▼ 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.

Depakine Trockenstechampulle mit Lösungsmittel

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Ampulle enthält 400 mg Natriumvalproat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 55,4 mg Natrium / Trockenstechampulle.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Lyophilisat und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung.

Weißes oder nahezu weißes Lyophilisat. Der pH-Wert der rekonstituierten Lösung beträgt 6,8 – 8,5.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Behandlung primär generalisierter, sekundär generalisierter und fokaler epileptischer Anfallsformen, wenn eine orale Gabe von Natriumvalproat oder Valproinsäure vorübergehend nicht möglich ist.
- Zusätzlich zur Anwendung im Rahmen definierter Therapiepläne:
  - als Mittel der dritten Wahl im Status generalisierter konvulsiver Anfälle (Grand-Mal-Status), wenn unter der initialen Behandlung mit Benzodiazepinen plus Phenytoin (Therapie der ersten Wahl) sowie nach einer anschließenden Behandlung mit Phenobarbital (Therapie der zweiten Wahl) keine endgültige Beendigung der Anfallsaktivität erreicht werden konnte,
  - bei generalisierten nonkonvulsiven Anfällen (Absence-Status) als Alternative zur möglichen Behandlung mit Benzodiazepinen,
  - als Mittel der zweiten Wahl im Status konvulsiver und nonkonvulsiver einfach und komplex-fokaler Anfälle, wenn unter der initialen Behandlung mit Benzodiazepinen (Therapie der ersten Wahl) keine endgültige Beendigung der Anfallsaktivität erreicht werden konnte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung bei verschiedenen Formen eines Status epilepticus

Die individuelle Erhaltungsdosis hängt von dem therapeutischen Effekt der Initialdosis und dem klinischen Zustand des Patienten ab. Bei der Dosierung ist eine bestehende Vorbehandlung des Patienten oder eine bestehende Komedikation zu berücksichtigen.

Die Erhaltungsdosis sollte so bestimmt werden, dass eine Valproat-Serumkonzentration im oberen therapeutischen Bereich (40 – 100 mg/l) erreicht wird.

Mädchen, weibliche Jugendliche, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangere Frauen

Die Behandlung mit Depakine Trockenstechampulle mit Lösungsmittel 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. Depakine Trockenstechampulle mit Lösungsmittel 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.

Erwachsene

Initialbolus von 10 – 20 mg/kg Körpergewicht Natriumvalproat innerhalb von 5 – 10 Minuten. In der Literatur wurden auch höhere Initialdosen beschrieben.

Nach der Initialdosis erfolgt dann eine kontinuierliche Infusion mit maximal 6 mg/kg Körpergewicht/h.

Kinder

Initialbolus von bis zu 15-40 mg/kg Körpergewicht Natriumvalproat.

Nach der Initialdosis erfolgt dann eine kontinuierliche Infusion mit maximal 3 – 6 mg/kg Körpergewicht/h.

Falls der Patient Lamotrigin oder Felbamat einnimmt, sollte die Erhaltungsdosis 100 mg Natriumvalproat/ Stunde nicht überschreiten.

Die Infusionsdauer sollte mindestens 24 Stunden betragen.

Dosierung bei primär generalisierten, sekundär generalisierten und fokal epileptischen Anfallsformen.

Erwachsene

Die tägliche Dosierung ist individuell zu adaptieren an Alter, Körpergewicht und individuelle Empfindlichkeit gegenüber Valproinsäure und zu kontrollieren.

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

Im Allgemeinen gelten folgende Dosierungsrichtlinien:
Bei langsamer intravenöser Injektion beträgt die Richtdosis 5 bis 10 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht. Dies entspricht bei Erwachsenen ca. 400 – 800 mg Natriumvalproat (1 – 2 Ampullen).
Bei einer Infusionstherapie beträgt die Richtdosis 0,5 – 1 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht/h.
Bei Patienten, die bereits auf eine orale Form von Natriumvalproat oder Valproinsäure eingestellt sind:
Eine Umstellung auf Depakine kann unter Beibehaltung der bisherigen oralen Dosis erfolgen. In der Regel wird Depakine Trockenstechampulle mit Lösungsmittel 4–6 Stunden nach der letzten oralen Gabe in Form von Einzelinjektionen oder als Infusion verabreicht.
In Fällen, wo eine schnelle Aufsättigung und ein Aufrechterhalten der höheren Plasmakonzentration notwendig ist, wird folgendes Vorgehen empfohlen: intravenöse Injektion von 15 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht innerhalb von 5 Minuten. Nach 30 Minuten Beginn einer Infusion mit 1 mg/kg Körpergewicht/h – mit progressivem Monitoring, bis eine Plasmakonzentration von ca. 75 µg/ml erreicht wird. Zur optimalen Einstellung kann die Dosis je nach klinischem Zustand des Patienten angepasst werden.
Bei wiederholter Injektion bzw. bei kontinuierlicher Infusion von Depakine Trockenstechampulle mit Lösungsmittel darf eine maximale Tagesdosis von 2500 mg Natriumvalproat nicht überschritten werden.
Kinder
Bei Kindern (über 2 Monate) kann die bisherige orale Dosierung (meist 30 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht/Tag) beibehalten werden. Die intravenöse Injektion oder Infusion wird mit ca. 0,8 – 1,35 mg/kg Körpergewicht/h verabreicht.
Die mittlere Tagesdosis beträgt im Allgemeinen:
– bei Erwachsenen und älteren Patienten 20 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht,
– bei Jugendlichen (ab 12 Jahren) 25 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht,
– bei Kindern 30 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht.
Patienten mit Niereninsuffizienz und/oder Leberfunktionsstörungen
Bei diesen Patienten kann eine Reduktion der Dosis notwendig sein. Da es keine relevante Korrelation zwischen Dosis und Serumspiegel gibt, sollte die Dosis in Abhängigkeit vom klinischen Bild angepasst werden.
Infusionsgeschwindigkeit:
Ausgehend von 1 Ampulle (400 mg Natriumvalproat) in 500 ml Infusionslösung ergibt sich eine Infusionsgeschwindigkeit von 1,25 ml Infusionslösung/kg Körpergewicht /h.
Art und Dauer der Anwendung
Zur intravenösen Anwendung. (Injektion oder Infusion).
Depakine Trockenstechampulle mit Lösungsmittel soll langsam (in 3–5 Minuten) streng intravenös injiziert oder als Infusion (kontinuierlich oder in wiederholten Gaben) verabreicht werden. Eine versehentliche intraarterielle oder perivenöse Applikation ist wegen möglicher Gewebeschäden zu vermeiden (siehe auch Abschnitt 5.3 „Lokale Verträglichkeit“).
Hinweise zur Injektions- und Infusionsherstellung siehe Abschnitt 6.6.
Bei gleichzeitiger intravenöser Gabe anderer Arzneimittel ist die Depakine-Infusionslösung über einen gesonderten Zugang zu verabreichen.
Depakine Trockenstechampulle mit Lösungsmittel soll, sobald es der Gesundheitszustand des Patienten zulässt, durch eine orale Darreichungsform ersetzt werden. In der Regel beginnt man mit der oralen Gabe 12 Stunden nach dem Ende der Infusion.
Die Dauer der Behandlung wird vom behandelnden Arzt festgelegt.

