

ratiopharm Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

Valproinsäure-ratiopharm® 300 Filmtabletten

Wirkstoff: Natriumvalproat 300 mg

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Symptome haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Valproinsäure-ratiopharm® 300 und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Valproinsäure-ratiopharm® 300 beachten?
3. Wie ist Valproinsäure-ratiopharm® 300 einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Valproinsäure-ratiopharm® 300 aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. Was ist Valproinsäure-ratiopharm® 300 und wofür wird es angewendet?



Valproinsäure-ratiopharm® 300 ist ein Mittel zur Behandlung von Anfallsleiden (Antiepileptikum).

Valproinsäure-ratiopharm® 300 wird angewendet bei

- Anfällen, die von beiden Gehirnhälften ausgehen (generalisierte Anfälle, z. B. Absencen, myoklonische und tonisch-klonische Anfälle)
- Anfällen, die von einem umschriebenen Gebiet des Gehirns ausgehen (fokalen Anfällen) und sich unter Umständen auf beide Hirnhälften ausbreiten (sekundär generalisierte Anfälle)

Valproinsäure-ratiopharm® 300 kann bei anderen Anfallsformen, z. B. Anfällen mit gemischter (komplexer) Symptomatik sowie bei Anfällen, die sich von einem umschriebenen Hirngebiet auf beide Hirnhälften ausbreiten (sekundär generalisierte Anfälle) zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Anfallsleiden verabreicht werden, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.

Hinweis:

Bei Kleinkindern ist Valproinsäure-ratiopharm® 300 nur in Ausnahmefällen Mittel der ersten Wahl; das Mittel sollte bei Kleinkindern nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Anfallsleiden angewendet werden.

2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Valproinsäure-ratiopharm® 300 beachten?



Valproinsäure-ratiopharm® 300 darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Natriumvalproat oder Valproinsäure oder einen der sonstigen Bestandteile von Valproinsäure-ratiopharm® 300 sind
 - bei Lebererkrankungen in der eigenen oder familiären Vorgeschichte sowie bei bestehenden schwerwiegenden Funktionsstörungen von Leber oder Bauchspeicheldrüse
 - bei Funktionsstörungen der Leber mit tödlichem Ausgang während einer Valproinsäure-Behandlung bei Geschwistern
 - bei angeborenen oder erworbenen Störungen im Stoffwechsel des Blutfarbstoffes (Porphyrie)
 - bei Blutgerinnungsstörungen
- Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproinsäure-ratiopharm® 300 ist erforderlich**
- bei einer früheren Schädigung des Knochenmarks; in diesem Fall ist eine strenge ärztliche Überwachung erforderlich (Blutbildkontrollen).
 - bei systemischen Lupus erythematoses (eine Reaktion der körpereigenen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe),
 - bei Stoffwechselerkrankungen insbesondere angeborenen Enzymmangelkrankheiten. Unter der Behandlung mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln kann es zu einem Anstieg des Ammoniakserumspiegels (Hyperammonämie) kommen. Suchen Sie deshalb bitte beim Auftreten folgender Symptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Erbrechen, erniedrigter Blutdruck oder bei Zunahme der Anfälle Ihren Arzt auf. Dieser sollte dann die Serumspiegel von Ammoniak und Valproinsäure bestimmen; ggf. ist die Dosis von Valproinsäure-ratiopharm® 300 zu verringern. Bei Verdacht auf eine bereits bestehende enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte der Ammoniakserumspiegel bereits vor Beginn der Valproinsäure-Therapie bestimmt werden.
 - bei eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Eiweißmangel im Blut. Der Anstieg an freier Valproinsäure im Blut muss in Betracht gezogen werden und die Dosis entsprechend verringert werden.
 - vor einem chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriff/z. B. dem Ziehen eines Zahns). Da bei Einnahme von Valproinsäure-ratiopharm® 300 eine erhöhte Blutungsneigung bestehen kann, muss der behandelnde Arzt darüber informiert werden, dass sie Valproinsäure-ratiopharm® 300 einnehmen, damit die Blutgerinnung überprüft wird.
 - bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die die Blutgerinnung hemmen (z. B. Vitamin-K-Antagonisten) kann es zu einer erhöhten Blutungsneigung kommen. Die Blutgerinnung (Quick-Wert) muss deshalb regelmäßig überprüft werden.
 - bei gleichzeitiger Einnahme von Acetylsalicylsäure („ASS“), da die Blutungsneigung verstärkt sein kann, so dass regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnung erforderlich sind (Bestimmung der Blutungszeit und/oder Blutplättchenzahl; siehe 2. unter „Bei Einnahme von Valproinsäure-ratiopharm® 300 mit anderen Arzneimitteln“ und 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Fragen Sie in diesen Fällen vor Behandlungsbeginn den Arzt. Dies gilt auch, wenn diese Angaben bei Ihnen früher einmal zuträfen.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Valproinsäure-ratiopharm® 300 behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendetem Zeitpunkt solche Gedanken haben, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Warnhinweis:

Gelegentlich treten schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Schädigungen von Leber und Bauchspeicheldrüse auf. Diese Schädigungen treten unabhängig von der Valproinsäure-Dosis und fast ausschließlich in den ersten 6 Behandlungsmonaten auf. Betroffene sind vorwiegend Kinder unter 15 Jahren, besonders mehrfach behinderte Kinder, die zusätzlich andere Arzneimittel gegen Anfälle einnehmen.

Bei einer Leberschädigung zeigen sich meistens bereits vor einer Veränderung von Laborwerten klinische Auffälligkeiten wie Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Abneigung gegen gewohnte Speisen, Abneigung gegen Valproinsäure, Müdigkeit, Schläppheit, Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Teilnahmslosigkeit, Unruhe, Bewegungsstörungen, körperliches Schwächegefühl, Zunahme von Häufigkeit/Schwere der Anfälle, auffällig häufig blaue Flecken/Nasenbluten, Wassereinlagerungen in den Augenlidern oder Beinen und Gelbsucht. In sehr seltenen Fällen wurden auch Schädigungen der Bauchspeicheldrüse mit ähnlichen Beschwerden beobachtet.

Sind diese Beschwerden anhaltend oder schwerwiegend, muss ein Arzt benachrichtigt werden, um über die weitere Behandlung zu entscheiden.

Maßnahmen zur Früherkennung einer Leberschädigung:

Vor Behandlungsbeginn wird durch den Arzt eine ausführliche Untersuchung (insbesondere hinsichtlich Stoffwechselstörungen, Erkrankung der Leber oder Bauchspeicheldrüse und Bestimmung von Blutbild) vorgenommen werden. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen (besonders bei Fieber). Die Eltern/Bezugspersonen sollten bei möglichen Zeichen einer Leberschädigung (s. o.) sofort den behandelnden Arzt informieren.

Eltern und behandelnder Arzt sollten in den ersten 6 Behandlungsmonaten engen direkten oder telefonischen Kontakt halten:

Erster Telefonkontakt 2 Wochen nach Behandlungsbeginn, erste ärztliche und laborchemische Untersuchung nach 4 Wochen. Danach Arztkontakte jeweils in den Wochen 8, 12, 16, 22, 28, 40 und 52. Telefonkontakte in den Wochen 6, 10, 14, 19, 34.

Eltern/Bezugspersonen sollten bei Auffälligkeiten und unabhängig von diesem Zeitplan sofort den behandelnden Arzt informieren.

Laborkontrollen bei den Arztbesuchen:

Bei unauffälligem Kind: Blutbild, bei jeder zweiten ärztlichen Untersuchung, außerdem Gerinnungsparameter. Nach 12-monatiger Therapie ohne Auffälligkeiten sind nur noch 2 – 3 ärztliche Kontrollen pro Jahr erforderlich.

Ein sofortiger Therapieabbruch ist zu erwägen bei:

- nicht erklärbarer Störung des Allgemeinbefindens
- Zeichen einer Leber- oder Bauchspeicheldrüsenschädigung oder Blutungsneigung
- mehr als 2 – 3facher Erhöhung der Lebertransaminasen auch ohne klinische Zeichen (Enzyminduktion durch evtl. Begleitmedikation bedenken)
- leichte (1½ – 2fache) Erhöhung der Lebertransaminasen bei gleichzeitiger, akut fieberhafter Infekt
- ausgeprägter Störung des Gerinnungsstatus

Bei **Jugendlichen** (etwa ab dem 15. Lebensjahr) und **Erwachsenen** sind im 1. Halbjahr monatliche Kontrollen des klinischen Befundes und der Laborwerte sowie in jedem Fall vor Therapiebeginn zu empfehlen.

Kinder

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproinsäure-ratiopharm® 300 ist erforderlich bei

- Kleinkindern, die gleichzeitig andere Arzneimittel gegen Anfallsleiden einnehmen
- mehrfach behinderten Kindern und Jugendlichen mit schweren Anfallsformen

Bei Kindern und Jugendlichen sind, besonders bei gleichzeitiger Einnahme von anderen Antiepileptika, gelegentlich dosisunabhängig schwerwiegende, in einzelnen Fällen tödlich verlaufende Schädigungen der Leber beobachtet worden. Die beobachteten Leberfunktionsstörungen traten vor allem innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate, insbesondere zwischen der 2. und 12. Behandlungswoche auf und wurden am häufigsten bei Säuglingen und Kleinkindern beobachtet, die an schweren epileptischen Anfällen litten, besonders wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, geistige Behinderung und/oder eine angeborene Stoffwechselerkrankung vorlag. Bei dieser Patientengruppe sollte die Anwendung von Valproinsäure-ratiopharm® 300 nur mit besonderer Vorsicht und ohne gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle erfolgen.

