

# Gebrauchsinformation: Information für den Anwender



# Valproat- neuraxpharm® chrono 500 mg

Retardtabletten

Wirkstoff: Natriumvalproat/Valproinsäure

## 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 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 eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

## Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg beachten?
3. Wie ist Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

## 1. WAS IST VALPROAT-NEURAXPHARM CHRONO 500 MG UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Anfallsleiden (Antiepileptikum).

### Anwendungsgebiete:

Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg wird angewendet zur Behandlung von:

- 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).

Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg 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 Umstellung von bisherigen (nicht retardierten) Darreichungsformen auf Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg ist auf ausreichende Serumspiegel von Valproinsäure zu achten.

Bei Kleinkindern ist Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg 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 VALPROAT-NEURAXPHARM CHRONO 500 MG BEACHTEN?

Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg darf nicht eingenommen werden:

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Valproinsäure oder einen der sonstigen Bestandteile von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg sind,
- bei Lebererkrankungen in der eigenen oder familiären Vorgeschichte sowie 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 Bluterkrankungen.

### Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg ist erforderlich:

- bei einer früheren Schädigung des Knochenmarks; in diesem Fall ist eine strenge ärztliche Überwachung erforderlich (Blutbildkontrollen),
- bei systemischem Lupus erythematosus (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; gegebenenfalls ist die Dosis von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg zu verringern.

Bei Verdacht auf eine bereits bestehende enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte der Ammoniakserumspiegel bereits vor Beginn der Valproinsäure-Therapie bestimmt werden. Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg sollte nicht bei Patienten mit einem Mangel an Carnitin-Palmitoyl-Transferase Typ II angewendet werden.

- Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt solche Gedanken haben, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.

- Bei eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Eiweißmangel im Blut muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Blut 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 Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg eine erhöhte Blutungsneigung bestehen kann, muss der behandelnde Arzt darüber informiert werden, dass sich Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg 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.

- Ebenso kann bei gleichzeitiger Einnahme von Acetylsalicylsäure, z. B. ASS, Aspirin, die Blutungsneigung verstärkt sein, so dass regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnung erforderlich sind (Bestimmung der Blutungszeit und/oder Blutplättchenzahl; siehe auch unter „Bei Einnahme von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg mit anderen Arzneimitteln“ und Abschnitt 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.

### Warnhinweis:

Gelegentlich treten schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Schädigungen von Leber und Bauchspeicheldrüse auf. Diese Schädigungen treten unabhängig von der Valproat-Dosis und fast ausschließlich in den ersten 6 Behandlungsmonaten auf. Betroffen 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 und Bewegungsstörungen, körperliches Schwächegefühl, Zunahme von Häufigkeit/Schwere der Anfälle, auffällig häufige blaue Flecken/Nasenbluten, Wassereinlagerungen in den Augenlidern oder Beinen und Gelbsucht. In sehr seltenen Fällen wurden auch Schädigungen der Bauchspeicheldrüse mit ähnlichen Beschwerden beobachtet. Der klinischen Überwachung der Patienten kommt deshalb größere Bedeutung zu als den Laborbefunden.

### Maßnahmen zur Früherkennung einer Leberschädigung:

Vor Behandlungsbeginn ausführliche klinische Untersuchung (insbesondere hinsichtlich Stoffwechselerkrankungen, Erkrankung der Leber oder Bauchspeicheldrüse und Gerinnungsstörungen) und laborchemische Bestimmung von Blutbild mit Thrombozyten, Bilirubin, SGOT, SGPT, gamma-GT, Lipase, alpha-Amylase im Blut, Blutzucker, Gesamteiweiß, Quick, PTT, Fibrinogen, Faktor VIII und -assoziierte Faktoren. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen (besonders bei Fieber). Die Eltern/Bezugspersonen sind auf mögliche Zeichen einer Leberschädigung (siehe oben) hinzuweisen und in die Überwachung mit einzubeziehen.

Eltern und behandelnder Arzt sollten in den ersten 6 Behandlungsmonaten eng 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 sollten bei klinischen Auffälligkeiten und unabhängig von diesem Zeitplan sofort den behandelnden Arzt informieren.

