycin:* Durch die gleichzeitige Einnahme von Cimetidin oder Erythromycin können die Serumspiegel von Valproinsäure steigen (Abnahme ihres hepatischen Metabolismus).
- *Carbapeneme:* Carbapeneme (z.B. Panipenem, Meropenem, Imipenem) bewirken bei gleichzeitiger Gabe eine Verringerung des Valproinsäurespiegels im Blut um 60–100 % in zwei Tagen, bisweilen begleitet von Konvulsionen. Aufgrund des raschen Eintritts und der drastischen Reduktion der Valproinsäurekonzentration ist davon auszugehen, dass die Folgen einer möglichen Interaktion zwischen Valproinsäure und Carbapenemen bei Patienten, deren Gesundheitszustand unter Valproinsäure stabil war, unkontrollierbar sind. Die gleichzeitige Verabreichung von Carbapenemen an Patienten, die mit Valproinsäure stabilisiert sind, ist daher zu vermeiden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Falls die Behandlung mit diesen Antibiotika unumgänglich ist, ist eine vermehrte Kontrolle der Plasmawerte der Valproinsäure durchzuführen.
- *Rifampicin:* Rifampicin kann zur Abnahme der Valproinsäure-Konzentration im Blut und somit zu einem Ausbleiben des therapeutischen Effekts führen. Die gleichzeitige Gabe von Rifampicin erfordert unter Umständen eine Dosisanpassung von Valproat.
- *Protease-Inhibitoren:* Protease-Inhibitoren wie Lopinavir und Ritonavir senken bei gleichzeitiger Verabreichung die Plasmakonzentration von Valproat.
- *Cholestyramin:* Cholestyramin kann bei gleichzeitiger Verabreichung die Plasmakonzentration von Valproat senken.
- *Östrogenpräparate:* Valproat verringert nicht die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva, da der Wirkstoff keinen induzierenden Einfluss auf Enzyme hat. Östrogene und Östrogenpräparate induzierten jedoch *in vitro* und *in vivo* eine UGT-Enzymaktivität. Die Enzyme UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7 tragen 40 % zur Biotransformation der Valproinsäure bei. Pharmakokinetische Studien und Literaturveröffentlichungen sowie Post-Marketing-Studien haben gezeigt, dass Östrogenpräparate, insbesondere bestimmte hormonelle Kontrazeptiva, die Clearance von Valproat erhöhen können. Dies kann zu einer Verringerung der Konzentration von Valproat im Serum und potenziell zu einer verminderten Wirksamkeit von Valproat führen (siehe «Dosierung/Anwendung», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Schwangerschaft, Stillzeit»).
- *Metamizol:* Metamizol ist ein Induktor bestimmter Cytochrom-P450-Isoenzyme und ein potenzieller Induktor von UDP-Glucuronosyltransferasen (UGT), die an der Biotransformation von Valproat beteiligt sind. Folglich kann Metamizol den Metabolismus von Valproat erhöhen und die Valproat-Serumspiegel senken, was potenziell eine Verringerung der therapeutischen Wirksamkeit von Valproat nach sich ziehen kann. Während der Kombinationsbehandlung mit Valproat und Metamizol müssen die verschreibenden Ärzte das klinische Ansprechen (Kontrolle von Anfällen oder manischen Episoden) überwachen und eine regelmässige und angemessene Überwachung der Valproat-Serumspiegel veranlassen. Im Falle eines Absinkens der Serumspiegel, eines Wiederauftretens epileptischer Anfälle oder manischer Episoden muss die Behandlung je nach klinischem Ansprechen und Serumkonzentration angepasst werden.
- *Methotrexat:* Fallberichte beschreiben eine signifikante Abnahme der Valproat-Serumspiegel und das Auftreten klinischer Symptome wie epileptische Anfälle innerhalb weniger Stunden nach der Verabreichung von Methotrexat. Während der Kombinationsbehandlung mit Valproat und Methotrexat müssen die verschreibenden Ärzte das klinische Ansprechen überwachen (Kontrolle von Anfällen oder manischen Episoden) und eine engmaschige, regelmässige und angemessene Überwachung der Valproat-Serumspiegel veranlassen.

Andere Interaktionen

Risiko einer Leberschädigung: Bei Kindern sollte wegen des Risikos einer Hepatotoxizität vorsichtshalber die gleichzeitige Verabreichung von Salicylsäurederivaten vermieden werden. Die gleichzeitige Verabreichung von Valproat und verschiedenen Antikonvulsiva erhöht das Risiko von Leberschäden, insbesondere bei kleinen Kindern. Während der Kombinationsbehandlung mit Valproat und anderen potenziell hepatotoxischen Antikonvulsiva sollten die verschreibenden Ärzte die Leberfunktion mittels klinischer und biologischer Untersuchungen überwachen und die Behandlung mit Valproat und/oder potenziell hepatotoxischen Begleitmedikamenten beim Auftreten von signifikanten Anomalien der Leberwerte reduzieren oder abbrechen.

Potenziell hepatotoxische Arzneimittel und Alkohol können die Hepatotoxizität von Valproinsäure verstärken (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Cannabidiol: Bei Patienten aller Altersgruppen, die gleichzeitig mit Cannabidiol in Dosen von 10 bis 25 mg/kg und Valproat behandelt wurden, wurde in klinischen Studien und in der Literatur über Erhöhungen der ALT- und AST-Spiegel berichtet, die das Dreifache der oberen Normgrenze überschritten. Das Risiko eines Anstiegs der Transaminasen ist abhängig vom Alter des Patienten (kleine Kinder sind anfälliger), der Dosis von Cannabidiol und den Ausgangswerten der Transaminasen. Zudem scheint die gleichzeitige Verabreichung von Clobazam ein zusätzlicher Risikofaktor für den Anstieg der Transaminasen zu sein. Die gleichzeitige Anwendung von Valproat und Cannabidiol erhöht darüber hinaus die Inzidenz von Thrombozytopenie, Diarrhö und Appetitlosigkeit.