Deshalb sind Kinder und Jugendliche besonders in den ersten 6 Monaten ärztlich engmaschig zu überwachen.

Die gleichzeitige Einnahme von Valproinsäure-ratiopharm® 300 und Acetylsalicylsäure („ASS“) sollte besonders bei Säuglingen und Kleinkindern bei der Behandlung von Fieber oder Schmerzen unterbleiben, weil die Blutungsneigung erhöht sein kann (siehe 2. unter „Bei Einnahme von Valproinsäure-ratiopharm® 300 mit anderen Arzneimitteln“ und 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Bei Einnahme von Valproinsäure-ratiopharm® 300 mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von Valproinsäure-ratiopharm® 300 werden verstärkt durch

- Felbamate (Mittel gegen Anfallsleiden), das dosisabhängig die Serumkonzentrationen von freier Valproinsäure erhöht
- Cimetidin (Mittel gegen Magengeschwüre)
- Erythromycin (Mittel gegen bakterielle Infektionen)
- Acetylsalicylsäure („ASS“, Mittel gegen Fieber und Schmerzen). Die Acetylsalicylsäure vermindert die Bindung der Valproinsäure an das Bluteiweiß. Eine gleichzeitige Gabe von Valproinsäure-ratiopharm® 300 und Acetylsalicylsäure sollte deshalb besonders bei Säuglingen und Kindern unterbleiben, weil die Blutungsneigung erhöht sein kann (siehe 2. unter „Kinder“).

Die Wirkung von Valproinsäure-ratiopharm® 300 wird abgeschwächt durch

- andere Arzneimittel gegen Anfälle wie Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und Carbamazepin, durch beschleunigte Valproinsäure-Ausscheidung
- Mefloquin (Mittel gegen Malaria), Meropenem, Panipenem und Imipenem (Mittel gegen bakterielle Infektionen), die Valproinsäure verstärkt abbauen und darüber hinaus eine mögliche krampfauslösende Wirkung haben

Die Wirkung von Valproinsäure-ratiopharm® 300 kann verstärkt oder abgeschwächt werden durch

- Fluoxetin (Mittel gegen Depressionen) durch Erhöhung der Valproinsäure-Konzentration im Serum. Es sind jedoch auch Fälle beschrieben, in denen die Valproinsäure-Konzentration im Serum erniedrigt wurde.

Valproinsäure-ratiopharm® 300 verstärkt die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von

- Phenobarbital (durch Erhöhung der Serumkonzentrationen von Phenobarbital), was sich insbesondere bei Kindern in verstärkter Müdigkeit äußern kann
- Phenytoin (durch Verminderung der Bindung des Phenytoins an Plasmaproteine); hierdurch kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere einer Hirnschädigung, erhöht sein (siehe 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“)
- Primidon
- Carbamazepin
- Felbamate; der Serumspiegel von Felbamate kann durch gleichzeitige Einnahme von Valproinsäure verdoppelt werden
- Lamotrigin (durch Hemmung des Abbaus von Lamotrigin). Es besteht der Verdacht, dass bei einer Kombination von Lamotrigin mit Valproinsäure-ratiopharm® 300 das Risiko von Hautreaktionen erhöht ist
- Neuroleptika (Mittel gegen seelische Erkrankungen)
- Benzodiazepinen (angst- und spannungslösende Arzneimittel) wie Diazepam (durch Erhöhung des freien Diazepams, verminderten Abbau und verminderte Ausscheidung) und Lorazepam (insbesondere durch verminderte Ausscheidung)
- Barbituraten (Beruhigungsmittel)
- MAO-Hemmern (Arzneimittel gegen Depressionen und andere Arzneimittel gegen Depressionen)
- Codein (u. a. in Hustenmitteln enthalten)
- Zidovudin (Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen)
- Gerinnungshemmern (z. B. Vitamin-K-Antagonisten), so dass die Blutungsneigung erhöht sein kann.

Bei Kindern kann der Serumspiegel von Phenytoin (anderes Arzneimittel gegen Anfälle) bei gleichzeitiger Verabreichung von Clonazepam (Benzodiazepin; angst- und spannungslösendes Arzneimittel sowie Arzneimittel gegen Anfälle) und Valproinsäure erhöht werden.