### Laborkontrollen bei den Arztbesuchen:

Bei unauffälligem Kind. Blutbild mit Thrombozyten, SGOT und SGPT, 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 Allgemeinzustands, klinischen Zeichen einer Leber- oder Bauchspeicheldrüsenschädigung oder Blutungsneigung, mehr als 2- bis 3-facher Erhöhung der Lebertransaminasen auch ohne klinische Zeichen (Enzyminduktion durch evtl. Begleitmedikation bedenken), leichter (eineinhalb- bis zweifacher) Erhöhung der Lebertransaminasen bei gleichzeitiger, akut fibrohafter 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 Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg 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 Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg nur mit besonderer Vorsicht und ohne gleichzeitige Behandlung mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle erfolgen.

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

Die gleichzeitige Einnahme von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg und Acetylsalicylsäure (z. B. ASS, Aspirin) sollte besonders bei Säuglingen und Kleinkindern bei der Behandlung von Fieber oder Schmerzen unterbleiben, weil die Blutungsneigung erhöht sein kann (siehe auch unter „Bei Einnahme von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg mit anderen Arzneimitteln“ und Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

### Ältere Menschen:

Bei älteren Patienten können die unter den Nebenwirkungen aufgeführten Störungen des Magen-Darm-Traktes und zentralnervösen Störungen (Müdigkeit) bei Behandlungsbeginn verstärkt auftreten.

## Bei Einnahme von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg 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 Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg werden verstärkt durch:

- Felbamat (Mittel gegen Anfallsleiden), das dosisabhängig die Serumkonzentrationen von freier Valproinsäure erhöht,
- Cimetidin (Mittel gegen Magenschwüre),
- Erythromycin (Mittel gegen bakterielle Infektionen),
- Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin, ASS: Mittel gegen Fieber und Schmerzen). Die Acetylsalicylsäure vermindert die Bindung der Valproinsäure an das Bluteiweiß. Eine gleichzeitige Gabe von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg und Acetylsalicylsäure sollte deshalb besonders bei Säuglingen und Kindern unterbleiben, weil die Blutungsneigung erhöht sein kann (siehe auch den Abschnitt „Kinder“ unter „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg ist erforderlich“).
- Topiramate (ein anderes Mittel gegen Anfallsleiden) kann die Nebenwirkungsrate von Valproinsäure erhöhen.

### Die Wirkung von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg wird abgeschwächt durch:

- andere Arzneimittel gegen Anfälle wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin, durch beschleunigte Valproinsäure-Ausscheidung,
- Primidon (Arzneimittel gegen Anfallsleiden),
- Mefloquin (Mittel gegen Malaria), das Valproinsäure verstärkt abbaut und darüber hinaus eine mögliche krampflösende Wirkung hat,
- Carbapeneme (Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen) wie Imipenem, Panipenem und Meropenem. Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und Carbapenemen sollte vermieden werden, weil dadurch die Wirksamkeit von Valproinsäure vermindert werden kann.

### Die Wirkung von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg 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.

### Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg verstärkt die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von:

- Arzneimittel gegen Anfälle wie:
  - 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 („Nebenwirkungen“ beachten).
  - Primidon,
  - Carbamazepin,
  - Felbamat; der Serumspiegel von Felbamat 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 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 spannungslösende Arzneimittel sowie Arzneimittel gegen Anfälle) und Valproinsäure erhöht werden. Insbesondere bei der Kombination von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg mit anderen Arzneimitteln gegen Krampfanfälle, Depressionen und seelische Erkrankungen können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Daher dürfen diese Arzneimittel nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt mit Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg 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 (längerdauernder Dämmerzustand) auf.

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

### Sonstige:

- Acetylsalicylsäure, z. B. ASS, Aspirin (schmerz- und fiebersenkendes Arzneimittel), kann bei gleichzeitiger Einnahme mit Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg zu einer erhöhten Blutungsneigung führen (siehe auch „Kinder“ unter „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg ist erforderlich“ und Abschnitt 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 Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg nicht vermindert.
- Die kombinierte Anwendung von Clozapin und Valproinsäure kann eine Agranulozytose bewirken.
- Pharmakokinetische Interaktionen zwischen Valproinsäure und Zolpidem wurden berichtet.

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

## Bei Einnahme von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken:

Alkoholkonsum kann die Wirkung von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg beeinflussen und die Nebenwirkungen verstärken. Meiden Sie deshalb den Genuss von Alkohol während der Behandlung. Sie sollten möglichst keine sauren Getränke oder eiskühlten Speisen gleichzeitig mit Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg einnehmen.