4.3 Gegenanzeigen
– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
– akute Hepatitis,
– chronische Hepatitis,
– schwerwiegende Lebererkrankungen in der eigenen oder Familienanamnese, besonders wenn diese auf Arzneimittel (v. a. Natriumvalproat/Valproinsäure- Therapie) zurückzuführen sind,
– hepatische Porphyrie
– Harnstoffzyklus-Erkrankungen
Valproat darf nicht angewendet werden bei Patienten, die unter mitochondrialen Erkrankungen leiden, die durch Mutationen in dem das mitochondriale Enzym Polymerase Gamma (POLG) kodierenden Kerngen verursacht sind, wie beispielsweise das Alpers-Huttenlocher-Syndrom, sowie bei Kindern im Alter unter zwei Jahren, bei denen der Verdacht auf eine POLG-verwandte Erkrankung (siehe Abschnitt 4.4) besteht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Spezielle Warnhinweise
Leberschädigung
Gelegentlich sind schwere Schädigungen der Leber, u. U. mit tödlichem Ausgang, beobachtet worden. Am häufigsten betroffen sind Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren, die an schweren epileptischen Anfällen leiden. Das Risiko einer Leberschädigung ist insbesondere bei Kombinationsbehandlung mit mehreren An-

tiepileptika oder wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, mentale Retardierung, eine angeborene Stoffwechselerkrankung und/oder eine degenerative Erkrankung vorliegen, erhöht. Bei diesen Patienten soll die Valproinsäure/Natriumvalproat-Behandlung mit besonderer Vorsicht und als Monotherapie erfolgen.
Leberschäden wurden in der Mehrzahl der Fälle innerhalb der ersten 6 Monate der Therapie beobachtet, insbesondere zwischen der zweiten und 12. Woche. Bei Kindern über 3 Jahre nimmt die Häufigkeit der Erkrankung signifikant ab.
Der Verlauf der Erkrankungen kann letal sein. Ein gemeinsames Auftreten von Hepatitis und Pankreatitis erhöht das Risiko eines letalen Verlaufs.

Mögliche Symptome:

Klinische Symptome sind entscheidend für eine frühe Diagnose. Anzeichen, die einem Leberschaden vorausgehen können, sollten besonders bei Risikopatienten beachtet werden:

- Unspezifische Symptome mit plötzlichem Beginn, wie z. B. Asthenie, Appetitverlust, Lethargie und Benommenheit, die manchmal auch mit wiederholtem Erbrechen und Bauchschmerzen einhergehen,
- Wiederauftreten epileptischer Anfälle bei Epilepsiepatienten.

Patienten (bei Kindern deren Angehörige) sollten angewiesen werden, beim Auftreten der genannten Symptome umgehend einen Arzt zu konsultieren. In diesem Fall sind eine sofortige klinische Untersuchung sowie eine Kontrolle der Leberfunktion durchzuführen.

Maßnahmen zur Früherkennung einer Leberschädigung

Leberfunktionstests sind vor Beginn der Behandlung sowie (insbesondere bei Risikopatienten) periodisch während der ersten 6 Therapiemonate durchzuführen. Neben den üblichen Untersuchungen sind Tests, die Aufschluss über die Proteinsynthese, insbesondere die Prothrombinrate, geben, besonders relevant. Eine Bestätigung einer ungewöhnlich niedrigen Prothrombinrate, besonders in Verbindung mit anderen Abnormitäten (signifikanter Abfall von Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren, erhöhter Bilirubinspiegel sowie erhöhte Transaminasen) erfordert eine Beendigung der Therapie mit Valproinsäure/Natriumvalproat. Falls zusätzlich begleitend Acetylsalicylsäure eingenommen wird, sollte diese als Vorsichtsmaßnahme ebenfalls abgesetzt werden, da sie über denselben Pfad metabolisiert wird.
Der behandelnde Arzt sollte jedoch berücksichtigen, dass in Einzelfällen Werte der Leberenzyme auch unabhängig von einer Leberfunktionsstörung, insbesondere zu Beginn der Behandlung, vorübergehend erhöht sein können.

Pankreasschädigung

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 Entstehung einer schweren Pankreatitis sind schwere Anfallsformen bzw. schwere neurologische Störungen bei gleichzeitiger antikonvulsiver Kombinationstherapie. Gemeinsames Auftreten von Leberversagen und Pankreatitis erhöht das Risiko eines tödlichen Ausgangs. Die Patienten sind anzuweisen, bei Auftreten möglicher Anzeichen einer Pankreatitis (wie etwa Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen) unverzüglich den Arzt zu konsultieren. Bei diesen Patienten hat eine genaue medizinische Abklärung (einschließlich Bestimmung der Serumamylase) zu erfolgen; falls eine Pankreatitis diagnostiziert wird, ist Valproinsäure/Natriumvalproat abzusetzen.
Patienten mit vorausgegangener Pankreatitis sind engmaschig zu überwachen (siehe auch Abschnitt 4.8).