Insbesondere bei der Kombination von Valproinsäure-ratiopharm® 300 mit anderen Arzneimitteln gegen Krampfanfälle, Depressionen und seelische Erkrankungen können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Daher dürfen diese Arzneimittel nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt mit Valproinsäure-ratiopharm® 300 kombiniert werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln und Clonazepam (Arzneimittel gegen Anfälle) trat bei Patienten mit Anfällen vom Absence-Typ (spezielle von beiden Gehirnhälften ausgehende Anfallsform) in der Vorgeschichte ein Absence-Status (länger dauernder Dämmerzustand) auf.

Bei einer Patientin mit schizoaffektiver Störung (seelische Störung) trat bei gleichzeitiger Behandlung mit Valproinsäure, Sertralin (Antidepressivum) und Risperidon (Neuroleptikum) eine Katatonie (Zustand starren Verharrens, der durch Außenreize nicht zu beenden ist) auf.

Sonstige

- Bei gleichzeitiger Gabe von Valproinsäure und Topiramate (Mittel gegen Anfallsleiden) ist über Zeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) und/oder einen Anstieg des Ammoniakspiegels im Blut (Hyperammonämie) berichtet worden.
- Acetylsalicylsäure („ASS“, schmerz- und fieber-senkendes Arzneimittel) kann bei gleichzeitiger Einnahme mit Valproinsäure-ratiopharm® 300 zu einer erhöhten Blutungsneigung führen (siehe 2. unter „Kinder“ und 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“)
- Bei Diabetikern kann eine Untersuchung auf Keton-Körper im Urin falsch ausfallen, da Valproinsäure selbst teilweise zu Keton-Körpern verstoffwechselt wird.
- Andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel belasten, können das Risiko der Entstehung von Leberschäden erhöhen.
- Die Wirkung von empfängnisverhütenden Hormonpräparaten („Pille“) wird durch Valproinsäure-ratiopharm® 300 nicht vermindert.

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

Bei Einnahme von Valproinsäure-ratiopharm® 300 zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Alkoholkonsum kann die Wirkung von Valproinsäure-ratiopharm® 300 beeinflussen und die Nebenwirkungen verstärken. Meiden Sie deshalb den Genuss von Alkohol während der Behandlung.

Schwangerschaft und Stillzeit

Sie sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie schwanger oder im gebärfähigen Stadium sind, es sei denn, Ihr Arzt empfiehlt es Ihnen ausdrücklich. Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn einer Behandlung von ihrem Arzt über die Notwendigkeit von Planung und Überwachung einer eventuellen Schwangerschaft beraten werden.

Das Risiko der Entwicklung einer Fehlbildung der Wirbelsäule und des Rückenmarks ist bei Einnahme von Valproinsäure-ratiopharm® 300 während der Frühschwangerschaft erhöht.

Daneben kommen andere Fehlbildungen vor, deren Entstehungsrisiko sich bei gleichzeitiger Einnahme weiterer Mittel gegen Anfallsleiden noch erhöht.

Zur Früherkennung möglicher Schädigungen des Kindes werden diagnostische Maßnahmen wie Ultraschall und Laborkontrollen, bei denen alpha-Fetoprotein bestimmt wird, empfohlen.

Bei Kinderwunsch und bei eingetretener Schwangerschaft sollte, vor allem in der Frühschwangerschaft (20. bis 40. Tag nach der Befruchtung), Valproinsäure-ratiopharm® 300 in der niedrigsten anfalls-kontrollierenden Dosis verwendet werden.

Die Einnahme der Tagesdosis erfolgt in mehreren kleinen Dosen über den Tag verteilt, so dass hohe Wirkstoffspitzenkonzentrationen im Blut vermieden werden und die Valproinsäure im Blut eine möglichst gleichmäßige Konzentration im Tagesverlauf zeigt.

Die Behandlung mit Valproinsäure-ratiopharm® 300 sollte während der Schwangerschaft nicht ohne Zustimmung durch Ihren Arzt unterbrochen werden, weil ein plötzlicher Abbruch der Behandlung bzw. eine unkontrollierte Verminderung der Dosis zu epileptischen Anfällen der Schwangeren führen kann, die Ihnen und/oder dem Ungeborenen Schaden zufügen können.

Bei Planung einer Schwangerschaft sowie während der Schwangerschaft sollten Sie Folsäure einnehmen.

