

## Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

# Valproat HEXAL® chrono 500 mg Retardtabletten

### Wirkstoff: Natriumvalproat

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



## 1 Was ist Valproat HEXAL® chrono 500 mg und wofür wird es angewendet?

Valproat HEXAL® chrono 500 mg ist ein Mittel zur Behandlung von Anfallsleiden (Antiepileptikum).

### Valproat HEXAL® chrono 500 mg wird angewendet zur Behandlung von

- generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen
- fokalen und sekundär-generalisierten Anfällen
- und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z. B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatologie sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.

### Hinweis

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

Bei Kleinkindern ist Valproat HEXAL® chrono 500 mg nur in Ausnahmefällen Mittel der 1. 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 HEXAL® chrono 500 mg beachten?

### Valproat HEXAL® chrono 500 mg darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Natriumvalproat oder einen der sonstigen Bestandteile von Valproat HEXAL® chrono 500 mg sind
- bei Lebererkrankungen in der eigenen oder familiären Vorgeschichte sowie bestehende schwerwiegende Funktionsstörungen von Leber oder Bauchspeicheldrüse
- Funktionsstörungen der Leber mit tödlichem Ausgang während einer Valproinsäure-Behandlung bei Geschwister
- bei angeborenen oder erworbenen Störungen im Stoffwechsel des Blutfarbstoffes (Porphyrie)
- bei Blutgerinnungsstörungen.

### Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproat HEXAL® chrono 500 mg ist erforderlich

- bei einer früheren Schädigung des Knochenmarks. In diesem Fall ist eine strenge ärztliche Überwachung erforderlich (Blutbildkontrolle).
- bei systemischem Lupus erythematosus (eine Reaktion der körpereigenen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe)
- bei Stoffwechselerkrankungen insbesondere angeborenen Enzymmangelkrankheiten.
- Unter der Behandlung mit valproinsäurehaltigen Arzneimitteln kann es zu einem Anstieg des Ammoniakserumspiegels (Hyperrammonämie) kommen. Suchen Sie deshalb bitte bei 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 HEXAL® 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.
- Bei eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Erweitlung 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 HEXAL® chrono 500 mg eine erhöhte Blutungsneigung bestehen kann, muss der behandelnde Arzt darüber informiert werden, dass Sie Valproat HEXAL® 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 Abschnitt „Bei Einnahme von Valproat HEXAL® 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.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Valproat HEXAL® 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.

### Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Valproat HEXAL® chrono 500 mg sollte nicht bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren zur Behandlung von Manie eingesetzt werden.

### Warnhinweise

Gelegentlich treten schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Schädigungen von Leber und Bauchspeicheldrüse auf. Diese Schädigungen treten unabhängig von der Valproat HEXAL® chrono 500 mg-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, Schläfrigkeit, Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Teilnahmslosigkeit, Unruhe und Bewegungsstörungen, körperliches Schwächegefühl, Zunahme von Häufigkeit/Schwere der Anfälle, häufige häufige blaue Flecken/Nasenbluten, Wasserentgerungen 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 Stoffwechselstörungen, 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, Gesamteiwert, Quick, PTT, Fibrinogen, Faktor VIII und -assoziierte Faktoren. Die Patienten sind aufwachen zu überwachen (insbesondere bei Fieber). Die Eltern/Besugspersonen 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 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 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 2. ärztlichen Untersuchung, außerdem Gerinnungsparameter. Nach 12-monatiger Therapie ohne Auffälligkeiten sind nur noch 2-3 jährliche Kontrollen pro Jahr erforderlich.

### Ein vorliegender Therapieabbruch ist zu ergreifen bei

nicht erklärbarer Störung des Allgemeinbefindens, klinischen Zeichen einer Leber- oder Bauchspeicheldrüsenschädigung oder Blutungsneigung, mehr als 2-3-fache Erhöhung der Lebertransaminasen auch ohne klinische Zeichen (Enzyminduktion durch evtl. Begleitmedikation bedenken), leichte (1,5-2-fache) Erhöhung der Lebertransaminasen bei gleichzeitigem, akut fiberoptischem 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.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Valproat behandelt wurde, hatte 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.

### Kinder

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproat HEXAL® 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 Hirmschädigung, geistige Behinderung und/oder eine angeborene Stoffwechselerkrankung vorlag. Bei dieser Patientengruppe sollte die Anwendung von Valproat HEXAL® 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 6 Monaten ärztlich engmaschig zu überwachen.

Die gleichzeitige Einnahme von Valproat HEXAL® 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 Abschnitt „Bei Einnahme von Valproat HEXAL® 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-Trakts und zentralnervösen Störungen (Müdigkeit) bei Behandlungsbeginn verstärkt auftreten.