Während der Kombinationsbehandlung mit Valproat und Cannabidiol sollten die verschreibenden Ärzte die Leberfunktion (insbesondere bei der gleichzeitigen Verabreichung von Clobazam) und die Thrombozytenzahl (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen») mittels klinischer und/oder biologischer Untersuchungen überwachen und die Behandlung mit Valproat und/oder Cannabidiol beim Auftreten von signifikanten Anomalien reduzieren oder abbrechen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen/Schwere Leberfunktionsstörungen und/Kinder»).

Vitamin-K-Antagonisten: Aufgrund der üblicherweise fehlenden Enzyminduktion verringert die Valproinsäure nicht die Gesamtplasmakonzentration der Östrogene und Gestagene bei Frauen unter hormoneller Kontrazeption. Aus dem gleichen Grund senkt sie auch den Gesamtplasmaspiegel der Vitamin-K-Antagonisten nicht.

Hingegen kann Depakine eine Erhöhung der freien Plasmafraktionen von Warfarin bewirken, da Warfarin kompetitiv aus seiner Albuminbindung verdrängt wird. Bei einer Behandlung mit Vitamin-K-Antagonisten ist daher eine besonders sorgfältige Überwachung des Prothrombinspiegels erforderlich.

Topiramate und Acetazolamid: Die gleichzeitige Verabreichung von Valproat und Topiramate oder Acetazolamid ist in Zusammenhang mit Enzephalopathie und/oder Hyperammonämie gebracht worden. Patienten, die mit diesen zwei Arzneimitteln behandelt werden, müssen engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer Hyperammonämie-bedingten Enzephalopathie überwacht werden.

Pivalat-konjugierte Arzneimittel: Die gleichzeitige Anwendung von Valproat und Pivalat-konjugierten Arzneimitteln, welche die Carnitinspiegel senken (z.B. Cefditoren Pivoxil, Adefovir-Dipivoxil, Pivmecillinam), wird nicht empfohlen, da diese eine Hypocarnitinämie nach sich ziehen kann (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen/Patienten mit Risiko eines Carnitinn Mangels»). Patienten, bei denen eine gleichzeitige Anwendung nicht zu vermeiden ist, sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Hypocarnitinämie überwacht werden.

Schwangerschaft, Stillzeit

Schwangerschaft

Valproat ist in der Schwangerschaft kontraindiziert, ausser wenn keine alternative Therapie in Frage kommt, und nachdem die Patientin im Detail über die Risiken informiert wurde.

Valproat ist bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, ausser wenn alle Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind (siehe «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Teratogenität und Auswirkungen auf die Entwicklung nach Exposition bei Frauen und bei Männern

Risiko einer Valproat-Exposition während der Schwangerschaft

Es besteht das Risiko einer Valproat-Exposition während der Schwangerschaft, da nachgewiesen wurde, dass Valproat sowohl bei verschiedenen Tierarten als auch beim Menschen die Plazentaschranke durchdringt (siehe «Pharmakokinetik»).

Bei Frauen ist Valproat sowohl in Monotherapie als auch in Polytherapie, die weitere Antiepileptika umfasst, häufig mit anormalen Schwangerschaften assoziiert. Die verfügbaren Daten zeigen, dass sowohl bei mono- als auch polytherapeutischer Anwendung von Valproat ein erhöhtes Risiko für schwere kongenitale Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen besteht im Vergleich zur Population, die nicht Valproat ausgesetzt war.

In Tierversuchen zeigte sich eine teratogene Wirkung (siehe «Präklinische Daten»).

Risiko für Kinder von mit Valproat behandelten Vätern

Eine retrospektive Beobachtungsstudie, die auf der Basis elektronischer Patientenakten in drei nordeuropäischen Ländern durchgeführt wurde, deutet auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (neurodevelopmental disorders, NDD) bei Kindern (im Alter von 0 bis 11 Jahren) hin, deren Väter in den drei Monaten vor und/oder zum Zeitpunkt der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, gegenüber Kindern, deren Väter mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden. Das kumulierte Risiko für NDD –bereinigt um die wichtigsten väterlichen und mütterlichen Confounder und Risikofaktoren– betrug je nach Land 4,0 % bis 5,6 % in der Gruppe der Väter, die Valproat ausgesetzt waren, und 2,3 % bis 3,2 % in der Gruppe der Väter, die Lamotrigin oder Levetiracetam als Monotherapie erhielten. Das in der Metaanalyse ermittelte adjustierte, gepoolte Risikoverhältnis für NDD in den drei Ländern, bezogen auf alle Subtypen, betrug 1,50 (95%-KI: 1,09–2,07).

Aufgrund von Beschränkungen der Studie lässt sich nicht bestimmen, welche der untersuchten NDD-Subtypen (Autismus-Spektrum-Störung, geistige Beeinträchtigungen, Kommunikationsstörungen, Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, Bewegungsstörungen) zum erhöhten Gesamtrisiko für NDD beitragen.

Der verschreibende Arzt muss männliche zeugungsfähige Patienten über dieses potenzielle Risiko und die erforderliche Präventionsmassnahmen informieren; insbesondere über die Notwendigkeit einer wirksamen Verhütungsmethode während der Anwendung von Valproat sowie in den drei Monaten nach Beendigung der Behandlung. Ausserdem muss der Facharzt sicherstellen, dass alternative therapeutische Optionen zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns und bei jeder jährlichen Neubeurteilung besprochen werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Kongenitale Fehlbildungen nach Exposition in utero

Eine Metaanalyse (einschliesslich Register- und Kohortenstudien) wies eine Inzidenz von ca. 11 % für schwere kongenitale Fehlbildungen bei Kindern von Müttern mit Epilepsie auf, die während der Schwangerschaft einer Monotherapie mit Valproat ausgesetzt waren. Dieses Risiko ist höher als das Risiko für erhebliche Fehlbildungen in der Allgemeinpopulation (ca. 2–3 %). Das Risiko schwerer kongenitaler Fehlbildungen nach einer Exposition gegenüber antiepileptischen Polytherapien mit Valproat *in utero* ist höher als nach einer Exposition gegenüber antiepileptischen Polytherapien ohne Valproat. Dieses Risiko ist in der Valproat-Monotherapie dosisabhängig, und verfügbare Daten legen eine Dosisabhängigkeit in der Kombinationstherapie nahe. Jedoch lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen.