Langzeittherapie

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

Vorsichtsmaßnahmen

- ***Leberfunktionstests*** sind vor Beginn der Therapie durchzuführen (siehe Abschnitt 4.3) sowie, besonders bei Risikopatienten, periodisch während der ersten 6 Monate der Behandlung. Wie bei den meisten Antikonvulsiva kann es auch unter Therapie mit Valproinsäure/Natriumvalproat, besonders zu Beginn der Behandlung, zu einem leichten Anstieg der Leberenzyme kommen. Dieser Anstieg ist transient und isoliert, ohne klinische Symptome. Der Arzt sollte sich nicht ausschließlich auf die blutchemischen Parameter verlassen, da diese nicht in allen Fällen abnorm sein müssen. Anamnese und klinisches Bild sind für die Beurteilung von entscheidender Bedeutung. Bei Risikopatienten werden erweiterte Untersuchungen einschließlich der Prothrombinrate empfohlen. Wenn nötig, kann eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden. Tests sollten bei Bedarf wiederholt werden.
  Besteht der Verdacht, dass eine schwere Leberfunktionsstörung oder eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse vorliegt, muss Valproinsäure/Natriumvalproat sofort abgesetzt werden. Als vorbeugende Maßnahme ist auch das Absetzen anderer Substanzen anzuraten, die aufgrund des gleichen Metabolismus zu ähnlichen Nebenwirkungen führen können. In Einzelfällen kann das klinische Bild trotzdem fortschreiten.
- ***Bluttests*** (Blutbild einschließlich Thrombozytenzählung, Blutungszeit und Gerinnungstests) werden vor Therapiebeginn, vor Operationen und im Fall von spontan auftretenden Hämatomen oder Blutungen empfohlen. Besondere Vorsicht ist geboten, wenn eine eindeutig verlängerte Thromboplastinzeit (ernied-

rigter Quick-Wert) von sonstigen veränderten Laborparametern begleitet ist, wie Erniedrigung von Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren oder Anstieg von Bilirubin oder Leberenzymen.

– ***Systemischer Lupus erythematodes:*** In seltenen Fällen kann Valproat einen systemischen Lupus erythematodes induzieren oder einen bereits bestehenden Lupus erythematodes verstärken.
  Valproinsäurehaltige Arzneimittel sollen bei Patienten mit einem systemischen Lupus erythematodes nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.
– Eine Behandlung mit Valproinsäure/Natriumvalproat kann zu ***Hyperammonämie*** führen.
  Deshalb sind beim Auftreten von Symptomen wie Apathie, Somnolenz, Erbrechen, Hypotonie sowie bei einer Zunahme der Anfallsfrequenz die Serumspiegel von Ammonium und Valproinsäure zu bestimmen; gegebenenfalls ist die Valproinsäuredosis zu reduzieren. Wenn ein Verdacht auf einen ***Enzymdefekt im Harnstoffzyklus*** besteht, sollte aufgrund des Risikos einer Hyperammonämie unter Valproinsäure vor Beginn der Behandlung eine metabolische Untersuchung durchgeführt werden.
– Patienten mit vorausgegangener ***Knochenmarkschädigung*** müssen streng überwacht werden.
– Bei Patienten mit ***Niereninsuffizienz*** kann eine Verringerung der Dosis erforderlich sein. Da eine Überwachung der Plasmaspiegel irreführend sein kann, soll die Dosis entsprechend dem klinischen Monitoring angepasst werden.
– ***Carbapenembehandlung:*** Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure/Natriumvalproat und einem Carbapenem wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).
– Valproat führt sehr häufig zu einer ***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.
– Patienten mit einem bestehenden Carnitin-Palmitoyl-Transferase-(CPT-)II-Mangel sollten auf das erhöhte Risiko einer Rhabdomyolyse unter der Behandlung mit Valproinsäure hingewiesen werden.
– Bei ***Kleinkindern unter 3 Jahren*** wird eine Monotherapie mit Valproinsäure/Natriumvalproat empfohlen. Dabei ist vor Behandlungsbeginn der Nutzen einer antiepileptischen Behandlung gegen das mögliche Risiko eines Leberschadens oder einer Pankreatitis abzuwägen. Die gleichzeitige Anwendung von Salicylaten ist wegen des Risikos einer Lebertoxizität bei diesen Patienten zu vermeiden.

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 Depakine Trockenstechampulle mit Lösungsmittel 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 Depakine Trockenstechampulle mit Lösungsmittel 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 Depakine Trockenstechampulle mit Lösungsmittel während der Schwangerschaft verbunden sind, aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.6). 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).
Die Behandlung mit Valproat sollte 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.

Suizid/Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung
Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt, und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Depakine nicht aus.
Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung sollte in Erwägung gezogen werden.
Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für

Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

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

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

Eine Durchstechflasche mit 400 mg Pulver enthält 2,4 mmol (55,4 mg) Natrium. Dies ist bei Personen mit natriumkontrollierter Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss von Valproinsäure auf andere Substanzen.

Neuroleptika, MAO-Hemmer, Antidepressiva und Benzodiazepine

In Kombination mit psychotropen Substanzen kann Valproinsäure die zentraldämpfende Wirkung dieser Arzneimittel verstärken. Bei entsprechenden Kombinationen sind die Patienten sorgfältig zu beobachten und die Dosierungen gegebenenfalls anzupassen.

Lithium

Depakine hat keinen Effekt auf die Serumkonzentrationen von Lithium.

Diazepam

Bei gesunden Probanden wurde Diazepam von Valproat aus der Plasmaeiweißbindung verdrängt und seine Metabolisierung während der Valproat-Verabreichung gehemmt. Bei Kombinationstherapie können die Konzentration des ungebundenen Diazepams im Serum erhöht und Plasma-Clearance 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 Plasma-Clearance von Lorazepam um bis zu 40%.

Phenobarbital

Valproinsäure erhöht aufgrund der Hemmung des hepatischen Abbaus den Serumspiegel von Phenobarbital, was sich, besonders bei Kindern, in einer starken Sedierung äußern kann.

Deshalb wird insbesondere während der ersten 15 Tage einer Kombinationstherapie eine sorgfältige klinische Überwachung empfohlen. Falls eine Sedierung auftritt, muss die Phenobarbitaldosis sofort reduziert und gegebenenfalls der Phenobarbital-Serumspiegel bestimmt werden.

Primidon

Valproinsäure erhöht den Primidon-Serumspiegel und verstärkt die Nebenwirkungen von Primidon (z. B. Sedierung). Diese Symptome lassen in der Regel unter Langzeittherapie nach. Deshalb werden, insbesondere zu Beginn einer Kombinationstherapie, eine sorgfältige klinische Überwachung sowie eine allenfalls notwendige Dosisanpassung empfohlen.