### Bei Einnahme von Valproat HEXAL® 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 HEXAL® chrono 500 mg werden verstärkt durch

- Felbamet (Mittel gegen Anfallsleiden), das dosisabhängig die Serumkonzentrationen von freier Valproinsäure erhöht
- Clovidin (Mittel gegen Grippeschwüre)
- 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 HEXAL® chrono 500 mg und Acetylsalicylsäure

sollte deshalb besonders bei Säuglingen und Kindern unterbleiben, weil die Blutungsneigung erhöht sein kann (siehe auch Abschnitt „Kinder“ unter „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproat HEXAL® chrono 500 mg ist erforderlich“).

### Die Wirkung von Valproat HEXAL® 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), und Meropenem (Mittel gegen bakterielle Infektionen), die Valproinsäure verstärkt abbauen und darüber hinaus eine mögliche krampeffektive Wirkung haben
- Panipenem (Mittel gegen bakterielle Infektionen)
- carbapenemhaltige Arzneimittel (Antibiotika zur Behandlung bakterieller Infektionen). Die Kombination von Valproinsäure und Carbapenemen sollte vermieden werden, da sich die Wirkung von Valproinsäure (Valproat HEXAL®) vermindern kann.

### Die Wirkung von Valproat HEXAL® 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 HEXAL® chrono 500 mg verstärkt die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von

Arzneimitteln 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 (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- Primidon
- Carbamazepin
- Felbamet. Der Serumspiegel von Felbamet 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 Valproat HEXAL® chrono 500 mg das Risiko von Hautreaktionen erhöht ist.
- Neuroleptika (Mittel gegen seelische Erkrankungen)
- Benzodiazepine (angst- und spannungslösende Arzneimittel wie Diazepam (durch Erhöhung der Valproinsäure, verminderten Abbau und verminderte Ausscheidung) und Lorazepam (insbesondere durch verminderte Ausscheidung)
- Barbiturate (Beruhigungsmittel)
- MAO-Hemmer (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 Einnahme von Valproinsäure, Sertralin (Antidepressivum) und Risperidon (Neuroleptikum) eine Kataraktie (Zustand starren Verharrens, der durch Außenreize nicht zu beenden ist) auf.

Insbesondere bei der Kombination von Valproat HEXAL® 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 HEXAL® chrono 500 mg kombiniert werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit valproinsäurehaltigen 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 (längerdauernde Dämmerzustand) auf.

Bei einer Patientin mit schizoaffectiver Störung (seelische Störung) trat bei gleichzeitiger Einnahme von Valproinsäure, Sertralin (Antidepressivum) und Risperidon (Neuroleptikum) eine Kataraktie (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 HEXAL® chrono 500 mg zu einer erhöhten Blutungsneigung führen (siehe auch Abschnitt „Kinder“ unter „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproat HEXAL® 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 empfangnisverhütenden Hormonpräparaten („Pille“) wird durch Valproat HEXAL® chrono 500 mg nicht vermindert.

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

### Bei Einnahme von Valproat HEXAL® chrono 500 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Alkoholkonsum kann die Wirkung von Valproat HEXAL® 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 eisgekühlte Speisen gleichzeitig mit Valproat HEXAL® chrono 500 mg einnehmen.

### Schwangerschaft und Stillzeit

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

### Schwangerschaft

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 Valproat HEXAL® chrono 500 mg 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.-40. Tag nach der Befruchtung), Valproat HEXAL® chrono 500 mg in der niedrigsten anfallskontrollierenden 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 Valproat HEXAL® chrono 500 mg 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 werden eine Kontrolle der Folsäurespiegel und gegebenenfalls Folsäuresubstitution empfohlen.

Es liegen Fallberichte über eine Störung der Blutgerinnung (hämorrhagisches Syndrom) bei Neugeborenen vor, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Valproat 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, Fibrinogenspiegel und Gerinnungsfaktoren bei Neugeborenen untersucht und Gerinnungstests durchgeführt werden.

Informationen für Frauen, die Valproinsäure zur Behandlung einer anderen Erkrankung als dem zentralnervösen Ammoniumgebel einnehmen  
Wenn Sie schwanger sind, muss eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Analyse vor einer Fortsetzung der Anwendung von Valproinsäure erfolgen. Zur Migräneprophylaxe darf Valproinsäure in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

### Stillzeit

Valproinsäure (der Wirkstoff von Valproat HEXAL® chrono 500 mg) 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.

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

### 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 HEXAL® chrono 500 mg und bei höherer Dosierung oder gleichzeitiger Einnahme anderer, ebenfalls am Zentralnervengang angreifender Arzneimittel, können zentralnervöse Wirkungen, wie z. B. Schläfrigkeit oder Verwirrtheit, das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass - unabhängig von der Auswirkung des zu behandelnden Grundleides - 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 HEXAL® chrono 500 mg einzunehmen?

Nehmen Sie Valproat HEXAL® 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.