Es liegen Fallberichte über eine Störung der Blutgerinnung (hämorrhagisches Syndrom) bei Neugeborenen vor, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Valproinsäure behandelt worden waren. Dieses Syndrom ist auf eine Verminderung des Fibrinogens im Blut zurückzuführen. Auch von Todesfällen durch völliges Fehlen von Fibrin ist berichtet worden. Daher sollten Blutplättchen, Fibrinogen Spiegel und Gerinnungsfaktoren bei Neugeborenen untersucht und Gerinnungstests durchgeführt werden.

Valproinsäure (der Wirkstoff von Valproinsäure-ratiopharm® 300) tritt in die Muttermilch über. Die Mengen sind jedoch gering und bedeuten im Allgemeinen kein Risiko für das Kind, so dass ein Abstillen in der Regel nicht nötig ist.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Sie dürfen sich nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt an das Bedienen eines Fahrzeugs oder Maschinen beteiligen.

Zu Beginn einer Behandlung mit Valproinsäure-ratiopharm® 300 und bei höherer Dosierung oder gleichzeitiger Einnahme anderer, ebenfalls am Zentralnervensystem angreifender Arzneimittel, können zentralnervöse Wirkungen, wie z. B. Schläfrigkeit oder Verwirrtheit, das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass – unabhängig von der Auswirkung des zu behandelnden Grundleidens – die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von elektrischen Werkzeugen und Maschinen vermindert wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

3. Wie ist Valproinsäure-ratiopharm® 300 einzunehmen?

Nehmen Sie Valproinsäure-ratiopharm® 300 immer genau nach der Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die Dosierung ist individuell vom (Fach)Arzt zu bestimmen und zu kontrollieren, wobei Anfallsfreiheit bei möglichst niedriger Dosierung, besonders auch in der Schwangerschaft, angestrebt werden sollte. Ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt dürfen Sie keine Behandlungs- oder Dosisänderungen vornehmen, um den Behandlungserfolg nicht zu gefährden.

Es empfiehlt sich ein stufenweiser (einschleichender) Aufbau der Dosierung bis zur optimal wirksamen Dosis.

Bei alleiniger Gabe (Monotherapie) beträgt die **Anfangsdosis** in der Regel 5 – 10 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht, die alle 4 – 7 Tage um etwa 5 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht erhöht werden sollte.

Die volle Wirkung ist in einigen Fällen erst nach 4 – 6 Wochen zu beobachten. Die Tagesdosen sollten deshalb nicht zu früh über mittlere Werte hinaus gesteigert werden.

Die mittlere Tagesdosis beträgt während der **Langzeitbehandlung** im Allgemeinen:

- 30 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht/Tag für Kinder
- 25 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht/Tag für Jugendliche
- 20 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht/Tag für Erwachsene und ältere Patienten

Entsprechend werden folgende orientierende Tagesdosen empfohlen

Dosierungstabelle:

Lebensalter	Körpergewicht (in kg)	durchschnittl. Dosis in mg/Tag (bzw. übliches Tagesdosis-spektrum)	Anzahl Filmtabletten Valproinsäure-ratiopharm® 300
Kinder ¹			
3 – 6 Jahre	ca. 15 – 25	300 – 600 (bzw. 450 – 600)	1 – 2
7 – 14 Jahre	ca. 25 – 40	600 – 1200 (bzw. 450 – 1500)	2 – 4 (bzw. 1 – 5)
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40 – 60	600 – 1500 (bzw. 1000 – 1500)	2 – 5 (bzw. 3 – 5)
Erwachsene	ab ca. 60	1200 – 2100 (bzw. 1000 – 2500)	4 – 7 (bzw. 3 – 8)

Hinweise:

Für **Kinder bis zu 3 Jahren** sollten die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z. B. Lösung) verwendet werden.

Für **Kinder bis zu 6 Jahren** eignen sich besonders die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigem Wirkstoffgehalt (z. B. Lösung oder Filmtabletten zu 150 mg).

Wird Valproinsäure-ratiopharm® 300 zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Anfallsleiden eingenommen oder soll es eine frühere Medikation ersetzen, muss die Dosis der bis dahin eingenommenen Arzneimittel gegen Anfallsleiden, besonders des Phenobarbitals, unverzüglich vermindert werden. Falls die vorausgegangene Medikation abgesetzt wird, hat dies ausschleichend zu erfolgen.

Andere Arzneimittel gegen Anfallsleiden beschleunigen den Abbau von Valproinsäure. Werden diese Medikamente abgesetzt, steigt die Valproinsäure-Konzentration im Blut langsam an, so dass die Valproinsäure-Konzentration über einen Zeitraum von 4 – 6 Wochen kontrolliert werden muss. Die Tagesdosis von Valproinsäure ist gegebenenfalls zu vermindern.