## Schwangerschaft und Stillzeit:

### Schwangerschaft

Informationen für Frauen im gebärfähigen Alter und für Frauen, die eine Schwangerschaft planen:

Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Eine ungewollte Schwangerschaft bei Frauen, die Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg einnehmen, ist nicht erwünscht. Sie sollten während der Einnahme eine wirksame Verhütungsmethode anwenden und Ihren behandelnden Arzt zu Rate ziehen, bevor Sie eine Schwangerschaft planen.

Die Wirkung von empfängnisverhütenden Hormonpräparaten („Pille“) wird durch Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg nicht beeinflusst. Es ist bekannt, dass Frauen, die mit Arzneimitteln gegen Anfallsleiden behandelt werden, ein leicht höheres Risiko haben, Kinder mit Fehlbildungen zu gebären, als andere Frauen. Die Wahrscheinlichkeit solcher Missbildungen ist bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Mittel gegen Anfallsleiden erhöht.

Kinder, die von Müttern geboren wurden, die Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg während der Schwangerschaft eingenommen haben, können eine Entwicklungsverzögerung aufweisen.

Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproinsäure-haltige Arzneimittel eingenommen haben, wurde über autistische Störungen berichtet.

Das Risiko der Entwicklung einer Fehlbildung der Wirbelsäule und/oder des Rückenmarks beim werdenden Kind ist bei der Einnahme von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg während der Schwangerschaft erhöht. Jedoch können Fehlbildungen des Fötus, die sich in der Frühschwangerschaft entwickeln, in der Gebärmutter mit verschiedenen Untersuchungsmethoden entdeckt werden (Ultraschall und Laborkontrollen).

Deshalb ist es sehr wichtig, dass Sie bei Kinderwunsch Ihre Behandlung mit Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg mit Ihrem Arzt besprechen. Bereits bei der Planung einer Schwangerschaft sollten Sie Folsäure (5 mg/Tag) einnehmen, um das Risiko von Fehlbildungen des Rückenmarks zu vermindern.

Informationen für Frauen, die unter der Therapie mit Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg schwanger werden (siehe auch „Information für Frauen im gebärfähigen Alter und für Frauen, die eine Schwangerschaft planen“):

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie wissen, dass Sie schwanger sind.

Spätestens wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind, und insbesondere während der Schwangerschaft sollten Sie Folsäure (5 mg/Tag) einnehmen, um das Risiko von Fehlbildungen des Rückenmarks zu vermeiden. Falls eine Behandlung mit Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg bei einer eingetretenen Schwangerschaft unvermeidlich ist, soll vor allem in der Frühschwangerschaft (20. bis 40. Schwangerschaftstag) die niedrigste mögliche Dosis eingenommen werden. Die Einnahme der Tagesdosis soll in mehreren Gaben über den Tag verteilt erfolgen, so dass hohe Spitzkonzentrationen der Wirksubstanz (Valproinsäure) im Blut vermieden werden und die Valproinsäure im Blut eine möglichst gleichmäßige Konzentration im Tagesverlauf zeigt.

Unterbrechen Sie die Behandlung mit Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg während einer Schwangerschaft nicht ohne Zustimmung durch Ihren Arzt. Ein plötzlicher Abbruch der Behandlung bzw. eine unkontrollierte Verminderung der Dosis kann zu epileptischen Anfällen oder zu einem Rückfall einer bipolaren Störung führen, die Ihnen und/oder dem Ungeborenen Schaden zufügen können.

Wenn Sie während der Schwangerschaft Valproinsäure-haltige Arzneimittel eingenommen haben, sollten beim Neugeborenen wegen möglicher Störungen der Blutgerinnung die Gerinnungswerte (Blutplättchen, Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren) untersucht und Gerinnungstest durchgeführt werden.

Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproinsäure-haltige Arzneimittel einnahmen, sind Entzugserscheinungen beschrieben worden.

#### Hinweise

Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg darf in der Schwangerschaft nur bei den Anwendungsgebieten angewendet werden, die in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind (siehe unter „1. Was ist Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg und wofür wird es angewendet?“).

#### Stillzeit

Valproinsäure 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. Jedoch sollten Sie darüber mit Ihrem Arzt sprechen.

#### Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen:

Sie dürfen sich nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt an das Steuer eines Fahrzeugs setzen oder Maschinen bedienen.

Zu Beginn einer Behandlung mit Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg 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 VALPROAT-NEURAXPHARM CHRONO 500 MG EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg 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.