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

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 Aufgabedosis 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 Tagesdosis 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

**Fortsetzung auf der Rückseite >>**

Entsprechend werden folgende orientierende Tagesdosen empfohlen:

#### Dosierungstabelle

Lebensalter	Körpergewicht (in kg)	durchschnittl. Dosis in mg/Tag*	Anzahl Valproat HEXAL® chrono 500 mg Retardtabletten
Erwachsene	ab ca. 60	1200-2100	(2)-(4)
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40-60	1000-1500	2-3
Kinder**			
3-6 Monate	ca. 5,5-7,5	150	**
6-12 Monate	ca. 7,5-10	150-300	**
1-3 Jahre	ca. 10-15	300-450	**
3-6 Jahre	ca. 15-20	450-600	(1)
7-14 Jahre	ca. 25-40	750-1200	1½-(2)

\* bezogen auf Natriumvalproat

\*\* Hinweis

Für Kinder bis zu 3 Jahren sollten vorzugsweise die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigem Wirkstoffgehalt (z. B. Valproat HEXAL® 900 mg/ml Lösung) verwendet werden.

Für Kinder bis zu 6 Jahren eignen sich besonders die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigem Wirkstoffgehalt (z. B. Valproat HEXAL® 300 mg/ml Lösung oder Valproat HEXAL® 150 mg Filmtabletten).

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 niedrigem Wirkstoffgehalt (z. B. Valproat HEXAL® 300 mg/ml Lösung oder Valproat HEXAL® 150 mg Filmtabletten) verwendet werden.

Wird Valproat HEXAL® 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 ausgleichend 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 Valproat HEXAL® 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 Valproinsäurespiegel im Serum sein.

#### Wie viel von Valproat HEXAL® chrono 500 mg und wie oft sollten Sie Valproat HEXAL® chrono 500 mg einnehmen?

Folgende Tagesdosen werden empfohlen: siehe Dosierungstabelle oben.

Die Tagesdosis wird auf 1-2 Einzelgaben verteilt.

Die bisherige Behandlung mit konventionellen valproinsäurehaltigen Arzneimitteln wird durch Valproat HEXAL® chrono 500 mg schrittweise ersetzt, bis die Behandlung mit Einzelgaben von Valproat HEXAL® chrono 500 mg fortgeführt werden kann. Die Umstellung wird vom Arzt individuell vorgenommen. Für die Wahl der Dosisstärke und Einnahmehäufigkeit sind der Serumspiegel und das klinische Bild ausschlaggebend.

Zur schrittweisen Steigerung der Dosis und für eine präzise Einstellung der Erhaltungsdosis stehen verschiedene Wirkstoff- und Darreichungsformen zur Verfügung: neben Valproat HEXAL® chrono 500 mg Retardtabletten zusätzlich Valproat HEXAL® chrono 300 mg Retardtabletten sowie Valproat HEXAL® 150 mg/- 300 mg/- 600 mg Filmtabletten und Valproat HEXAL® 300 mg/ml Lösung.

Die erforderliche Anzahl wird im Einzelfall vom behandelnden Arzt genau festgelegt.

Bitte halten Sie sich an seine Anweisungen, da das Arzneimittel sonst nicht richtig wirken kann.

Wie und wann sollten Sie Valproat HEXAL® chrono 500 mg einnehmen? Die Retardtabletten sollten möglichst 1 Stunde vor den Mahlzeiten (morgens nüchtern) zerkratzt mit reichlich Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser) eingenommen werden.

#### Wie lange sollten Sie Valproat HEXAL® chrono 500 mg einnehmen?

Die Behandlung von Anfallsleiden ist grundsätzlich eine Langzeitbehandlung.

Über die Einstellung, Behandlungsdauer, Dosierung und das Absetzen von Valproat HEXAL® chrono 500 mg sollte im Einzelfall ein Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) in Abhängigkeit vom individuellen Krankheitsverlauf entscheiden.

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

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

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

Gelegentlich können die Bestandteile der Retardtabletten als weißer Rückstand sichtbar im Stuhl wieder erscheinen. Dies bedeutet aber keine Beeinträchtigung der Wirkung des Arzneimittels, da der Wirkstoff im Laufe der Darmpassage aus dem Tablettengerüst (Matrix) vollständig herausgelöst wird.

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

#### Wenn Sie eine größere Menge Valproat HEXAL® chrono 500 mg eingenommen haben als Sie sollten

Die unter Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ 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. Würden 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 Valproat HEXAL® 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 HEXAL® chrono 500 mg abbrechen

Sie dürfen auf keinen Fall die Behandlung mit Valproat HEXAL® 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 HEXAL® chrono 500 mg Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei der Bewertung der Häufigkeiten werden folgende Häufigkeitsangaben 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
seltener:	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 HEXAL® chrono 500 mg gelegentlich auch eine harmlose, meist vorübergehende Übelkeit, manchmal auch mit Erbrechen und Appetitlosigkeit, auftreten kann, die sich von selbst oder bei Dosisverminderung wieder zurückbildet.