Die Konzentration von Valproinsäure im Blutserum (bestimmt vor der ersten Tagesdosis) sollte 100 µg/ml nicht überschreiten.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion und Eiweißmangel im Blut kann der Blutspiegel von Valproinsäure erhöht sein. Ihr Arzt wird die Tagesdosis ggf. durch eine niedrigere Dosierung anpassen.

Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis

Folgende Tagesdosen werden empfohlen: siehe Dosierungstabelle oben

Die Tagesdosis kann auf 2 – 4 Einzelgaben verteilt werden.

Art der Anwendung

Die magensaftresistenten Filmtabletten sollten möglichst 1 Stunde vor den Mahlzeiten (morgens nüchtern) unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) eingenommen werden.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung von Anfallsleiden ist grundsätzlich eine Langzeitbehandlung.

Über die Einstellung, Behandlungsdauer, Dosierung und das Absetzen von Valproinsäure-ratiopharm® 300 sollte im Einzelfall ein Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) in Abhängigkeit vom individuellen Krankheitsverlauf entscheiden.

Im Allgemeinen ist eine Dosisverringerung und ein Absetzen des Arzneimittels frühestens nach 2 – 3-jähriger Anfallsfreiheit zu erwägen.

Das Absetzen muss in schrittweiser Dosisverringerung über 1 – 2 Jahre erfolgen, Kinder können der Dosis pro kg Körpergewicht unterwachsen, anstelle altersgemäßer Dosisanpassung, wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern sollte.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Valproinsäure-ratiopharm® 300 zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Valproinsäure-ratiopharm® 300 eingenommen haben, als Sie sollten

Die unter den „Nebenwirkungen“ genannten unerwünschten Erscheinungen können bei einer Überdosierung im verstärkten Maße auftreten, z. B. erhöhte Anfallsneigung und Verhaltensstörungen bei Erwachsenen wie bei Kindern.

Bei jedem Anwendungsfehler ist sofort ein Arzt zu informieren. Wurden hohe Dosen eingenommen, sind Notfallmaßnahmen einzuleiten (Einlieferung in ein Krankenhaus).

Ein spezifisches Gegenmittel ist nicht bekannt.

Die Behandlung muss sich deshalb auf allgemeine Maßnahmen zur Entfernung des Wirkstoffes aus dem Organismus und Stützung der lebenswichtigen Funktionen beschränken.

Wenn möglich, sollte frühzeitig (innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme) Erbrechen ausgelöst bzw. Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle vorgenommen werden. Eine intensive medizinische Überwachung kann im Einzelfall erforderlich sein.

Wenn Sie die Einnahme von Valproinsäure-ratiopharm® 300 vergessen haben

Keinesfalls dürfen Sie die vergessene Dosis durch die Einnahme der doppelten Menge ausgleichen. Bitte nehmen Sie dann Ihr Arzneimittel weiter so ein, wie es in seiner Anwendung vorgeschrieben ist.

Wenn Sie die Einnahme von Valproinsäure-ratiopharm® 300 abbrechen

Sie dürfen auf keinen Fall die Behandlung mit Valproinsäure-ratiopharm® 300 eigenmächtig unterbrechen oder vorzeitig beenden, Sie können damit den Behandlungserfolg gefährden und erneut epileptische Anfälle, wenn Unverträglichkeiten oder eine Änderung in Ihrem Krankheitsbild eintreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann Valproinsäure-ratiopharm® 300 Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

sehr häufig	mehr als 1 Behandler von 10
häufig	1 bis 10 Behandelte von 100
gelegentlich	1 bis 10 Behandelte von 1.000
selten	1 bis 10 Behandelte von 10.000
sehr selten	weniger als 1 Behandler von 10.000
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Zu beachten ist, dass zu Beginn der Behandlung mit Valproinsäure-ratiopharm® 300 gelegentlich auch eine harmlose, meist vorübergehende Übelkeit, manchmal auch mit Erbrechen und Appetitlosigkeit, auftreten kann, die sich von selbst oder bei Dosisverringerung wieder zurückbildet.

Störungen der Blutgerinnung und des blutbildenden und lymphatischen Systems

Häufig tritt eine Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder der weißen Blutkörperchen (Leukopenie) auf, die sich oft unter Beibehalten der Medikation, aber immer nach Absetzen von Valproinsäure-ratiopharm® 300 vollständig zurückbildet.

Sehr selten kann eine Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion zu weiteren Störungen der Blutbestandteile (Lymphopenie, Neutropenie, Panzytopenie) oder schwerwiegenden Blutarmut (Anämie) führen.

Valproinsäure kann die Blutgerinnung (Funktion der Blutplättchen) hemmen und dadurch eine verlängerte Blutungszeit bedingen.

Gelegentlich traten Blutungen auf.