Die verfügbaren Daten zeigen eine Erhöhung der Inzidenz geringfügiger und schwerwiegender Fehlbildungen. Zu den häufigsten Fehlbildungstypen gehören Anomalien des Neuralrohrschlusses, Gesichtsfehlbildungen, Lippen- und/oder Gaumenspalte, Schädelstenose, kardiale, renale und urogenitale Fehlbildungen, Fehlbildungen der Gliedmassen (einschliesslich einer bilateralen Aplasie des Radius) und multiple Anomalien, an denen verschiedene Systeme des Organismus beteiligt sind. Die Exposition gegenüber Valproat *in utero* kann auch zu Hörschäden bis hin zum Hörverlust aufgrund von Fehlbildungen der Ohren und/oder der Nase (Nebenwirkung) und/oder aufgrund einer direkten toxischen Auswirkung auf die Hörfunktion führen. Beschrieben wurden zudem Fälle von einseitiger oder beidseitiger Taubheit oder Hörstörung. Nicht in allen Fällen wurde der weitere Verlauf berichtet. In den Fällen, in denen der Verlauf berichtet wurde, lag der Befund mehrheitlich weiterhin vor. Es wird empfohlen, die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Ototoxizität zu überwachen. Die Exposition gegenüber Valproat *in utero* kann zu Augenfehlbildungen

(insbesondere Kolobomen und Mikrophthalmie) führen, die zusammen mit anderen kongenitalen Fehlbildungen berichtet wurden. Diese Augenfehlbildungen können die Sehfähigkeit beeinträchtigen (siehe auch «Unerwünschte Wirkungen» sowie «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Neurologische Entwicklungsstörungen nach intrauteriner Exposition gegenüber Depakine (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»)

Die Daten belegen, dass eine Exposition gegenüber Valproat *in utero* zu erheblichen unerwünschten Wirkungen auf die geistige und körperliche Entwicklung der exponierten Kinder führen kann. Das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (einschliesslich Autismus) scheint bei monotherapeutischer Anwendung dosisabhängig von Valproat zu sein. Anhand der verfügbaren Daten konnte jedoch keine Dosischwelle nachgewiesen werden, unterhalb von der kein Risiko besteht. Bei polytherapeutischer Verabreichung von Valproat mit weiteren Antiepileptika während der Schwangerschaft war das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei den Nachkommen gegenüber Kindern aus der Allgemeinpopulation oder von unbehandelten Müttern mit Epilepsie ebenfalls signifikant erhöht. Die genaue Gestationsphase, in der ein Risiko für diese Wirkungen besteht, ist ungewiss, und es ist nicht auszuschliessen, dass das Risiko möglicherweise während der gesamten Schwangerschaft fortbesteht.

Bei monotherapeutischer Verabreichung von Valproat zeigen Studien mit Kindern im Vorschulalter, die Valproat *in utero* ausgesetzt waren, dass bei bis zu 30–40 % von ihnen in den ersten Entwicklungsphasen Verzögerungen vorlagen, wie Verzögerung beim Spracherwerb und/oder beim Laufenlernen, eingeschränkte intellektuelle und sprachliche Fertigkeiten (Sprechen und Verstehen) sowie Gedächtnisprobleme.

In einer Studie mit Kindern im Alter von 6 Jahren, die Valproat *in utero* ausgesetzt waren, lag der Intelligenzquotient (IQ) im Durchschnitt 7 bis 10 Punkte unter jenem von Kindern, die anderen Antiepileptika *in utero* ausgesetzt waren.

Die Daten zu langfristigen Wirkungen sind beschränkt.

Die zur Verfügung stehenden Daten aus einer dänischen Registerstudie zeigen, dass Kinder, die Valproat *in utero* ausgesetzt waren, im Vergleich zur nicht-exponierten Studienpopulation ein (etwa dreimal so hoch) erhöhtes Risiko für Autismus-Spektrum-Störungen und (etwa fünfmal so hoch) erhöhtes Risiko für frühkindlichen Autismus haben.

Verfügbare Daten aus einer zweiten dänischen Registerstudie zeigen, dass Kinder, die Valproat *in utero* ausgesetzt waren, im Vergleich zur nicht-exponierten Studienpopulation ein (etwa 1,5-mal so hoch) erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Symptomen einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) haben.

Östrogenpräparate

Valproat verringert nicht die Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva. Östrogenpräparate, insbesondere bestimmte hormonelle Kontrazeptiva, können jedoch die Clearance von Valproat erhöhen. Dies kann zu einer Verringerung der Konzentration von Valproat im Serum und potenziell zu einer verminderten Wirksamkeit von Valproat führen. Der verschreibende Arzt muss das klinische Ansprechen (Anfallskontrolle und Stimmungskontrolle) zu Beginn der Therapie überwachen oder gegebenenfalls die Einnahme von Östrogenpräparaten unterbrechen. Die Überwachung des Blutspiegels von Valproat ist in Betracht zu ziehen (siehe «Interaktionen»).