**Störungen der Blutgerinnung und des blutbildenden und lymphatischen Systems**  
Häufig tritt eine Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder der weißen Blutkörperchen (Leukoopenie) auf, die sich oft unter Beibehalten der Medikation, aber immer nach Absetzen von Valproat HEXAL® 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.

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

Gelegentlich traten Blutungen auf.

#### Störungen der körpereigenen Abwehr und Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Siehe auch „Störungen der Haut“.

#### Stoffwechsellstörungen

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.

#### Psychiatrische Störungen

Es wurden Sinnestäuschungen beobachtet.

#### Störungen des zentralen Nervensystems

Dosisabhängig werden häufig Schläfrigkeit, Zittern, oder Gefühlsstörungen in Form von Krabbeln 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 zum Teil mit einer erhöhten Anfälligkeit 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 valproinsäurehaltigen Arzneimitteln unabhängig von der Dosis eine organische Hirnerkrankung beobachtet, deren Ursache und Entstehungsmechanismus nicht geklärt sind, und die sich nach Absetzen des Arzneimittels zurückbildeten. 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 Hirnleistungsstörungen, einhergehend mit einer Schrumpfung des Gehirngewebes, die sich nach Absetzen von Valproat HEXAL® chrono 500 mg zurückbildeten, wurden ebenfalls berichtet.

Bei einer Langzeittherapie mit Valproat HEXAL® 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, Antriebslosigkeit, Fällen von körperlicher Erstarrung bei wachem Bewusstsein (Stupor), Muskelschwäche (muskuläre Hypotonie), Bewegungsstörungen (choreaformale Dyskinesien) und schweren Allgemeinveränderungen im EEG.

Benommenheit, atropinartige Störungen (Bewegungsstörungen, die die Steuerung der Muskeltätigkeit durch das Gehirn betreffen)

#### Störungen des Gehörs

Ohrklingeln wurde beobachtet.

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

#### Störungen des Magen-Darm-Trakts

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.

#### Übelkeit

#### 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 unter Abschnitt 2 „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproat HEXAL® chrono 500 mg ist erforderlich“).

#### Störungen der Haut

Dosisabhängig wird häufig vorübergehender Haarausfall beobachtet.

Die Einnahme von valproinsäurehaltigen 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 unter Abschnitt 2 „Bei Einnahme von Valproat HEXAL® chrono 500 mg mit anderen Arzneimitteln“).

Siehe auch „Störungen der körpereigenen Abwehr und Überempfindlichkeitsreaktionen“.

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

#### Störungen im Bereich der Gynäkologie und Reproduktionsendokrinologie

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

#### Sonstiges

Weiterhin wurde bei Kindern Bettnässen beobachtet.

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-dosisunabhängiger Nebenwirkungen ist das Absetzen des Arzneimittels erforderlich. Besteht der Verdacht, dass eine schwere Leberfunktionsstörung oder eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse vorliegt, muss der Arzt Valproat HEXAL® chrono 500 mg sofort absetzen. Vorbeugend sollte auch Arzneimittel mit gleichem Stoffwechsellabbau, 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.

## 5 Wie ist Valproat HEXAL® chrono 500 mg aufzubewahren?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren!

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Falt­sach­tel und dem Etikett nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfallsdatum nicht mehr verwenden. Das Verfallsdatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

#### Aufbewahrungsbedingungen

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6 Weitere Informationen

#### Was Valproat HEXAL® chrono 500 mg enthält

Der Wirkstoff ist Natriumvalproat.

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

Die sonstigen Bestandteile sind: Acesulfam-Kalium, basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.), Dibutyldecandioat, Hypromellose, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Natriumdodecylsulfat, hochdisperses Siliciumdioxid, Farbstoff Titandioxid (E 171).

Wie Valproat HEXAL® chrono 500 mg aussieht und Inhalt der Packung  
Valproat HEXAL® chrono 500 mg Retardtabletten sind weiße, oblonge Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Valproat HEXAL® chrono 500 mg ist in Packungen mit 50, 100 und 200 Retardtabletten erhältlich.

#### Pharmazeutischer Unternehmer

HEXAL AG  
Industriestraße 25  
83607 Holzkirchen  
Telefon: (08024) 908-0  
Telefax: (08024) 908-1290  
E-Mail: service@hexal.com



#### Hersteller

Salutas Pharma GmbH,  
ein Unternehmen der HEXAL AG  
Otto-von-Guericke-Allee 1  
39179 Barleben

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im März 2011.

Ihre Ärztin/Ihr Arzt, Ihre Apotheke und HEXAL wünschen gute Besserung!