Phenytoin

Valproinsäure senkt den Gesamtserumspiegel von Phenytoin, während die Menge an freiem Phenytoin (nicht eiweißgebundener Anteil) mit eventuellen Symptomen einer Überdosierung ansteigt. Valproinsäure verdrängt Phenytoin aus seiner Plasmaproteinbindung und vermindert seinen hepatischen Abbau. Eine klinische Überwachung wird daher empfohlen. Falls der Phenytoin-Serumspiegel gemessen wird, ist auch die Menge an freiem Phenytoin zu bestimmen.

Carbamazepin

In der Kombinationstherapie von Carbamazepin und Valproinsäure wurden Symptome beschrieben, die möglicherweise auf die Potenzierung des toxischen Effektes von Carbamazepin durch Valproinsäure zurückzuführen sind. Ein klinisches Monitoring ist insbesondere zu Beginn der Kombinationstherapie angezeigt. Die Dosis ist bei Bedarf anzupassen.

Lamotrigin

Valproinsäure reduziert die Metabolisierung von Lamotrigin und erhöht die durchschnittliche Halbwertszeit von Lamotrigin um nahezu das Zweifache. Diese Wechselwirkung kann zu einer erhöhten Toxizität von Lamotrigin führen, insbesondere zu schweren Hautausschlägen.

Eine klinische Überwachung wird daher empfohlen und die Dosierung von Lamotrigin ist gegebenenfalls. zu reduzieren.

Felbamat
Valproinsäure kann den Serumspiegel von Felbamat bis zu 50% erhöhen, da sie die durchschnittliche Clearance von Felbamat bis zu 16% reduziert. Die Dosierung ist durch Monitoring entsprechend anzupassen.
Topiramat, Acetazolamid
Die gemeinsame Anwendung von Topiramat und Acetazolamid mit Valproinsäure wurde mit Enzephalopathie und/oder Hyperammonämie in Verbindung gebracht. Patienten sind gegebenenfalls entsprechend zu überwachen.
Vitamin-K-abhängige Antikoagulanzien
Die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin und anderen Antikoagulanzien vom Cumarintyp sowie der thrombozytenaggregationshemmende Effekt von Acetylsalicylsäure können infolge ihrer Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung durch Valproinsäure erhöht sein. Angemessene Kontrollen der Gerinnungsparameter während der oralen Antikoagulation sind angezeigt.
Zidovudin
Valproinsäure erhöht möglicherweise die Serumkonzentration von Zidovudin, was zu einem Ansteigen der Toxizität von Zidovudin führen kann.
Olanzapin
Valproinsäure reduziert möglicherweise die Olanzapin Plasmakonzentration.
Rufinamid
Valproinsäure kann möglicherweise zu einem Anstieg der Plasmaspiegel von Rufinamid führen. Dieser Anstieg ist abhängig von der Konzentration der Valproinsäure. Vorsicht ist geboten, insbesondere bei Kindern, da diese häufiger davon betroffen sind.
Propofol
Valproinsäure kann möglichweise die Blutspiegel von Propofol erhöhen. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Valproat ist die Dosierung von Propofol zu reduzieren.
Alkohol
Valproat kann die Wirkung von Alkohol verstärken und deshalb wird der Konsum von Alkohol während einer Behandlung mit Natriumvalproat nicht empfohlen.
Einfluss anderer Substanzen auf Valproinsäure
Enzyminduzierende Antiepileptika
Substanzen wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin erhöhen die Ausscheidung von Valproinsäure und reduzieren deren Serumspiegel. Die Dosierung sollte bei einer Kombinationstherapie entsprechend dem klinischen Bild und anhand der Serumspiegel kontrolliert werden.
Felbamat
Die Kombination von Felbamat und Valproat setzt die Valproinsäure-Clearance um 22% bis 50% herab und kann die Serumkonzentration von Valproinsäure erhöhen. Die Dosierung von Valproinsäure ist durch Monitoring entsprechend anzupassen.
Mefloquin/Chloroquin
Vorsicht ist angeraten, da sowohl Mefloquin als auch Chloroquin eine Herabsetzung der Krampfschwelle bewirken können. Darüber hinaus kann Mefloquin zu einer Senkung der Valproatspiegel führen, wodurch epileptische Krämpfe im Fall einer Kombinationstherapie auftreten können. Gegebenenfalls ist die Dosierung von Valproinsäure/Natriumvalproat entsprechend anzupassen.
Arzneimittel mit hoher Proteinbindung
Arzneimittel mit einer hohen Proteinbindung, wie z. B. Acetylsalicylsäure, können Valproinsäure aus der Plasmaproteinbindung verdrängen und den Anteil an freier Valproinsäure im Plasma erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Valproinsäure/Natriumvalproat enthalten, mit solchen, die Acetylsalicylsäure enthalten, soll bei Kindern unter 12 Jahren unterbleiben und bei Jugendlichen nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.
Cimetidin, Erythromycin
Der Valproinsäure-Plasmaspiegel kann bei gleichzeitiger Gabe von Cimetidin und Erythromycin durch Hemmung des hepatischen Metabolismus erhöht werden.
Antibiotika vom Carbapenemtyp (z. B. Panipenem, Meropenem, Imipenem)
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).
Wenn die Behandlung mit dieser Antibiotikagruppe nicht vermieden werden kann, sollte der Blutspiegel von Valproinsäure engmaschig überwacht werden.
Rifampicin
Rifampicin kann den Valproinsäure-Serumspiegel senken und damit die therapeutische Wirkung verringern. Deshalb kann bei einer Kombinationsbehandlung eine Dosisanpassung der Valproinsäure erforderlich sein.
Colestyramin

Colestyramin kann die Resorption von Valproat verringern.

Fluoxetin

Vorsicht ist angeraten, da eine gemeinsame Anwendung von Fluoxetin die Valproinsäure-Spiegel im Serum entweder erhöhen oder in einigen Fällen verringern kann. Deshalb wird zu einer Überwachung der Valproinsäure-Spiegel im Serum geraten.

Phenytoin, Phenobarbital

Der Valproinsäure-Plasmaspiegel kann bei gleichzeitiger Gabe von Phenytoin oder Phenobarbital erhöht werden. Deshalb sollten Patienten, die mit diesen Wirkstoffen behandelt werden, hinsichtlich der Anzeichen oder Symptome einer Hyperammonämie engmaschig kontrolliert werden.