Im Falle einer geplanten Schwangerschaft

Im Falle einer Indikation bei Frauen mit Epilepsie, die eine Schwangerschaft planen, muss ein Facharzt mit Erfahrung in der Betreuung von Epilepsie die Behandlung mit Valproat überprüfen und alle alternativen therapeutischen Optionen in Betracht ziehen. Es muss alles unternommen werden, um vor der Empfängnis zu einer geeigneten alternativen Behandlung zu wechseln, und zwar vor Absetzen der Empfängnisverhütung (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Sollte der Wechsel der Behandlung nicht möglich sein, muss die Patientin eine zusätzliche Beratung zu den Risiken von Valproat für das ungeborene Kind erhalten, um sie bei einer fundierten Entscheidung bezüglich ihrer Familienplanung zu unterstützen.

Schwangere Frauen

Valproat ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Depakine darf bei schwangeren Frauen nur in Ausnahmefällen zur Behandlung von Epilepsie verwendet werden, und zwar nur dann, wenn dies absolut erforderlich ist, wenn keine alternative Therapie in Frage kommt, und nachdem die Patientin im Detail über die Risiken informiert wurde (siehe «Kontraindikationen» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Wird eine Frau, die Valproat einnimmt, schwanger, muss sie umgehend an einen Facharzt überwiesen werden, um gemeinsam die alternativen therapeutischen Optionen in Betracht zu ziehen. Während der Schwangerschaft können tonisch-klonische Anfälle und der Status epilepticus mit Hypoxie bei der Mutter schwerwiegende und sogar tödliche Folgen für die Mutter und für das ungeborene Kind haben.

Falls trotz der bekannten, mit der Einnahme von Valproat in der Schwangerschaft verbundenen Risiken und nach sorgfältiger Prüfung alternativer Behandlungen Valproat in einer Ausnahmesituation weiterhin unbedingt angewendet werden muss, um die Epilepsie bei einer schwangeren Frau zu kontrollieren, empfiehlt es sich, die geringste wirksame Dosis einzunehmen und die Tagesdosis auf mehrere kleinere Dosen über den Tag zu verteilen. Die Verwendung eines Präparats mit verzögerter Freisetzung ist anderen Präparaten womöglich vorzuziehen, um Spitzenkonzentrationen im Plasma zu vermeiden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Alle Patientinnen, die in der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren, sowie ihre Partner sind an einen Facharzt für Teratologie oder an einen im Bereich der Teratologie erfahrenen Arzt zu überweisen, damit er die Schwangerschaft unter dieser Arzneimittelgabe beurteilt und im Hinblick darauf berät. Um mögliche Anomalien im Bereich des Neuralrohrs oder andere Fehlbildungen zu überwachen, muss eine spezielle pränatale Überwachung eingeleitet werden (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» sowie «Unerwünschte Wirkungen»). Eine Supplementation mit Folsäure vor der Schwangerschaft könnte das Risiko von Anomalien im Bereich des Neuralrohrs, das bei jeder Schwangerschaft besteht, verringern. Allerdings ergeben die verfügbaren Daten keinen Nachweis für eine präventive Wirkung der Folsäure gegen Fehlbildungen in Verbindung mit Valproat.

Risiken beim Neugeborenen

In einigen Ausnahmefällen wurde über ein hämorrhagisches Syndrom bei Neugeborenen von Müttern berichtet, die während der Schwangerschaft mit Natriumvalproat/Valproinsäure behandelt wurden. Dieses hämorrhagische Syndrom hängt mit einer Thrombozytopenie, einer Hypofibrinogenämie und/oder einer Verringerung der anderen Gerinnungsfaktoren zusammen. Es wurde auch über Fälle von Afibrinogenämie berichtet, bisweilen mit tödlichem Ausgang. Dieses Syndrom muss jedoch von dem mit einer Abnahme der Vitamin-K-abhängigen Faktoren zusammenhängenden Syndrom unterschieden werden, das durch Phenobarbital und Enzyminduktoren verursacht wird.

Folglich sind beim Neugeborenen eine Thrombozytenzählung, eine Plasma-Fibrinogenbestimmung und Gerinnungstests mit Bestimmung der Gerinnungsfaktoren durchzuführen.

Bei Neugeborenen, deren Mütter während des dritten Schwangerschaftstrimesters valproinsäurehaltige Arzneimittel eingenommen hatten, wurden bestimmte Entzugerscheinungen (insbesondere Agitation, Irritabilität, Übererregbarkeit, Hyperkinese, Tonusstörungen, Tremor, Konvulsionen und Ernährungsstörungen) beobachtet.

Bei Neugeborenen, deren Mütter während des dritten Schwangerschaftstrimesters mit Valproat behandelt worden waren, wurden Fälle von Hypoglykämie gemeldet.

Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Valproat behandelt worden waren, wurden Fälle von Hypothyreose gemeldet.

Stillzeit

Die in die Muttermilch aufgenommene Valproinsäure beträgt 1–10 % des mütterlichen Serumspiegels.

Das Arzneimittel kann eine pharmakologische Wirkung auf den Säugling ausüben. Das Abstillen wird empfohlen.

Fertilität

Bei Frauen, die Valproat anwenden, wurden Fälle von Amenorrhoe, polyzystischen Ovarien und Testosteronerhöhungen berichtet (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Die Verabreichung von Valproat kann auch die Fertilität bei Männern beeinträchtigen (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Sofern Valproat abgesetzt/ersetzt wurde, waren die beschriebenen Spermioqrammanomalien in einigen Fällen nach mindestens drei Monaten reversibel. Es wurden auch Schwangerschaften beobachtet. In einer begrenzten Anzahl von Fällen waren die Anomalien des Spermioqramms noch nach mehreren Monaten nicht reversibel. In den übrigen Fällen war der Verlauf der Anomalien nicht bekannt (siehe auch «Unerwünschte Wirkungen» und «Präklinische Daten/Fertilität»).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Depakine hat aufgrund möglicher Nebenwirkungen einen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit oder die Fähigkeit, Maschinen zu bedienen. Der Patient ist auch auf das Somnolenzrisiko hinzuweisen, insbesondere bei der Verabreichung von Antikonvulsiva in Polytherapie oder bei Kombination mit Benzodiazepinen (siehe «Interaktionen»).