Störungen der körpereigenen Abwehr und Überempfindlichkeitsreaktionen

Selten kommt es zu Reaktionen der körpereigenen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe (Lupus erythematosus) und Blutgefäßentzündung (Vaskulitis).

Häufig nicht bekannt: Es wurden Fälle von Überempfindlichkeit (allergische Reaktionen) sowie von vermehrtem Auftreten bestimmter Blutbestandteile (Eosinophilie) und Flüssigkeitsansammlung im Brustraum (Pleuraaerguss) berichtet. Siehe auch „Störungen der Haut“.

Stoffwechselstörungen

Sehr häufig kann eine isoliert auftretende und mäßig ausgeprägte Erhöhung des Ammoniakserumspiegels ohne Veränderung der Leberfunktionsparameter auftreten, die keinen Abbruch der Behandlung erfordert.

Dosisabhängig werden **häufig** Gewichtszunahme oder –abnahme, erhöhter Appetit oder auch Appetitlosigkeit beobachtet.

Selten kann es zu einer bestimmten Nierenfunktionsstörung kommen (Fanconi-Syndrom), die sich nach Absetzen des Arzneimittels wieder zurückbildet.

Sehr selten wurde über eine erniedrigte Natriumkonzentration im Blut (Hyponatriämie) berichtet, die zu Müdigkeit oder Verwirrtheit manchmal mit Bewusstlosigkeit führen kann.

Psychiatrische Störungen

Es wurden Sinnestäuschungen beobachtet.

Störungen des zentralen Nervensystems

Dosisabhängig werden **häufig** Schläfrigkeit, Zittern oder Gefühlsstörungen in Form von Kribbeln oder Taubheitsgefühlen der Haut beobachtet.

Gelegentlich treten Kopfschmerzen, Muskelverspannungen, Gangunsicherheit, Reizbarkeit, übersteigerte Aktivität oder Verwirrtheit auf, besonders zu Beginn der Behandlung.

Ebenfalls **gelegentlich** wurden Fälle von körperlicher Erstarrung bei wachem Bewusstsein (Stupor) beobachtet, die z. T. mit einer erhöhten Anfallshäufigkeit verbunden war und deren Erscheinungsbild sich bei einer Verringerung der Dosis oder einem Absetzen des Arzneimittels zurückbildeten. Die Mehrzahl dieser Fälle trat bei einer Kombinationstherapie (insbesondere mit Phenobarbital) oder nach einer raschen Dosiserhöhung auf.

Gelegentlich wurde kurz nach Anwendung von Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln unabhängig von der Dosis eine organische Hirnkrankung beobachtet, deren Ursache und Entstehungsmechanismus nicht geklärt sind, und die sich nach Absetzen des Arzneimittels zurückbilden kann. Dabei wurden in einigen Fällen erhöhte Ammoniakspiegel sowie bei Kombinationstherapie mit Phenobarbital (einem anderen Arzneimittel gegen Anfälle) ein Anstieg des Phenobarbitalspiegels beschrieben.

Selten wurden, vor allem bei höherer Dosierung oder in Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle, auch chronische Erkrankungen des Gehirns (Enzephalopathie) mit Störungen der Gehirnfunktionen einschließlich der geistigen Leistungsfähigkeit berichtet, deren Entstehungsmechanismus nicht ausreichend geklärt ist.

Einzelfälle von Hirnleistungsstörung, einhergehend mit einer Schrumpfung des Gehirngewebes, die sich nach Absetzen von Valproinsäure-ratiopharm® 300 zurückbildeten, wurden ebenfalls berichtet.

Außerdem: Benommenheit, extrapyramidale Störungen (Bewegungsstörungen, die die Steuerung der Muskel-tätigkeit durch das Gehirn betreffen).

Bei einer **Langzeittherapie** mit Valproinsäure-ratiopharm® 300 zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle, insbesondere Phenytoin, kann es zu Zeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) kommen, einhergehend mit vermehrtem Auftreten von Krampfanfällen, Antriebslosigkeit, Fäulen von körperlicher Erstarrung bei wachem Bewusstsein (Stupor), Muskelschwäche (muskuläre Hypotonie), Bewegungsstörungen (Parkinsonismus, Dystonien, Dyskinesien) und schweren Allgemeinveränderungen im EEG.

Störungen des Gehörs

Ohrenklingen wurde beobachtet.

Über einen vorübergehenden oder auch bleibenden Hörverlust wurde berichtet, wobei ein ursächlicher Zusammenhang mit der Einnahme von Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln nicht gesichert ist.

Störungen des Magen-Darm-Traktes

Gelegentlich wurden übermäßige Speichelbildung und Durchfall beobachtet, besonders zu Beginn der Behandlung.