Proteaseinhibitoren

Proteaseinhibitoren, wie Lopinavir und Ritonavir können den Valproinsäure-Metabolitspiegel bei gleichzeitiger Anwendung reduzieren.

Sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure mit Topiramat oder Acetazolamid wurde mit Enzephalopathie und/oder Hyperammonämie in Verbindung gebracht.

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

Valproinsäure hat üblicherweise keinen enzyminduzierenden Effekt. Die Wirkung von empfängnisverhütenden Hormonpräparaten („Pille“) wird durch Valproinsäure daher nicht vermindert.

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass potentiell hepatotoxische Arzneimittel und auch Alkohol die Lebertoxizität von Valproinsäure verstärken können.

Da Valproinsäure hauptsächlich über die Niere in Form von Ketonkörpern ausgeschieden wird, ist bei Diabetikern mit Verdacht auf Ketoazidose eine mögliche falsch positive Reaktion eines Tests auf Ketonkörperausscheidung zu berücksichtigen.

In Abhängigkeit von der Plasmakonzentration führt Valproinsäure zur Verdrängung von Schilddrüsenhormonen aus der Proteinbindung und zu deren rascherer Metabolisierung. Bei einem Schilddrüsenfunktionstest kann fälschlicherweise ein Verdacht auf Hypothyreose entstehen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Depakine Trockenstechampulle mit Lösungsmittel 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.

Epilepsie

Bei epilepsiekranken Frauen im gebärfähigen Alter muss vor einer Anwendung von Natriumvalproat eine spezifische Beratung durchgeführt werden. Aufgrund des potentiellen Risikos für den Fötus ist das Nutzen/Risiko-Verhältnis strengstens abzuwägen. Sollte die Einleitung oder Fortführung einer Natriumvalproattherapie jedoch als notwendig erachtet werden, sind entsprechende Maßnahmen (siehe Abschnitt „Schwangerschaft“) zu treffen, um das potentielle teratogene Risiko zu minimieren.

Manische Episoden bei bipolaren Störungen

Dieses Arzneimittel sollte nicht während der Schwangerschaft und von Frauen im gebärfähigen Alter verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (z.B. in Situationen, in denen andere Behandlungen unwirksam sind oder nicht vertragen werden). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Die Behandlung mit Valproinsäure/Natriumvalproat darf während der Schwangerschaft nicht ohne ärztliche Zustimmung unterbrochen werden. Ein plötzlicher Therapieabbruch bzw. eine unkontrollierte Verminderung der Dosis kann zu epileptischen Anfällen führen, die der Schwangeren und/oder dem ungeborenen Kind Schaden zufügen können.

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 zwei bis dreimal 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 zahlreiche 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.

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

Verfügbare Daten weisen auf eine erhöhte Inzidenz an geringfügigen und auch schwerwiegenden Missbildungen (siehe weiter oben) bei Kindern von Müttern, die mit Valproinsäure/Natriumvalproat behandelt wurden, im Vergleich zur Inzidenz bei anderen Antiepileptika, hin.

Wenn eine Frau eine Schwangerschaft planen möchte

- 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 oder schwanger sind, muss die Behandlung mit Valproat neu überprüft werden.
- Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um vor der Empfängnis auf eine geeignete Alternativbehandlung umzustellen, sofern dies möglich ist.

Die Behandlung mit Valproat sollte 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. Wenn nach einer sorgfältigen Nutzen/Risiko-Abwägung die Behandlung mit Valproat während der Schwangerschaft fortgesetzt wird, gelten folgende Empfehlungen:

- Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis und Aufteilung der täglichen Valproat-Dosis in mehrere kleine Dosen, die über den Tag verteilt einzunehmen sind. Möglicherweise ist die Anwendung einer Retardformulierung anderen Darreichungsformen vorzuziehen, um hohe Spitzenkonzentrationen im Plasma zu vermeiden.
- Eine Folsäure-Supplementierung vor der Schwangerschaft kann das Risiko für Neuralrohrdefekte, das bei allen Schwangerschaften besteht, möglicherweise senken. Jedoch lassen verfügbare Hinweise nicht darauf schließen, dass eine solche Supplementierung Geburtsfehler oder Missbildungen, die durch eine Exposition gegenüber Valproat bedingt sind, verhindert.
- Einleitung einer speziellen pränatalen Überwachung, um möglicherweise auftretende Neuralrohrdefekte oder andere Missbildungen zu erkennen.

Vorgangsweise bei geplanter oder eingetretener Schwangerschaft

Angesichts der oben genannten Daten müssen Frauen im gebärfähigen Alter über die Risiken und die Vorteile einer Anwendung von Valproinsäure/Natriumvalproat während der Schwangerschaft informiert werden.

Risiken für Neugeborene

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

sucht sowie Gerinnungstests durchgeführt werden.

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

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 Depakine Trockenstechampulle mit Lösungsmittel verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Depakine Trockenstechampulle mit Lösungsmittel 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 Amenorrhö, 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 Depakine resultierende Anfallskontrolle befähigt in vielen Fällen die Patienten erst zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr.

Die Patienten sind jedoch auf das Risiko von Schläfrigkeit, insbesondere unter antikonvulsiver Polytherapie oder in Kombination mit Benzodiazepinen, hinzuweisen (siehe Abschnitt 4.5).

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten, wenn bekannt, sind gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	***Sehr häufig (≥ 1/10)***	***Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)***	***Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)***	***Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)***
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)				Myelodysplastisches Syndrom
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie, Thrombozytopenie	Panzytopenie**, Leukopenie**	Knochenmarkinsuffizienz (einschließlich Erythrozytenaplasie, Agranulozytose, makrozytäre Anämie, Makrozytose)
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen			Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), Hyperandrogenämie (Hirsutismus, Virilismus, Akne, männliche Glatzenbildung und /oder erhöhte Androgenkonzentration)	Hypothyreose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyponatriämie, Anorexie**, erhöhter Appetit**, Gewichtszunahme**		Hyperammonämie**, Adipositas