Die bisherige Behandlung mit konventionellen Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln wird durch Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg schrittweise ersetzt, bis die Behandlung mit Einzelgaben von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg fortgeführt werden kann.

Die Umstellung wird vom Arzt individuell vorgenommen. Für die Wahl der Dosisstärke und Einnahmefähigkeit sind der Serumspiegel und das klinische Bild ausschlaggebend.

#### Falls vom Arzt nicht anders verordnet, ist die übliche Dosis:

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 Valproinsäure/kg Körpergewicht, die alle 4 - 7 Tage um etwa 5 mg Valproinsäure/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 Valproinsäure/kg Körpergewicht/Tag für Kinder,
- 25 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht/Tag für Jugendliche,
- 20 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht/Tag für Erwachsene und ältere Patienten.

Entsprechend werden folgende orientierende Tagesdosen empfohlen:

#### Dosierungstabelle:

Lebensalter	Körpergewicht (in kg)	durchschnittl. Dosis in mg/Tag *	Anzahl Retardtabletten
Erwachsene	ab ca. 60 kg	1000 - 2500 mg	2 - 5 Retardtabletten Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40 - 60 kg	1000 - 1500 mg	2 - 3 Retardtabletten Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg
Kinder: **			
7 - 14 Jahre	ca. 25 - 40 kg	500 - 1500 mg	1 - 3 Retardtabletten Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg

\* Angaben bezogen auf Natriumvalproat

\*\* Hinweise:

Für Kinder bis zu 3 Jahren sollten vorzugsweise die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z. B. Lösung bzw. „Saft“) verwendet werden.

Für Kinder bis zu 6 Jahren eignen sich besonders die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z. B. Lösung bzw. „Saft“ oder Tabletten zu 150 mg).

Für Kinder unter 6 Jahren liegen keine ausreichenden Erfahrungen mit den retardierten Darreichungsformen vor. Deshalb sollten für diese die zur Verfügung stehenden konventionellen Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z. B. Lösung bzw. „Saft“ oder Tabletten zu 150 mg) verwendet werden.

Wird Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg 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 ausschließlich zu erfolgen.

Anderer 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 Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg 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 ist der Anstieg an freier Valproinsäure im Serum in Betracht zu ziehen und die Dosis gegebenenfalls zu verringern. Entscheidend für eine Dosisanpassung sollte jedoch das klinische Bild und nicht der Valproinsäure-Spiegel im Serum sein.

#### Art der Anwendung:

Zum Einnehmen

Die Tagesdosis wird auf 1 - 2 Einzelgaben verteilt. Die Retardtabletten 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 Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg 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 zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwägen.

Das Absetzen muss in schrittweiser Dosisverringerung über ein bis zwei Jahre erfolgen, Kinder können der Dosis pro kg Körpergewicht entwachsen, anstelle altersgemäßer Dosisanpassung, wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern sollte.

Die Erfahrungen mit Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg in der Langzeitanwendung sind, insbesondere bei Kindern unter 6 Jahren, begrenzt.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg zu stark oder zu schwach ist.

**Wenn Sie eine größere Menge Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg 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 (Einfrierung 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 Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg 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 Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg abbrechen:**

Sie dürfen auf keinen Fall die Behandlung mit Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg eigenmächtig unterbrechen oder vorzeitig beenden. Bitte sprechen Sie vorher mit Ihrem Arzt, wenn Unverträglichkeiten oder eine Änderung in Ihrem Krankheitsbild eintreten. Sie können damit den Behandlungserfolg gefährden und erneut epileptische Anfälle auslösen.

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

### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

**Sehr häufig:** mehr als 1 Behandelte von 10

**Häufig:** 1 bis 10 Behandelte von 100

**Gelegentlich:** 1 bis 10 Behandelte von 1.000

### 5. WIE IST VALPROAT-NEURAXPHARM CHRONO 500 MG AUFZUBEWAHREN?

**Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!** Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und den Blisterpackungen nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Die Retardtabletten dürfen erst unmittelbar vor Einnahme aus der Folie entnommen werden.

**Aufbewahrungsbedingungen:** Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6. WEITERE INFORMATIONEN

**Was Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg enthält:** Der Wirkstoff ist Natriumvalproat/Valproinsäure.

1 Retardtablette enthält 333 mg Natriumvalproat und 145 mg Valproinsäure (entsprechend insgesamt 500 mg Natriumvalproat).

Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose, Acesulfam-Kalium, Siliciumdioxid-Hydrat, Natriumdocecylsulfat, Dibutyladecandiolat, basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (pflanzlich), Titandioxid (E 171).

**Wie Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg aussieht und Inhalt der Packung:** Längliche, weiße Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe. Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg ist in Packungen mit 50, 100 und 200 Retardtabletten erhältlich.

**Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller:** neuraxpharm Arzneimittel GmbH Elisabeth-Selbert-Straße 23 • 40764 Langenfeld Tel. 02173 / 1060 - 0 • Fax 02173 / 1060 - 333

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im April 2011.**

**Selten:** 1 bis 10 Behandelte von 10.000

**Sehr selten:** weniger als 1 Behandelte von 10.000

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

Zu beachten ist, dass zu Beginn der Behandlung mit Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg 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 Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg vollständig zurückbildet.

**Sehr selten** kann eine Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion zu weiteren Störungen der Blutbestandteile (Lymphopenie, Neutropenie, Panzytopenie) oder schwerwiegender Blutarmut (Anämie) führen. In sehr seltenen Fällen kann Valproinsäure eine pleurale Eosinophilie bewirken.

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

**Gelegentlich** treten Blutungen auf.

**Störungen der körpereigenen Abwehr und Überempfindlichkeitsreaktionen:**

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

Siehe auch „Störungen der Haut“.

**Stoffwechselsstörungen:**

**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 (Fanconi-Syndrom), die sich nach Absetzen des Arzneimittels wieder zurückbildet.

**Psychiatrische Störungen:**

Es wurden Sinnesstörungen 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 Entstehungsbild sich bei einer Verringerung der Dosis oder einem Absetzen des Arzneimittels zurückbildete. 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 Hirnerkrankung beobachtet, deren Ursache und Entstehungsmechanismus nicht geklärt sind, und die sich nach Absetzen des Arzneimittels zurückbildet.

Dabei wurden in einigen Fällen erhöhte Ammoniakspiegel sowie bei Kombinationstherapie mit Phenobarbital (einem anderen Arzneimittel gegen Anfälle) ein Anstieg des Phenobarbital-Spiegels beschrieben. **Selten** wurden, vor allem bei höherer Dosierung oder in Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle, auch chronische Erkrankungen des Gehirns (Enzephalopathie) mit Störungen des Gehirnfunktionellen 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 Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg zurückbildeten, wurden ebenfalls berichtet.

**Häufigkeit nicht bekannt:** Benommenheit, extrapyramidale Störungen (Bewegungsstörungen, die die Steuerung der Muskelstätigkeit durch das Gehirn betreffen).

Bei einer **Langzeittherapie** mit Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle, insbesondere Phenytoin, kann es zu Zeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) kommen, einhergehend mit vermehrtem Auftreten von Krampfanfällen, Antiepileptik, Fällen von körperlicher Erstarrung bei wachem Bewusstsein (Stupor), Muskelschwäche (muskuläre Hypotonie), Bewegungsstörungen (choreaartige 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 Abschnitt 2. unter „Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg ist erforderlich“).

**Störungen der Haut:**

Dosisabhängig wird **häufig** vorübergehender Haarausfall 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 auch Abschnitt 2. unter „Bei Einnahme von Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg mit anderen Arzneimitteln“).

**Sehr selten** wurde über Hautkloresie bei Behandlung mit Valproinsäure berichtet.

Siehe auch „Störungen der körpereigenen Abwehr und Überempfindlichkeitsreaktionen“.

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

**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:**

Bei Behandlung mit Valproinsäure wurde sehr selten über eine Zahnfleischhyperplasie berichtet.

Die Behandlung mit Valproinsäure kann zu einer signifikanten Reduktion der Konzentration an Protein C führen.

Es gibt Hinweise, dass eine Langzeitbehandlung mit Valproinsäure die Knochenmineralisation vermindern kann.

Weiterhin wurde bei Kindern Bettnässen beobachtet.

**Hinweise:**

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 Valproat-neuraxpharm chrono 500 mg sofort absetzen. Vorbeugend sollten auch Arzneimittel mit gleichem Stoffwechsellab, die zu ähnlichen Nebenwirkungen führen können, abgesetzt werden. In Einzelfällen kann das klinische Bild trotzdem fortschreiten.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.