Besonders zu Beginn der Therapie wurden **gelegentlich** leichte Störungen im Magen-Darm-Bereich (Übelkeit, Magenschmerzen) beobachtet, die sich gewöhnlich trotz Fortsetzung der Behandlung nach wenigen Tagen zurückbildeten.

Sehr selten ist über eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse, teilweise mit tödlichem Ausgang berichtet worden.

Störungen der Leberfunktion

Gelegentlich kommen **dosisunabhängig** auftretende schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberfunktionsstörungen vor. Bei Kindern, besonders bei zusätzlicher gleichzeitiger Einnahme mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle ist das Risiko der Leberschädigung deutlich erhöht (siehe 2. unter „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproinsäure-ratiopharm® 300 ist erforderlich“).

Störungen der Haut

Dosisabhängig wird **häufig** vorübergehender Haar-ausfall beobachtet.

Die Einnahme von Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln führt **selten** zu Reaktionen der Haut (Erythema multiforme). Daneben wurden einzelne Ausnahmefälle von schweren Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom) berichtet (siehe 2. unter „Bei Einnahme von Valproinsäure-ratiopharm® 300 mit anderen Arzneimitteln“).

Siehe auch „Störungen der körpereigenen Abwehr und Überempfindlichkeitsreaktionen“

Gelegentlich kam es zu vermehrter Einlagerung von Gewebewasser (Ödeme), besonders zu Beginn der Behandlung.

Störungen des Bewegungsapparates

Es wurden Fälle von Verringerungen der Knochendichte (Osteoporose bis hin zu Knochenbrüchen) berichtet. Bitte beraten Sie sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie Antiepileptika über eine lange Zeit anwenden, wenn bei Ihnen eine Osteoporose festgestellt wurde oder wenn Sie gleichzeitig Kortison oder andere Steroidhormone einnehmen.

Störungen im Bereich der Gynäkologie und Reproduktionsendokrinologie

Unregelmäßige Regelblutungen oder Ausbleiben der Menstruation können **selten** auftreten; **selten** wurde über zystisch vergrößerte Eierstöcke und erhöhte Spiegel des männlichen Sexualhormons Testosteron berichtet.

Sonstiges

Weiterhin wurde bei Kindern Bettnässen beobachtet.

In Einzelfällen wurde in der Literatur ein Abfall der Körpertemperatur (Hypothermie) berichtet, der sich nach Absetzen des Arzneimittels wieder zurückbildet.

In einer klinischen Studie mit 75 Kindern wurde unter der Behandlung mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln eine verminderte Biotinidase-Aktivität beobachtet. Über einen Biotin-Mangel wurde ebenfalls berichtet.

Gegenmaßnahmen

Sollten Sie eine oder mehrere der oben genannten Nebenwirkungen bei sich beobachten, so benachrichtigen Sie Ihren Arzt, damit er über den Schweregrad und die gegebenenfalls erforderlichen Maßnahmen entscheiden kann.

Beim Auftreten **nicht-dosisabhängiger** Nebenwirkungen ist das Absetzen des Arzneimittels erforderlich. Besteht der Verdacht, dass eine schwere Leberfunktionsstörung oder eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse vorliegt, muss der Arzt Valproinsäure-ratiopharm® 300 sofort absetzen. Vorbeugend sollten auch Arzneimittel mit gleichem Stoffwechselabbau, die zu ähnlichen Nebenwirkungen führen können, abgesetzt werden. In Einzelfällen kann das klinische Bild trotzdem fortschreiten.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Valproinsäure-ratiopharm® 300 aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren. Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Etikett angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Die magensaftresistenten Filmtabletten dürfen erst unmittelbar vor Einnahme aus der Glasflasche entnommen werden.

Nicht über 30 °C lagern.

Das Behälter fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6. Weitere Informationen

Was Valproinsäure-ratiopharm® 300 enthält

Der Wirkstoff ist Natriumvalproat.

Jede magensaftresistente Filmtablette enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend 260,3 mg Valproinsäure).

Die sonstigen Bestandteile sind:

Mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Calciumtrimetasilikat · 5 H₂O, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1 : 1) (Ph.Eur.), Triethylcitrat, Titandioxid, Glycerolmonostearat.

Wie Valproinsäure-ratiopharm® 300 aussieht und Inhalt der Packung

Weiß, runde, gewölbte Filmtablette.

Valproinsäure-ratiopharm® 300 ist in Packungen mit 50, 100 und 200 Filmtabletten erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

Hersteller

Merckle GmbH
Ludwig-Merckle-Str. 3
89143 Blaubeuren

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im

August 2014

Versionscode: Z12