Psychiatrische Erkrankungen		Reizbarkeit*, Halluzinationen*, Verwirrtheitszustände*, Aggression*, Aufregung*, Störung der Aufmerksamkeit*		Abnormales Verhalten*, psychomotorische Hyperaktivität*, Lernbehinderung*
Erkrankungen des Nervensystems	Tremor**	Extrapyramidale Störungen, Stupor**, Schläfrigkeit**, Krämpfe, Gedächtnisstörungen, Kopfschmerzen, Nystagmus, Schwindel**	Koma**, Spastizität, Ataxie, Enzephalopathie, Lethargie**, reversibler Parkinsonismus, Parästhesie.	Chronische Enzephalopathien**, reversible Demenz**, zerebraler Atrophie**, kognitive Störung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Hörverlust		
Gefäßerkrankungen		Hämorrhagie	Vaskulitis	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Pleuraerguss	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Erkrankung des Zahnfleisches, v.a. Zahnfleischhyperplasie, Stomatitis, Oberbauchschmerzen**,Diarrhö**	Hypersalivation, Pankreatitis**	
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 4.4).	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Überempfindlichkeitsreaktionen, transienter und/oder dosisabhängiger Haarausfall, Nagel- und Nagelbettentzündungen	Angioödem, Rash, Haarstörungen (z.B. veränderte Haartextur, Veränderung der Haarfarbe, abnormales Haarwachstum)	Toxische epidermale Nekrolyse, Stevens-Johnson-Syndrom, Erythema multiforme, Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und DRESS-Syndrom
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Verminderte Knochendichte**, Osteopenie**, Osteoporose** und Frakturen**	Systemischer Lupus erythematodes, Rhabdomyolyse
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Niereninsuffizienz	Enuresis, tubuläre interstitielle Nephritis, reversibles Fanconi-Syndrom**
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Dysmenorrhö	Amenorrhö	Männliche Infertilität, polyzystisches Ovarial-Syndrom
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am			Hypothermie, leichte Periphere Ödeme	

Verabreichungsort				
Untersuchungen				Abfall von Gerinnungs-faktoren**, abweichende Gerin-nungstests**, Biotinmangel/ Biotinidasedefekt

***** Diese Nebenwirkungen wurden v.a. bei Kindern und Jugendlichen beobachtet.

***** Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Panzytopenie, Leukopenie (sie bildet sich oft unter Beibehaltung der Medikation, immer aber nach Absetzen von Valproinsäure/Natriumvalproat, vollständig zurück).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gewichtszunahmen sollten engmaschig überwacht werden, da dies möglicherweise ein Risikofaktor für das Auftreten eines polyzystischen Ovararialsyndroms darstellt.

Isolierte und mäßig ausgeprägte Hyperammonämie bei normalen Leberfunktionstests, ohne klinisch manifest zu werden und ohne einen Therapieabbruch erforderlich zu machen. Eine Hyperammonämie kann auch assoziiert mit neurologischen Symptomen auftreten. In diesen Fällen werden weitere Untersuchungen empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Gewichtszunahme (diese stellt möglicherweise einen Risikofaktor für das Auftreten eines polyzystischen Ovarialsyndroms dar und muss engmaschig überwacht werden), Anorexie oder erhöhter Appetit.

Erkrankungen des Nervensystems

Transient und/oder dosisabhängig können feinschlägiger lageabhängiger Tremor und Schläfrigkeit auftreten.

Stupor und Lethargie bis hin zu vorübergehendem Koma (Enzephalopathie), die isoliert oder zum Teil mit einer erhöhten Anfallsfrequenz verbunden waren (die Symptomatik bildete sich bei Dosisreduktion bzw. Absetzen der Therapie zurück). Die Mehrzahl dieser Fälle trat bei einer Kombinationstherapie (v. a. mit Phenobarbital oder Topiramat) oder nach einer raschen Dosiserhöhung auf.

Schwindel kann wenige Minuten nach der Injektion auftreten und bildet sich nach einigen Minuten spontan wieder zurück.

Kurz nach Anwendung von Valproinsäure/Natriumvalproat-haltigen Arzneimitteln kann eine Enzephalopathie auftreten, deren Pathogenese nicht geklärt ist und die nach Absetzen des Arzneimittels reversibel ist. Dabei wurden in einigen Fällen erhöhte Ammoniakspiegel sowie in Kombination mit Phenobarbital ein Anstieg des Phenobarbitalspiegels beschrieben.

Vor allem bei höherer Dosierung oder bei Polytherapie können chronische Enzephalopathien mit neurologischer Symptomatik sowie Störungen höherer kortikaler Funktionen auftreten, deren Pathogenese nicht ausreichend geklärt ist.

Demenz, assoziiert mit zerebraler Atrophie, die nach Absetzen der Medikation reversibel war.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Oberbauchschmerzen, Diarrhö (besonders bei Behandlungsbeginn). Diese Nebenwirkungen bilden sich gewöhnlich auch unter Beibehaltung der Therapie nach wenigen Tagen zurück).

Pankreatitis (teilweise mit tödlichem Ausgang, siehe Abschnitt 4.4). Bei Kindern, besonders in der Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, ist das Risiko deutlich erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

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

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nach Absetzen von Valproinsäure/Natriumvalproat-haltigen Arzneimitteln wurde vom reversiblen Fanconi-Syndrom (metabolische Azidose, Phosphaturie, Aminoazidurie, Glukosurie) berichtet; der Mechanismus ist jedoch bis jetzt unklar.

Untersuchungen

Abfall von Gerinnungsfaktoren, abweichende Gerinnungstests (z.B. Bestimmung der Prothrombinzeit verlängert, Bestimmung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit verlängert, Bestimmung der Thrombinzeit verlängert, INR verlängert)

Angeborene Missbildungen und Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

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:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien,

Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/
anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Das Bild einer massiven Überdosierung ist üblicherweise gekennzeichnet durch Koma, Muskelschwäche, Hypo- bzw. Areflexie, Miosis, respiratorische Störungen, metabolische Azidose, Hypotension und Kreislaufkollaps/Schock. Die Symptome einer Überdosierung können jedoch unterschiedlich sein. Sehr hohe Plasmaspiegel von Valproinsäure führen zu neurologischen Störungen wie beispielsweise erhöhte Anfallsneigung. Fälle intrakranieller Drucksteigerung aufgrund eines zerebralen Ödems wurden beobachtet. Einzelfälle massiver Überdosierung mit tödlichem Ausgang sind aus der Literatur bekannt.
Aufgrund des in der Valproat-Formulierung enthaltenen Natriumgehalts kann es bei Überdosierung zu einer Hypernatriämie kommen.