Unerwünschte Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit gemäss folgender Konvention geordnet: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$), sehr selten ($< 1/10'000$) und Häufigkeit nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Anämie, Thrombozytopenie. Die Verabreichung von Valproat kann zu einem Abfall der Thrombozytenzahl führen, der häufig dosisabhängig und vorübergehend ist (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen/Hämatologische Untersuchung und Gerinnungsbilanz»).

Gelegentlich: Panzytopenie, Leukopenie.

Selten: Knochenmarkinsuffizienz, einschliesslich Erythroblastopenie, Agranulozytose, makrozytäre Anämie, Makrozytose (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen/Hämatologische Untersuchung und Gerinnungsbilanz»).

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Kongenitale Fehlbildungen, neurologische Entwicklungsstörungen (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Taubheit (teilweise nicht reversibel).

Häufigkeit nicht bekannt: Tinnitus.

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons (SIADH), bei Frauen Hyperandrogenismus, (Hirsutismus, Virilismus, Akne, androgenetische Alopezie und/oder Anstieg der Androgenspiegel).

Selten: Hypothyreose.

Häufigkeit nicht bekannt: Anomalien des Spiegels der Sexualhormone (wie z.B. Testosteron, follikelstimulierendes Hormon (FSH), luteinisierendes Hormon (LH) und Prolaktin) (siehe auch «Unerwünschte Wirkungen: Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse» sowie «Präklinische Daten»).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Erbrechen, Zahnfleischerkrankungen (vorwiegend gingivale Hyperplasie), Stomatitis. Schmerzen im oberen Abdomen, Diarrhöe, die im Allgemeinen nach einigen Tagen ohne Behandlungsunterbrechung zurückgehen. Durch eine stark einschleichende Dosierung und die Einnahme zu Beginn der Mahlzeiten konnte die Häufigkeit dieser Nebenerscheinungen drastisch gesenkt werden. In diesen Fällen ist die Verschreibung einer symptomatischen Behandlung angemessen.

Gelegentlich: Pankreatitis, bisweilen mit tödlichem Verlauf (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen/Pankreatitis und/Kinder»).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: harmloses peripheres Ödem, Hypothermie.

Leber- und Gallenerkrankungen

Es wurden Fälle von schweren Leberschädigungen (bisweilen mit tödlichem Verlauf) bei Patienten berichtet, die unter anderem Valproat erhalten haben (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen/Schwere Leberfunktionsstörungen» und «Interaktionen/Risiko einer Leberschädigung»).

Untersuchungen

Selten: Verringerung der Anzahl von Gerinnungsfaktoren, Anomalien in Gerinnungstests (z.B. Verlängerung der Prothrombinzeit, der partiellen Thromboplastinzeit, der Thrombinzeit oder der INR).

Eine Gerinnungsstörung entsprechend dem von-Willebrand-Syndrom Typ I wurde in der Literatur berichtet (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen/Hämatologische Untersuchung und Gerinnungsbilanz»).

Selten: Biotin-/Biotinidase-Mangel.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig: Gewichtszunahme (in 5–10 % der Fälle), insbesondere bei Jugendlichen und jungen Frauen.

Eine Gewichtszunahme kann die klinischen Symptome eines polyzystischen Ovarialsyndroms verstärken und muss genau überwacht werden.

Häufig: Hyponatriämie.

Selten: Hyperammonämie, Adipositas.

Es wurde über Fälle von isolierter und mässiger Hyperammonämie berichtet, bei denen die üblichen Leberfunktionstests nicht signifikant verändert waren. Sofern nicht gleichzeitig klinische Symptome auftreten, zwingen sie nicht zum Absetzen der Behandlung. Wenn hingegen die Hyperammonämie von neurologischen Symptomen begleitet wird, sind zusätzliche Untersuchungen erforderlich (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen/Störung des Harnstoffzyklus und Risiko einer Hyperammonämie und/Patienten mit Risiko eines Carnitinmangels»).

Häufigkeit nicht bekannt: Carnitinmangel (siehe «Kontraindikationen», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Muskulo-skelettale und systemische Erkrankungen

Gelegentlich: verminderte Knochendichte, Osteopenie, Osteoporose, pathologische Frakturen bei Patienten, die über lange Zeit Valproinsäure einnahmen. Der Wirkmechanismus der Valproinsäure auf den Knochenstoffwechsel ist jedoch nicht bekannt (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Selten: systemischer Lupus erythematodes, Rhabdomyolyse.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Selten: myelodysplastisches Syndrom.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Tremor.

Häufig: extrapyramidale Störungen (teilweise nicht reversibel), Stupor, Somnolenz, Krämpfe, Gedächtnisstörungen, Kopfschmerzen, Nystagmus, Benommenheit (die Benommenheit tritt einige Minuten nach der intravenösen Injektion auf und klingt in der Regel nach einigen weiteren Minuten spontan ab).

Gelegentlich: Koma, Enzephalopathie, Lethargie, reversibles Parkinson-Syndrom, Ataxie, Parästhesie, Aggravierung der Konvulsionen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Selten: reversible Demenz mit zerebraler Atrophie, kognitive Störungen.

Zu Behandlungsbeginn wurden einige Fälle von Hyperaktivität und Irritabilität verzeichnet, vor allem beim Kind.

Zentrale Wirkungen im Sinne einer Benommenheit (im Allgemeinen ohne weiteres reversibel) wurden vereinzelt bei Patienten beobachtet, bei denen Natriumvalproat ohne Einschleichen mit anderen Antiepileptika, vor allem mit Phenobarbital, kombiniert wurde.

Stupor und Lethargie, gelegentlich bis hin zu einem transitorischen Koma/Enzephalopathie; diese traten entweder isoliert oder in Verbindung mit einem Wiederausbruch der Anfälle im Rahmen der Behandlung auf und bildeten sich bei Behandlungsabbruch oder nach einer Dosisreduzierung zurück. Solche Fälle traten meist in Polytherapie (besonders mit Phenobarbital oder Topiramate) oder

nach plötzlicher Erhöhung der Natriumvalproatdosis auf.

Augenerkrankungen

Häufigkeit nicht bekannt: Doppelsehen.

Schwangerschaft, Wochenbett- und perinatale Erkrankungen

Beeinträchtigung der kognitiven Entwicklung nach intrauteriner Exposition gegenüber Valproat (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit» und «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Verwirrung, Halluzinationen, Aggressivität*, Agitation*, Aufmerksamkeitsstörungen*.

Selten: anormales Verhalten*, psychomotorische Hyperaktivität*, Lernstörungen*.

*Diese unerwünschten Wirkungen werden vorwiegend in der pädiatrischen Population beobachtet.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harninkontinenz.

Gelegentlich: Niereninsuffizienz.

Selten: tubulointerstitielle Nephritis, Enuresis, Fanconi-Syndrom, wobei der physiopathologische Mechanismus noch nicht geklärt ist.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Dysmenorrhö.

Gelegentlich: Amenorrhö (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit/Fertilität», «Unerwünschte Wirkungen/Endokrine Erkrankungen» und «Präklinische Daten»).

Häufigkeit nicht bekannt: Sterilität des Mannes, Spermioqrammanomalien, polyzystische Ovarien. Es wurden Fälle von reduziertem Hodenvolumen beobachtet, bei denen ein Zusammenhang mit Valproat nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit/Fertilität», «Unerwünschte Wirkungen/Endokrine Erkrankungen» und «Präklinische Daten»).

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Gelegentlich: Pleuraerguss.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Hypersensibilität, vorübergehende und/oder dosisabhängige Alopezie, Veränderungen der Nägel und des Nagelbetts.

Gelegentlich: Angioödem, Hautausschlag.

Selten: Lyell-Syndrom, Stevens-Johnson-Syndrom, polymorphes Erythem, Syndrom der Arzneimittelüberempfindlichkeit bzw. DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), Störungen des Haarwachstums (abnorme Textur, Änderung der Haarfarbe, abnormes Haarwachstum).

Gefässerkrankungen

Häufig: Hämorrhagie.

Gelegentlich: Vaskulitis.

Pädiatrische Population

Das Sicherheitsprofil von Valproat in der pädiatrischen Population ist vergleichbar mit dem von Erwachsenen. Jedoch sind einige unerwünschte Wirkungen schwerwiegender oder werden hauptsächlich in der pädiatrischen Population beobachtet. Bei Säuglingen und Kleinkindern, insbesondere bei Kleinkindern vor dem 3. Lebensjahr, besteht ein besonderes Risiko für schwere Leberschädigungen. Kleinkinder haben zudem ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis. Diese Risiken nehmen mit zunehmendem Alter ab (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Unerwünschte Wirkungen»). Psychiatrische Störungen wie Aggressivität, Agitation, Aufmerksamkeitsstörungen, anormales Verhalten, psychomotorische Hyperaktivität und Lernstörungen werden hauptsächlich in der pädiatrischen Bevölkerung beobachtet.

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 Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELVIS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Das klinische Bild einer massiven akuten Vergiftung äussert sich gewöhnlich in einem mehr oder weniger tiefen Koma mit Herabsetzung der Muskelspannung, Hyporeflexie, Miosis, Verminderung der autonomen Atmung, metabolischer Azidose, Hypotonie und Kollaps/Kreislaufschock.

Bei massiver Überdosierung kam es zu Todesfällen; die Prognose bei Intoxikationen ist im Allgemeinen aber gut.

Die Symptome können allerdings variieren, und bei hohen Plasmaspiegeln wurde über das Auftreten von epileptischen Anfällen berichtet.

Es wurden Fälle von intrakranieller Hypertension, verbunden mit einem zerebralen Ödem, beobachtet.

Der Natriumgehalt von Depakine kann bei Überdosierung zur Hypernatriämie führen.

Folgende Massnahmen sind in stationärer Behandlung zu ergreifen: Magenspülung, sinnvoll bis zu 10 bis 12 Stunden nach der Einnahme sowie kardiorespiratorische Überwachung.

Im Falle einer Valproat-Überdosierung, die zu einer Hyperammonämie führt, kann Carnitin intravenös verabreicht werden, um zu versuchen, den Ammoniakspiegel zu normalisieren. In wenigen, isolierten Fällen wurde Naloxon mit Erfolg eingesetzt.

Bei massiver Überdosierung haben sich Hämodialyse und Hämooperfusion als erfolgreich erwiesen.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

N03AG01

Wirkungsmechanismus

Die pharmakologischen Tierversuche bei verschiedenen Arten von experimentell erzeugten Epilepsien (generalisierte und fokale Formen) zeigten bei allen Formen die krampfhemmende Wirkung von Depakine.

Das gleiche trifft beim Menschen zu, bei dem die antiepileptische Wirkung ebenfalls bei den verschiedensten Epilepsieformen nachgewiesen werden konnte. Wahrscheinlich wirkt Depakine über eine Verstärkung der GABAergen Aktivität, die eine Ausbreitung der Entladung verhindert bzw. diese in Grenzen hält.

Pharmakodynamik

In einzelnen Studien hat Natriumvalproat *in vitro* eine stimulierende Wirkung auf die Replikation von HIV-1 gezeigt. Jedoch ist dieser Effekt gering ausgeprägt und in der Gesamtheit der Studien nicht reproduzierbar. Die klinischen Konsequenzen dieser Beobachtungen bei HIV-1-infizierten Patienten sind nicht bekannt. Bei der Verabreichung von Natriumvalproat an HIV-1-infizierte Patienten müssen diese Daten in die Bewertung der jeweils gemessenen Viruslast einbezogen werden.

Klinische Wirksamkeit

Obwohl keine randomisierten, doppelblinden Studien durchgeführt wurden, weisen die publizierten Studien darauf hin, dass Natriumvalproat bei der Behandlung des Status epilepticus bei Patienten wirksam war, welche auf eine konventionelle Therapie mit Benzodiazepinen und Phenytoin nicht angesprochen haben.

Pharmakokinetik

Absorption

Per os: Oral verabreicht beträgt die Plasma-Bioverfügbarkeit von Depakine nahezu 100 %.

Im Plasma liegt Depakine in Form der Valproinsäure vor. Die höchsten Plasmaspiegel an Valproinsäure (Peak-Werte) werden bei Einnahme von Einzeldosen Sirup oder Lösung im Mittel nach 1 bis 1,5 Stunden erreicht.

Distribution

Das Verteilungsvolumen von Valproinsäure beschränkt sich im Wesentlichen auf das Blut und Extrazellulärflüssigkeit mit raschem Austausch.

Die im Wesentlichen mit Albumin stattfindende Plasmaproteinbindung der Valproinsäure ist sättigbar und dosisabhängig. Bei einem Gesamtplasmaspiegel zwischen 40–100 mg/l liegt im Allgemeinen 6–15 % der Valproinsäure in freier Form vor.

Der Valproinsäurespiegel im Liquor cerebrospinalis ist fast so hoch wie die freie Fraktion im Plasma (ca. 10 %).

Valproinsäure ist dialysierbar, wobei jedoch die dialysierte Fraktion wegen der Albuminbindung der Substanz sehr beschränkt ist (ca. 10 %).

Plazentapassage (siehe «Schwangerschaft, Stillzeit»):

Valproat durchdringt bei Tieren und beim Menschen die Plazentaschranke:

- Beim Tier ist Valproat in gleichem Masse plazentagängig wie beim Menschen.
- Die Valproat-Konzentration in der Nabelschnur menschlicher Neugeborener bei der Geburt wurde in mehreren publizierten Arbeiten untersucht. Die Valproat-Serumkonzentration in der Nabelschnur entspricht der des Fötus und war vergleichbar mit der der Mutter oder geringfügig höher.

Nehmen stillende Frauen Depakine ein, so geht die Valproinsäure in die Muttermilch über (1–10 % der Gesamtserumkonzentration).

Zu Beginn einer Langzeitbehandlung (orale Verabreichung) mit Depakine sind etwa drei bis vier, in einigen Fällen auch mehr Tage erforderlich, um eine sogenannte «stabile» Serumkonzentration an Valproinsäure zu erreichen; bei der injizierbaren Form ist sie innerhalb weniger Minuten erreichbar und wird durch intravenöse Verabreichung konstant gehalten.

Therapeutisch als wirksam zu betrachtende Plasmaspiegel liegen am häufigsten zwischen 40–100 mg/l (278–694 µmol/l) Valproinsäure. Gesamtplasmaspiegel von Valproinsäure, die kontinuierlich über 150 mg/l (1'040 µmol/l) liegen, rechtfertigen eine Reduktion der täglichen Dosis.

Metabolismus

Der Abbau von Depakine findet im Wesentlichen in der Leber statt: Die Metabolisierungswege sind hauptsächlich die Glukuronsäure-Konjugation und β -Oxidation. Im Gegensatz zu den meisten anderen Antiepileptika beschleunigt Natriumvalproat weder den eigenen Abbau noch den anderer Substanzen wie Östrogene/Gestagene. Diese Eigenschaft weist auf das Fehlen einer Induktionswirkung auf

Enzyme des Cytochrom-P450-Systems hin.

Elimination

Bei Dauerbehandlung beträgt die Halbwertszeit der Valproinsäure im Plasma beim Erwachsenen im Mittel 10,6 Stunden (kann aber zwischen 5 und 20 Stunden variieren), was eine Einnahme in zwei Teildosen pro 24 Stunden rechtfertigt. Bei Kindern unter zehn Jahren variiert die systemische Clearance mit dem Alter. Bei Neugeborenen und Säuglingen bis zu einem Alter von zwei Monaten ist die Valproat-Clearance im Vergleich zu Erwachsenen verringert und unmittelbar nach der Geburt am niedrigsten. In einem Review der wissenschaftlichen Literatur zeigte die Valproat-Halbwertszeit bei Säuglingen unter 2 Monaten eine beträchtliche Variabilität im Bereich von 10 bis 67 Stunden. Bei Kindern im Alter von zwei bis zehn Jahren ist die Valproat-Clearance um 50 % höher als bei Erwachsenen. Ab einem Alter von zehn Jahren weisen Kinder und Jugendliche eine Clearance auf, die derjenigen von Erwachsenen ähnlich ist.

Die Ausscheidung von Valproinsäure erfolgt im Wesentlichen durch die Nieren, wobei ein kleiner Teil unverändert und der Grossteil in Form von Metaboliten erscheint.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Bei Patienten mit renaler Insuffizienz besteht eine verminderte Albuminbindung. Die dadurch bedingte Erhöhung der freien Plasmafraktion von Valproinsäure ist zu berücksichtigen und die Dosis entsprechend zu reduzieren.

Bei älteren Patienten wurden Abweichungen der pharmakokinetischen Parameter beobachtet, die aber kaum signifikant sind; für die Dosierung ist daher das klinische Ansprechen des Patienten entscheidend (Kontrolle der Anfälle).

Präklinische Daten

Genotoxizität

Genotoxizitätsstudien zeigten keine genotoxische Wirkung für Valproat *in vitro*. Valproat zeigte keine Mutagenität bei Bakterien (Ames-Test) oder in L5178Y-Maus-Lymphomzellen am Thymidinkinase-Lokus (Maus-Lymphom-Test) und induzierte in primärer Rattenhepatozyten-Kultur keine DNA-Reparaturaktivität.

In vivo induzierte Valproat nach oraler Gabe keine Chromosomenaberrationen im Knochenmark von Ratten und keine dominanten letalen Effekte bei Mäusen.

In der Literatur wird jedoch über eine erhöhte Inzidenz von DNA- und Chromosomenschäden (DNA-Strangbrüche, Chromosomen- und Mikronuclei-Aberrationen) bei Nagetieren nach intraperitonealer Valproat-Exposition berichtet. Die Bedeutung dieser bei intraperitonealer Verabreichung gewonnenen Ergebnisse ist jedoch unbekannt.

Bei Patienten mit einer Valproat-Exposition wurde eine statistisch signifikant höhere Inzidenz von Schwesterchromatid-Austauschen (SCE) beobachtet als bei gesunden Personen ohne Valproat-Exposition. Diese Daten sind jedoch möglicherweise durch Störfaktoren beeinflusst. Zwei publizierte Studien zur Häufigkeit von SCE bei Epilepsiepatienten, die Valproat anwenden, im Vergleich zu unbehandelten Epilepsiepatienten, haben gegensätzliche Ergebnisse erbracht. Die biologische Bedeutung vermehrter SCE ist nicht bekannt.

Kanzerogenität

Zweijährige Studien zur Kanzerogenität wurden bei Mäusen und Ratten durchgeführt, denen Valproat oral in Dosen von ca. 80 bzw. 160 mg/kg/Tag verabreicht wurde (den maximal verträglichen Dosen für die jeweiligen Spezies, die jedoch unter der für die Anwendung beim Menschen empfohlenen Höchstdosis liegen (nach Körperoberfläche)). Bei männlichen Ratten kam es zur Entstehung von subkutanen Fibrosarkomen und bei männlichen Mäusen zur Entstehung hepatozellulärer Karzinome und bronchoalveolärer Adenome in geringfügig höherer Häufigkeit als bei den Kontrollen in der Parallelstudie, jedoch in vergleichbarer Häufigkeit wie bei historischen Kontrollen. Daher wird Natriumvalproat als nicht-karzinogen eingestuft.

Reproduktionstoxizität

Embryofetale und postnatale Entwicklung

Teratogene Effekte (Fehlbildungen multipler Organsysteme) und embryotoxische Effekte wurden bei Mäusen, Ratten, Kaninchen und Affen nachgewiesen.

Die publizierte Literatur berichtet über Verhaltensauffälligkeiten bei der ersten Generation von Mäusen und Ratten nach Exposition gegenüber Valproat in klinisch relevanter Dosierung/Konzentration *in utero*. Bei Mäusen wurden nach akuter Exposition der ersten Generation *in utero* Verhaltensveränderungen auch bei der 2. und 3. Generation beobachtet, wobei diese bei der 3. Generation weniger ausgeprägt waren. Die Bedeutung dieser Ergebnisse für den Menschen ist unbekannt.

Fertilität

Studien zur subchronischen und chronischen Toxizität zeigten bei adulten Ratten und Hunden eine Hodendegeneration/-atrophie oder Anomalien der Spermatogenese sowie eine Abnahme des Hodengewichts nach oraler Verabreichung ab Dosen von 400 mg/kg/Tag bzw. 150 mg/kg/Tag, wobei die Dosen ohne beobachtbare schädliche Wirkung (NOAELs) 270 mg/kg/Tag bei Hodenbefunden erwachsener Ratten und 90 mg/kg/Tag bei erwachsenen Hunden betragen.

In einer Studie zur Fertilität bei Ratten beeinträchtigte die Verabreichung von Valproat in Dosen von bis zu 350 mg/kg/Tag die Fortpflanzungsleistung männlicher Ratten nicht. Bei juvenilen Ratten wurden bei den maximal tolerierten Dosen von 90 mg/kg/Tag keine Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane beobachtet. Eine Abnahme des Hodengewichts ohne damit verbundene histopathologische Veränderungen wurde ausschliesslich bei Dosen mit schwerer Toxizität beobachtet (240 mg/kg/Tag intraperitoneal oder intravenös). Für die pädiatrische Population bleibt die Relevanz dieser Ergebnisse für die Testikel unbekannt.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Injektionspräparat: keine Daten vorhanden.

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Depakine wird im Urin teilweise in Form von Ketonkörpern ausgeschieden. Dies kann bei Keton-Tests in Ausnahmefällen zu falsch-positiven Reaktionen führen.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Die Injektionslösung muss unmittelbar vor dem Gebrauch hergestellt werden.

Bei Zusatz zu Infusionslösungen müssen diese innerhalb von 24 Stunden aufgebraucht werden (Lagerung bei 2–8 °C); der Rest ist zu verwerfen.

Besondere Lagerungshinweise

Depakine Sirup und Depakine Lösung: nicht über 25 °C und ausserhalb der Reichweite von Kindern aufbewahren.

Depakine Injektionspräparat: nicht über 30 °C und ausserhalb der Reichweite von Kindern aufbewahren.

Hinweise für die Handhabung**Parenteral**

Herstellung der gebrauchsfertigen Injektionslösung:

Das Lösungsmittel (4 ml) wird in die Stechampulle injiziert; nach Auflösung des Lyophilisats wird die gewünschte Dosis entnommen, wobei die Konzentration an Natriumvalproat 95 mg/ml beträgt.

Das Präparat ist kompatibel mit PVC-, Polyäthylen- und Glasbehältern.

Zulassungsnummer

50271, 40936, 34734 (Swissmedic).

Packungen

Injektionspräparat: 1 Stechampulle zu 400 mg + Ampulle mit Lösungsmittel zu 4 ml (B)

Sirup zu 60 mg/ml: 300 ml (mit Messlöffel von 300 mg/5 ml) (B)

Lösung zu 300 mg/ml: 60 ml (mit Dosierungsspritze) (B)

Zulassungsinhaber

sanofi-aventis (schweiz) ag, 1214 Vernier/GE

Stand der Information

November 2023