Therapie

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die Therapie ist deshalb auf allgemeine symptomatische Maßnahmen zur Entfernung des Wirkstoffes aus dem Organismus und Stützung der Vitalfunktionen beschränkt: Magenspülung (bis 10–12 Stunden nach oraler Einnahme) unter Aspirationsschutz sowie gegebenenfalls. intensivmedizinische Überwachung.
Hämodialyse und forcierte Diurese können wirksam sein, jedoch wird dabei nur der freie Anteil an Valproinsäure (ca. 10%) ausgeschieden. Die Peritonealdialyse ist wenig wirksam. Über die Wirksamkeit der hämatogenen Kohleperfusion sowie der kompletten Plasmasubstitution und - transfusion liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Aus diesem Grund wird eine intensive internistische Therapie ohne spezielle Detoxikationsverfahren, besonders bei Kindern, aber mit Kontrolle der Serumkonzentration empfohlen.
In einigen Fällen wurde die intravenöse Gabe von Naloxon zur Aufhellung der Bewusstseinseintrübung als wirksam beschrieben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika/Fettsäurederivate/Valproinsäure,
ATC-Code: N03AG01.
Valproinsäure ist ein Antikonvulsivum mit einem breiten Spektrum antiepileptischer Aktivität sowie auch antimanischer Wirkung.
Valproinsäure entfaltet seine Wirksamkeit vorwiegend im zentralen Nervensystem. Pharmakologische Studien bei Tieren zeigten die antikonvulsiven Eigenschaften von Valproinsäure in verschiedenen experimentellen Epilepsiemodellen (generalisierte und fokale Anfälle). Auch am Menschen weist Valproinsäure eine antikonvulsive Wirksamkeit bei verschiedenen Anfallstypen auf. Als Wirkmechanismen von Valproinsäure werden eine Erhöhung der GABA-mediierten Inhibition durch einen präsynaptischen Effekt auf den GABA- Metabolismus und/oder eine direkte postsynaptische Wirkung auf die Ionenkanäle der neuronalen Membran angenommen.
Eine Metaanalyse von randomisierten, placebokontrollierten Studien von 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 bipolarer Störungen, Schizophrenie und Angststörungen) oder anderen Erkrankungen (inklusive neuropathischer Schmerzen) hat gezeigt, dass Antiepileptika mit einem erhöhten Risiko für suizidale Ereignisse (Suizidgedanken und -versuche) im Vergleich zu Placebo verbunden sind. Die Ergebnisse 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 Antiepileptikatherapie wird auf 0,43% geschätzt, nahezu doppelt so hoch wie in der Placebogruppe von 0,24%, was einer Zunahme von 2 pro 1.000 Patienten zusätzlich in der Verumgruppe verglichen mit der Placebogruppe entspricht.
Obwohl keine randomisierte doppelblinde Studie durchgeführt wurde, konnte in offenen prospektiven und retrospektiven Studien gezeigt werden, dass Natriumvalproat i. v. erfolgreich zur Behandlung eines Status epilepticus bei Patienten eingesetzt werden kann, die auf eine konventionelle First-Line-Therapie (z. B. Benzodiazepine und Phenytoin) nicht angesprochen hatten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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

Verteilung

Das Verteilungsvolumen ist vornehmlich auf das Blut und rasch austauschende extrazelluläre Flüssigkeit beschränkt. Es besteht eine annähernd lineare Beziehung zwischen der Depakine- Dosis und der Serumkonzentration an Valproinsäure. Der mittlere therapeutische Bereich der Serumkonzentration wird mit 50 bis 100 mg/l angegeben. Oberhalb von 100 mg/l ist vermehrt mit Nebenwirkungen zu rechnen. In der Zerebro-

spinalflüssigkeit liegen die Valproinsäurekonzentrationen zwischen 1% und 10% der jeweiligen Serumkonzentration. Valproinsäure passiert die Plazenta und tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über (zwischen 1% und 10% der gesamten Plasmakonzentration).
Steady-State-Serumspiegel werden nach oraler Verabreichung innerhalb von 3 – 4 Tagen erreicht; mit der intravenösen Darreichungsform werden Steady-State-Plasmaspiegel innerhalb einiger Minuten erreicht und durch die Infusion aufrechterhalten.
Valproinsäure wird zu 90 – 95% an Plasmaproteine, insbesondere Albumin, gebunden. Die Proteinbindung ist dosisabhängig und sättigbar.
Die Plasma-Clearance beträgt bei Patienten mit Epilepsie ca. 13 ml/min, bei Gesunden liegt sie bei 5 bis 10 mg/min; bei Einnahme enzyminduzierender Antiepileptika erhöht sie sich.
Die Plasmahalbwertszeit von Valproinsäure beträgt bei Gesunden ca. 17 ± 2 Stunden und ist üblicherweise bei Kindern kürzer. Bei Kombination mit anderen Antiepileptika sinkt sie, in Abhängigkeit von der Enzyminduktion, auf Werte zwischen 4 und 9 Stunden.

Biotransformation

Die Biotransformation von Valproinsäure erfolgt über Glukuronidierung sowie ß-Oxidation. Es existieren mehr als 20 Metaboliten, wobei die der ω-Oxidation als hepatotoxisch angesehen werden.
Valproinsäure hat, im Unterschied zu anderen Antiepileptika, keine induzierende Wirkung auf das Cytochrom-P450-Enzymsystem und fördert somit die eigene Metabolisierung nicht.

Elimination

Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal. Etwa 20% der verabreichten Dosis treten nach renaler Exkretion als Ester-Glukuronid im Harn auf; weniger als 5% erscheinen unverändert im Harn.

Ältere Patienten und Patienten mit Nieren- und/oder Leberfunktionsstörungen

Die Plasmaproteinbindung ist bei diesen Patienten niedriger. Bei Patienten mit signifikant verminderter Nierenfunktion wurden erhöhte Werte freien Wirkstoffs beobachtet (8,5 bis >20%). Die Valproinsäure-Gesamtkonzentration (freier und proteingebundener Anteil) kann bei Vorliegen einer Hypoproteinämie im Wesentlichen unverändert sein, sie kann aber auch aufgrund der vermehrten Metabolisierung des freien Anteils vermindert sein.
Bei Leberkranken ist die Halbwertszeit der Valproinsäure verlängert.

Kinder

Die Plasmahalbwertszeit von Valproinsäure beträgt bei Neugeborenen und Kleinkindern (≤18 Monate)
10–67 Stunden. Die längste Halbwertszeit wurde unmittelbar nach der Geburt beobachtet, oberhalb von 2 Monaten nähern sich die Werte denen von Erwachsenen.

Schwangerschaft

In der Schwangerschaft nimmt bei Zunahme des Verteilungsvolumens im 3. Trimester die hepatische und renale Clearance zu, mit einem möglichen Abfall der Serumkonzentration bei gleich hoher Dosierung. Zusätzlich kann sich im Lauf der Schwangerschaft die Plasmaproteinbindung verändern und der freie (therapeutisch wirksame) Anteil der Valproinsäure zunehmen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität von Valproinsäure an verschiedenen Tierarten haben LD_{50}-Werte zwischen 750 und 950 mg/kg Körpergewicht nach i. v. Gabe und zwischen 1.200 und 1.600 mg/kg Körpergewicht nach oraler Gabe ergeben.
Die LD_{50} nach i. v. Verabreichung liegt bei der Maus und der Ratte etwa 40-fach über der empfohlenen maximalen therapeutischen Tagesdosis (40 mg/kg Körpergewicht beim Erwachsenen).

Chronische Toxizität

Eine 4-Wochen-Toxizitätsstudie mit i. v. Verabreichung von Valproinsäure an Beagle-Hunden zeigte bei Gabe von 50 mg/kg Körpergewicht/Tag (verabreicht in 2 geteilten Dosen zu je 25 mg/kg Körpergewicht) keine toxischen Veränderungen.
In Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden bei Dosierungen ab 250 mg/kg bei Ratten und ab 90 mg/kg (orale Applikation) bei Hunden eine Atrophie der Hoden, Degeneration des Ductus deferens und eine insuffiziente Spermatogenese sowie Lungen- und Prostataveränderungen festgestellt.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Mutagenitätstests an Bakterien sowie an Ratten und Mäusen verliefen negativ. Langzeituntersuchungen wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei sehr hohen Dosen wurden vermehrt subkutane Fibrosarkome bei den männlichen Ratten beobachtet.

Reproduktionstoxizität

Die Valproinsäure-Exposition im 1. und frühen 2. Trimenon ist ursächlich assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Neuralrohrdefekte, anderen „midline“-Defekten wie Hypospadie bei männlichen Kindern, Skelett- und Herzmissbildungen. Diese Missbildungen treten in ähnlicher Häufigkeit auch bei anderen Antiepileptika auf. Bilaterale Aplasie des Radius scheint ein seltener, aber spezifischer Effekt von Valproinsäure zu sein. Gleichzeitig ist die Einnahme von Valproinsäure/Natriumvalproat in der Schwangerschaft mit der Zunahme von Anomalien wie fazialen Dysmorphien assoziiert, auch in Verbindung mit mentaler Retardierung, Finger-, Zehen- und Nagelanomalien.

HIV-Replikation
In einzelnen Studien hat sich in vitro ein stimulierender Effekt von Valproinsäure auf die Replikation von HI-Viren gezeigt. Dieser In-vitro-Effekt ist gering ausgebildet und abhängig von den experimentellen Modellen und/oder individuellen Reaktionen gegenüber Valproinsäure auf zellulärer Ebene. Klinische Konsequenzen dieser Beobachtung sind nicht bekannt.
Lokale Verträglichkeit
Natriumvalproat Injektionslösung zeigte nach einmaliger Applikation am Kaninchen eine relativ gute intravenöse Verträglichkeit. Mehrfachapplikationen von 50 mg/kg Körpergewicht zweimal täglich in die gleiche Ohrvene verursachten Ödeme, Thrombosen und Nekrosen der Vene. Hunde vertrugen zweimal täglich 20 mg/kg Körpergewicht über 5 Tage ohne klinische Anzeichen von Unverträglichkeit.
Perivenöse Gaben führten bei einmaliger Applikation am Kaninchen zu Erythemen, Ödemen und Nekrosen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten
Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.
Depakine-Lösung ist kompatibel mit Behältern aus PVC, Polyethylen und Glas.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
5 Jahre
Nur zur Einmalentnahme. Restmengen sind zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
Nicht über 25 °C lagern.
Zubereitete Infusionslösungen sind innerhalb von 24 Stunden zu verbrauchen und bis zum Gebrauch im Kühlschrank (2 °C – 8 °C) zu lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Jede Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I) mit Gummistopfen und Flip-off-Kappe aus Aluminium enthält ein weißes bis nahezu weißes Lyophilisat.
Jede Lösungsmittelampulle aus farblosem Glas (Typ I) enthält 4 ml farbloses Wasser für Injektionszwecke.
Packungsgrößen zu 1 Durchstechflasche und 1 Lösungsmittelampulle bzw. Bündelpackung zu 1 x 4 Durchstechflasche und 1 Lösungsmittelampulle oder 20 x 1 Durchstechflasche und 1 Lösungsmittelampulle**.**

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Lösung unmittelbar vor der Verabreichung zubereiten. Nur klare und farblose bis schwach gelbliche Lösung verwenden. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu verwerfen.
Zur Zubereitung der Injektionslösung ist das beigepackte Lösungsmittel (4 ml Wasser für Injektionszwecke) zu verwenden. Bei Lösung der Trockensubstanz ergibt sich aufgrund des Lösungsverhaltens des Natriumvalproats eine Konzentration der Lösung von 95 mg/ ml.
Die Lösung wird unmittelbar vor der Verabreichung zubereitet. Nur klare und farblose bis schwach gelbliche Lösung verwenden. Gebrauchsfertige Infusionslösungen sind innerhalb von 24 Stunden zu verwenden und bis zum Gebrauch bei 2°C–8°C zu lagern. Nicht verwendetes Arzneimittel ist zu verwerfen.
Für die Zubereitung der Infusionslösung können folgende Lösungen verwendet werden:
– isotone Natriumchloridlösung,
– Glucoselösung 5%.
Bei gleichzeitiger intravenöser Gabe anderer Arzneimittel ist die Depakine-Infusionslösung über einen gesonderten Zugang zu verabreichen.

7. Inhaber der Zulassung
sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
1220 Wien
Österreich

8. Zulassungsnummer
1–24529

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
4. Juni 2002 / 3. Juli 2012

10. Stand der Information
Februar 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig