

## Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

# Valproat-ratiopharm® chrono 300 mg Retardtabletten

Natriumvalproat (als Natriumvalproat und 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 die gleichen Beschwerden 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-ratiopharm® chrono und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Valproat-ratiopharm® chrono beachten?
3. Wie ist Valproat-ratiopharm® chrono einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Valproat-ratiopharm® chrono aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### 1. WAS IST Valproat-ratiopharm® chrono UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Valproat-ratiopharm® chrono ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Anfallsleiden (Antiepileptikum) und der Manie.

Valproat-ratiopharm® chrono wird angewendet zur Behandlung von

- epileptischen Anfällen, die von beiden Gehirnhälften ausgehen (generalisierte Anfälle: z. B. Absencen, myoklonische Anfälle und tonisch-klonische Anfälle)
- epileptischen Anfällen, die von einer umschriebenen Gehirnregion ausgehen (fokale Anfälle) und sich anschließend auf beide Gehirnhälften ausbreiten (sekundär generalisierte Anfälle)

Valproat-ratiopharm® chrono kann bei anderen Anfallsformen, z. B. bei Anfällen mit gemischter (komplexer) Symptomatik, oder bei Anfällen, die sich von einer umschriebenen Gehirnregion auf beide Gehirnhälften ausbreiten (sekundär generalisierte Anfälle), zusammen mit anderen Antiepileptika angewendet werden, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.

- Manie, bei der Sie sich sehr aufgeregt, freudig erregt, ruhelos, enthusiastisch oder hyperaktiv fühlen. Manie tritt im Rahmen einer Krankheit namens Bipolarer Störung auf. Valproat-ratiopharm® chrono kann dann verwendet werden, wenn Lithium nicht eingesetzt werden kann.

### 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON Valproat-ratiopharm® chrono BEACHTEN?

**Valproat-ratiopharm® chrono darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Natriumvalproat, Valproinsäure oder einen der sonstigen Bestandteile von Valproat-ratiopharm® chrono sind.
- wenn Sie an Störungen der Leber- oder Bauchspeicheldrüsenfunktion leiden.
- wenn Sie oder einer Ihrer Angehörigen in der Vergangenheit eine schwere Lebererkrankung hatte, insbesondere wenn diese durch ein Arzneimittel verursacht war.
- wenn die Bildung des roten Blutfarbstoffs bei Ihnen gestört ist (Porphyrie).
- wenn Sie zu Blutungen neigen.
- wenn Sie an einer Störung des Harnstoffzyklus leiden (siehe auch Abschnitt „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproat-ratiopharm® chrono ist erforderlich.“).

### Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproat-ratiopharm® chrono ist erforderlich,

- wenn Sie früher eine Schädigung des Knochenmarks hatten; in diesem Fall ist eine engmaschige ärztliche Überwachung (Blutbildkontrolle) erforderlich.
- wenn Sie an systemischem Lupus erythematodes (SLE; eine Reaktion der körpereigenen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe) leiden; diese Krankheit kann durch Valproat-ratiopharm® chrono verschlimmert oder ausgelöst werden.
- wenn Sie während der Behandlung mit Valproat-ratiopharm® chrono folgende Beschwerden bekommen: körperliche oder psychische Schwäche, Appetitlosigkeit (Anorexie), Apathie, Schläfrigkeit, Übelkeit, wiederholtes Erbrechen, Bauchschmerzen, Abneigung gegen gewohnte Speisen und/oder gegen Valproat/Valproinsäure, erneutes Auftreten oder Verschlimmerung von Anfällen/Krämpfen, außergewöhnlich häufiges Auftreten von blauen Flecken/Nasenbluten und/oder verlängerte Blutungszeit. Suchen Sie beim Auftreten dieser Beschwerden sofort Ihren behandelnden Arzt auf. Die Beschwerden können durch eine Entzündung der Leber oder der Bauchspeicheldrüse (Pankreas) oder durch einen Anstieg des Ammoniakspiegels im Blut verursacht sein. Bei Patienten mit Verdacht auf Stoffwechselstörungen, insbesondere auf Enzymstörungen im Harnstoffzyklus, sollte der behandelnde Arzt vor Behandlungsbeginn bestimmte Stoffwechseluntersuchungen durchführen (siehe unter „Valproat-ratiopharm® chrono darf nicht eingenommen werden“).
- wenn Sie an einer Störung der Nierenfunktion oder an Eiweißmangel im Blut (Hypoproteinämie) leiden. In diesem Fall kann es notwendig sein, dass Ihr Arzt die Dosis reduziert, um den Valproinsäuregehalt Ihres Blutes zu vermindern (siehe Abschnitt 3. „Wie ist Valproat-ratiopharm® chrono einzunehmen?“).
- vor jedem operativen oder zahnärztlichen Eingriff (z. B. dem Ziehen eines Zahns). Da die Einnahme von Valproat-ratiopharm® chrono die Blutungsneigung erhöhen kann, muss der behandelnde Arzt darüber informiert werden, dass Sie Valproat-ratiopharm® chrono einnehmen, damit er die Blutgerinnung kontrolliert.
- wenn Sie gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln behandelt werden, die das Blut verdünnen (z. B. Vitamin-K-Antagonisten), da Sie dann verstärkt zu Blutungen neigen. Die Blutgerinnung muss daher regelmäßig kontrolliert werden (Quick-Test).
- wenn Valproat-ratiopharm® chrono bei einem Säugling oder einem Kind unter 3 Jahren mit einer schweren Form der Epilepsie (vor allem mit Missbildungen des Gehirns, Verzögerung der geistigen Entwicklung, bestimmten genetisch bedingten Störungen und/oder bekannten Stoffwechselstörungen) angewendet wird. In den ersten 6 Monaten der Behandlung besteht ein erhöhtes Risiko für Leberschädigungen. Dies gilt besonders für sehr kleine Kinder. Besonders hoch ist das Risiko von Leberschäden, wenn Valproat-ratiopharm® chrono mit anderen Antiepileptika kombiniert wird.
- wenn Sie bemerken, dass Sie an Gewicht zunehmen, insbesondere zu Beginn der Behandlung. Die Ursache kann in gesteigertem Appetit bestehen (siehe Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“). Sie sollten Ihr Gewicht kontrollieren und die Gewichtszunahme auf ein Minimum beschränken.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Valproat-ratiopharm® chrono 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-ratiopharm® chrono sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zur Behandlung der Manie eingesetzt werden.

### Bei Einnahme von Valproat-ratiopharm® chrono mit anderen Arzneimitteln

- Folgende Arzneimittel verstärken die Wirkung und manchmal auch die Nebenwirkungen von Valproat-ratiopharm® chrono:
- Felbamat (zur Behandlung von Anfällen)
  - Erythridin (zur Behandlung von Magengeschwüren)
  - Cimetidyn (zur Behandlung bakterieller Infektionen)
  - Acetylsalicylsäure („ASS“, zur Schmerzlinderung und Fiebersenkung). Die gleichzeitige Anwendung von Valproat-ratiopharm® chrono und Acetylsalicylsäure ist besonders bei Säuglingen und Kindern zu vermeiden, da die Blutungsneigung erhöht sein kann.

Folgende Arzneimittel vermindern die Wirkung von Valproat-ratiopharm® chrono:

- Andere Arzneimittel zur Behandlung von Anfällen, z. B. Phenobarbital, Primidon, Phenytoin und Carbamazepin.

- Mefloquin (zur Behandlung von Malaria), weil dieses Mittel den Abbau von Valproinsäure beschleunigt und auch Anfälle auslösen kann.

Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen:

- Carapeneme (Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen). Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und Carapenemen sollte vermieden werden, weil dadurch die Wirksamkeit von Valproinsäure vermindert werden kann.

Folgende Arzneimittel verstärken oder vermindern die Wirkung von Valproat-ratiopharm® chrono:

- Fluoxetin (zur Behandlung von Depressionen).
- Valproat-ratiopharm® chrono verstärkt die Wirkung und manchmal auch die Nebenwirkungen der folgenden Arzneimittel:
  - Andere Antiepileptika wie z. B. Carbamazepin, Clonazepam, Felbamat, Lamotrigin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon. Nach gleichzeitiger Anwendung von Valproinsäure und Clonazepam kam es bei Patienten mit früheren Absencen (einer speziellen Anfallsart) zu einer lang andauernden Absence. Es gibt Hinweise darauf, dass die Kombination von Lamotrigin und Valproinsäure das Risiko von Hautreaktionen, vor allem bei Kindern, erhöht.
  - Neuroleptika (zur Behandlung psychischer Störungen).
  - Benzodiazepine (zur Linderung von Angst- und Spannungszuständen), z. B. Diazepam und Lorazepam
  - Barbiturate (Beruhigungsmittel/Tranquilizer).
  - Monoaminoxidase-Hemmer (MAO-Hemmer) und andere Arzneimittel gegen Depressionen.
  - Codein (u. a. Bestandteil von Arzneimitteln gegen Husten).
  - Zidovudin (zur Behandlung von HIV-Infektionen).
  - Gerinnungshemmer (z. B. Vitamin-K-Antagonisten): Sie steigern die Blutungsneigung.

Bei einer Patientin mit schizoaffektiver Störung (einer psychischen Störung) trat nach gleichzeitiger Anwendung von Valproinsäure, Sertralin (Antidepressivum) und Risperidon (Neuroleptikum) eine Katatonie (andauernde Bewegungsunfähigkeit, die sich nicht durch äußere Reize beenden lässt) auf.

Weitere Wechselwirkungen:

- Acetylsalicylsäure („ASS“, zur Schmerzlinderung und Fiebersenkung) kann die Blutungsneigung verstärken.
- Bei Diabetikern kann ein Test auf Ketonkörper im Urin zu falschen Ergebnissen führen.
- Andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel belasten, können das Risiko für eine Leberschädigung erhöhen.
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Valproat-ratiopharm® chrono und Topiramat (Antiepileptikum) wurden Anzeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) und/oder erhöhte Ammoniakblutspiegel beobachtet.

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

### Bei Einnahme von Valproat-ratiopharm® chrono zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Alkoholkonsum kann die Wirkung von Valproat-ratiopharm® chrono beeinträchtigen und die Nebenwirkungen verstärken. Sie sollten daher während der Behandlung keinen Alkohol trinken. Sie sollten während einer Behandlung mit Valproat-ratiopharm® chrono möglichst keine sauren Getränke oder eisgekühlten Speisen zu sich nehmen.

### Schwangerschaft

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

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

Vor Behandlungsbeginn sollten Frauen, die schwanger werden können, von Ihrem Arzt auf die Notwendigkeit hingewiesen werden, ungeplante Schwangerschaften zu vermeiden und, im Falle einer Schwangerschaft, diese sorgfältig zu überwachen. Wenn Sie während der Frühschwangerschaft Valproat-ratiopharm® chrono einnehmen, besteht ein erhöhtes Risiko für Missbildungen der Wirbelsäule und des Rückenmarks beim ungeborenen Kind.

Auch andere Missbildungen können auftreten. Das Risiko hierfür nimmt weiter zu, wenn Sie gleichzeitig noch andere Antiepileptika einnehmen.

Zur Erkennung möglicher Schädigungen beim Kind werden diagnostische Maßnahmen wie z. B. Ultraschalluntersuchungen und Labortests auf alpha-Fetoprotein empfohlen.

### Epilepsie

Wenn Sie an eine Schwangerschaft denken oder bereits schwanger sind, muss die Dosis von Valproat-ratiopharm® chrono bei Ihnen auf die niedrigste Menge gesenkt werden, die zur Anfallskontrolle gerade noch ausreicht. Besonders wichtig ist dies in der Frühschwangerschaft (20. bis 40. Tag nach der Empfängnis).

Sie müssen die Tagesdosis in mehreren kleinen Einzeldosen über den Tag verteilt einnehmen, um hohe Spitzenkonzentrationen des Wirkstoffs im Blut zu vermeiden. Dies trägt auch zu einer gleichbleibenden Valproinsäure-Konzentration in Ihrem Blut während des ganzen Tages bei.

Beenden Sie die Einnahme von Valproat-ratiopharm® chrono während der Schwangerschaft nicht ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt, da jede plötzliche Beendigung der Behandlung und jede unkontrollierte Dosisenkung epileptische Anfälle auslösen kann. Diese können Sie und/oder das ungeborene Kind schädigen.

Wenn Sie eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind, sollten Sie zusätzlich Folsäure einnehmen.

Es liegen Berichte über Blutungen bei Neugeborenen von Müttern vor, die während der Schwangerschaft mit Valproinsäure behandelt wurden.

### Manische Episoden bei bipolaren Störungen

Sie sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie schwanger oder im gebärfähigen Alter sind, es sei denn, Ihr Arzt empfiehlt es Ihnen ausdrücklich. Ist die Anwendung dieses Arzneimittels notwendig, gelten die oben genannten Informationen und Hinweise.

### Stillzeit

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

Valproinsäure geht in die Muttermilch über. Die Mengen sind jedoch sehr gering und stellen in der Regel kein Risiko für das Kind dar. Abstillen ist daher normalerweise nicht notwendig.

### Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Setzen Sie sich nicht ans Steuer eines Fahrzeugs und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, ohne sich vorher mit Ihrem Arzt oder Apotheker beraten zu haben.

Besonders zu Behandlungsbeginn, bei Einnahme höherer Dosen oder bei gleichzeitiger Einnahme anderer Arzneimittel, die ebenfalls auf das Zentralnervensystem wirken, können Nebenwirkungen wie z. B. Benommenheit oder Verwirrtheit auftreten. Dies kann sich so auf Ihre Reaktionsfähigkeit auswirken dass Ihre Fähigkeit zum Lenken eines Fahrzeuges oder zum Bedienen von Werkzeugen und Maschinen beeinträchtigt ist. Diese Beeinträchtigung ist unabhängig von Ihrer Grundkrankheit. Bei gleichzeitigem Alkoholkonsum ist diese Wirkung stärker ausgeprägt.

### 3. WIE IST Valproat-ratiopharm® chrono EINZUNEHMEN

#### Dosierung

##### Epilepsie

Nehmen Sie Valproat-ratiopharm® chrono immer genau nach der Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind. In der folgenden Tabelle sind die üblichen mittleren Tagesdosen während einer Langzeitbehandlung angegeben:

Lebensalter	Körpergewicht	Mittlere Tagesdosis in Milligramm (mg)	Retardtabletten pro Tag
<b>Kinder</b>			
<b>3–6 Jahre</b>	ungefähr 15–25 kg	450–600	1½–2
<b>7–14 Jahre</b>	ungefähr 25–40 kg	750–1200	2½–4
<b>Jugendliche ab 14 Jahren</b>	ungefähr 40–60 kg	1000–1500	3–5
<b>Erwachsene</b>	ab ungefähr 60 kg	1200–2100	4–7

Für Kinder bis zu 3 Jahren sollten vorzugsweise Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z. B. Lösung/Tropfen) verwendet werden. Für Kinder ab 3 Jahren können Valproat-ratiopharm® chrono 300 mg Retardtabletten verwendet werden, die in gleiche Hälften geteilt werden können.

Die Dosis sollte langsam und in kleinen Schritten bis zum Erreichen der am besten wirkenden Dosis erhöht werden. Die volle Wirkung ist in einigen Fällen erst nach 4–6 Wochen zu beobachten. Die Tagesdosis sollte deshalb nicht zu früh über die mittleren Werte hinaus gesteigert werden.

Wenn Valproat-ratiopharm® chrono zusätzlich zu einem anderen Antiepileptikum oder als Ersatz für ein vorher eingenommenes Antiepileptikum angewendet wird, muss die Dosis des vorher

angewendeten Mittels sofort gesenkt werden. Wenn das vorher angewendete Antiepileptikum ganz abgesetzt werden soll, hat dies ausschleichend zu erfolgen.

Andere Antiepileptika beschleunigen den Abbau von Valproinsäure. Wenn diese Arzneimittel abgesetzt werden, steigt die Konzentration von Valproinsäure im Blut langsam an. Die Valproinsäure-Konzentration muss daher 4–6 Wochen lang kontrolliert und die Tagesdosis von Valproat-ratiopharm® chrono bei Bedarf reduziert werden.

Wenn Sie vorher ein nicht retardiertes Valproat-Präparat eingenommen haben, muss dieses allmählich durch Valproat-ratiopharm® chrono ersetzt werden, bis die Behandlung allein mit Valproat-ratiopharm® chrono fortgesetzt werden kann.

Ihr Arzt/Ihre Ärztin wird aufgrund Ihrer individuellen Situation feststellen, welche genaue Dosis Sie benötigen. Bitte befolgen Sie seine/ihre Anweisungen, sonst kann Valproat-ratiopharm® chrono bei Ihnen nicht optimal wirken.

#### **Manie**

Die tägliche Dosis sollte individuell von Ihrem Arzt festgelegt und kontrolliert werden.

#### **Anfangsdosis**

Die empfohlene Anfangsdosis ist 750 mg pro Tag.

#### **Durchschnittliche Tagesdosis**

Die empfohlene Tagesdosis liegt üblicherweise zwischen 1000 mg und 2000 mg.

#### **Art der Anwendung**

Valproat-ratiopharm® chrono wird oral angewendet. Die Retardtabletten dürfen nicht zerkaut werden, sondern müssen ganz oder in zwei Hälften mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden.

Ab und zu können Bestandteile der Retardtabletten als weißer Rest im Stuhl sichtbar sein. Die Wirkung des Arzneimittels wird dadurch in keiner Weise beeinträchtigt, da der Wirkstoff während der Passage durch den Darm vollständig aus dem Gerüst der Tablette (Matrix) herausgelöst wird.

#### **Häufigkeit der Verabreichung**

Die Tagesdosis wird auf einmal verabreicht oder auf zwei Einzeldosen verteilt.

Die Retardtabletten sollten möglichst 1 Stunde vor dem Essen (morgens auf nüchternen Magen) eingenommen werden. Falls die Einnahme zu Magen-Darm-Beschwerden führt, können die Retardtabletten während oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

#### **Behandlungsdauer**

Die Epilepsie-Behandlung ist grundsätzlich eine Langzeitbehandlung.

Über die DosisEinstellung, die Behandlungsdauer, die Dosierung und die Beendigung der Behandlung mit Valproat-ratiopharm® chrono sollte ein Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) aufgrund Ihrer individuellen Situation unter Berücksichtigung des Krankheitsverlaufs entscheiden.

Im Regelfall ist eine Verringerung der Dosis und ein Absetzen des Arzneimittels frühestens nach 2- bis 3-jähriger Anfallsfreiheit zu erwägen

#### **Besondere Patientengruppen**

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion oder Eiweißmangel im Blut (Hypoproteinämie) kann die Wirkung von Valproinsäure verstärkt sein. Ihr Arzt wird die Tagesdosis entsprechend anpassen bzw. senken.

**Wenn Sie eine größere Menge Valproat-ratiopharm® chrono eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zuviel Valproat-ratiopharm® chrono eingenommen haben, nehmen Sie sofort Kontakt mit Ihrem Arzt auf. Folgende Symptome können bei Überdosierung auftreten: Koma mit erhöhter Muskelspannung, verminderte Reflexe, enge Pupillen, Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Übersäuerung, erhöhter Natriumspiegel im Blut und Störungen der Atmung und/oder der Herzfunktion.

Hohe Dosen führten außerdem zu neurologischen Störungen, z. B. zu erhöhter Anfallsneigung und Verhaltensänderungen.

**Wenn Sie die Einnahme von Valproat-ratiopharm® chrono vergessen haben**

Nehmen Sie nicht die doppelte Dosis, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme einer Dosis vergessen haben, können Sie sie später nachholen; wenn es aber schon fast Zeit für die nächste Dosis ist, nehmen Sie einfach die nächste Dosis zum gewohnten Zeitpunkt ein.

**Wenn Sie die Einnahme von Valproat-ratiopharm® chrono abbrechen**

Unter keinen Umständen dürfen Sie die Behandlung mit Valproat-ratiopharm® chrono eigenmächtig unterbrechen oder vorzeitig beenden, da dies den Erfolg der Behandlung gefährdet und neue epileptische Anfälle auslösen kann. Bitte nehmen Sie vorher Rücksprache mit Ihrem Arzt, wenn Sie irgendwelche Zeichen einer Unverträglichkeit oder Veränderungen Ihres Zustands bemerken.

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-ratiopharm® chrono Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei der Bewertung der Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<b>Sehr häufig</b>	mehr als 1 Behandler von 10
<b>Häufig</b>	1 bis 10 Behandelte von 100
<b>Gelegentlich</b>	1 bis 10 Behandelte von 1.000
<b>Selten</b>	1 bis 10 Behandelte von 10.000
<b>Sehr selten</b>	weniger als 1 Behandler von 10.000
<b>Nicht bekannt</b>	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

#### **Störungen der Blutgerinnung und des blutbildenden und lymphatischen Systems**

**Häufig** ist eine Verminderung der Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder der weißen Blutkörperchen (Leukopenie) zu beobachten. Diese Nebenwirkungen klingen in vielen Fällen auch bei Fortsetzung der Therapie mit Valproat-ratiopharm® chrono vollständig ab. Nach dem Absetzen der Therapie verschwinden sie immer.

**Gelegentlich** sammelt sich vermehrt Flüssigkeit in den Geweben an (Ödeme) und die Blutungsneigung ist erhöht.

**Selten:** Valproat kann zu einem erniedrigten Fibrinogen-Spiegel und einer Blutverdünnung mit verlängerter Blutungszeit führen.

**Sehr selten** führt eine Funktionsstörung des Knochenmarks zu weiteren Veränderungen der Blutzusammensetzung (Lymphopenie, Neutropenie, Panzytopenie, schwere Anämie oder Agranulozytose [Symptome: Fieber, Halsschmerzen]).

Valproinsäure kann die Blutgerinnung hemmen (durch Störung der Funktion der Blutplättchen) und auf diese Weise die Blutungszeit verlängern.

**Gelegentlich** kommt es zu Blutungen.

#### **Störungen des Immunsystems**

**Selten:** Reaktionen des körpereigenen Abwehrsystems gegen das eigene Bindegewebe (Lupus erythematosus).

**Nicht bekannt:** Schwellungen mit schmerzenden, juckenden Quaddeln, die vor allem die Augen, Lippen, Zunge und manchmal auch Hände und Füße betreffen (Angioödem). Ein Syndrom mit Ausschlag, Fieber, Schwellung der Lymphknoten und möglicher Beeinträchtigung anderer Organe (DRESS).

#### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

**Sehr häufig** ist ein isolierter, mäßiger Anstieg des Ammoniakspiegels im Blut ohne Veränderung der Leberfunktionswerte zu beobachten; eine Beendigung der Therapie ist in diesem Fall nicht erforderlich (siehe auch 2. unter „Valproat-ratiopharm® chrono darf nicht eingenommen werden“ und „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproat-ratiopharm® chrono ist erforderlich“).

**Häufig** kommt es zu einer dosisabhängigen Gewichtszu- oder -abnahme, zu gesteigertem Appetit oder Appetitlosigkeit.

Während der Behandlung mit Valproinsäure wurde eine verminderte Aktivität des Enzyms Biotinidase beobachtet. Auch liegen Berichte über das Auftreten eines Biotinmangels vor.

**Sehr selten:** Verringerte Natrium-Blutspiegel, die zu Müdigkeit und Verwirrtheit führen können.

#### **Psychiatrische Störungen**

**Gelegentlich:** Reizbarkeit, Überaktivität oder Verwirrtheit, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

Über Halluzinationen wurde berichtet.

#### **Störungen des Nervensystems**

Dosisabhängig und **häufig:** Benommenheit, Zittern oder Missempfindungen in Form von Prickeln oder Taubheitsgefühl der Haut.

Müdigkeit und Schläfrigkeit, Apathie und Bewegungsunfähigkeit (Ataxie) sind häufig bei einer Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika beobachtet worden.

**Gelegentlich:** Kopfschmerzen, Muskelverspannungen, unsicherer Gang, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

**Gelegentlich:** Kurz nach der Anwendung von Arzneimitteln, die Valproinsäure enthalten, wurden organische Störungen des Gehirns beobachtet, die nicht dosisabhängig waren. Die Ursache hierfür und die Mechanismen der Entstehung sind noch ungeklärt. Nach dem Absetzen des Arzneimittels kann die Störung wieder abklingen. In einigen Fällen wurden erhöhte Ammoniakspiegel im Blut und, bei gleichzeitiger Anwendung von Phenobarbital (einem anderen Antiepileptikum), erhöhte Phenobarbitalspiegel beschrieben.

Ebenfalls **gelegentlich** wurde über körperliche Starre ohne Bewusstseinsverlust (Stupor) berichtet; in einigen Fällen ging dieser Zustand in ein Koma über, das mit einer erhöhten Anfallshäufigkeit verbunden sein konnte. Unter einer geringeren Dosis oder nach dem Absetzen von Valproat-ratiopharm® chrono klangen die Symptome ab. Die meisten derartigen Fälle wurden unter einer Kombinationstherapie (vor allem mit Phenobarbital) oder nach einer raschen Dosissteigerung beobachtet.

**Selten**, insbesondere unter höheren Dosen oder bei gleichzeitiger Einnahme anderer Antiepileptika, wurde über chronische Erkrankungen des Gehirns (Enzephalopathien) mit Störungen der Gehirnfunktion einschließlich der geistigen Fähigkeiten berichtet. Der Entstehungsmechanismus dieser Erkrankungen ist noch nicht ausreichend geklärt.

**Sehr selten** wurde über eine Störung der Gehirnfunktion berichtet, die mit einer Schrämpfung des Gehirngewebes einherging und nach dem Absetzen von Valproat-ratiopharm® chrono wieder abklang.

Während einer Langzeittherapie mit Valproat-ratiopharm® chrono in Kombination mit anderen Antiepileptika, vor allem mit Phenytoin, können Zeichen einer Schädigung des Gehirns (Enzephalopathie) auftreten, die mit vermehrten Anfällen, Antriebslosigkeit, manchmal körperlicher Starre ohne Bewusstseinsverlust (Stupor), Muskelschwäche (muskuläre Hypotonie), Bewegungsstörungen (choreiforme Dyskinesien) und schweren Allgemeinveränderungen im Elektroenzephalogramm (EEG) einhergehen.

Über das Auftreten eines reversiblen Parkinson-Syndroms wurde berichtet.

**Nicht bekannt:** Sedierung (Dämpfung von Funktionen des zentralen Nervensystems), extrapyramidale Störungen (Bewegungsstörungen, die die Steuerung der Muskelaktivität durch das Gehirn betreffen).

#### **Störungen des Gehörs**

Über Ohrensausen (Tinnitus) wurde berichtet. Es liegen Berichte über vorübergehenden und dauernden Verlust der Hörfähigkeit vor; in diesen Fällen konnte jedoch kein ursächlicher Zusammenhang mit der Einnahme von Arzneimitteln nachgewiesen werden, die Valproinsäure oder Natriumvalproat enthalten.

#### **Störungen der Gefäße**

**Selten:** Entzündung der Blutgefäße (Vaskulitis).

#### **Störungen des Magen-Darm-Trakts**

**Gelegentlich** traten übermäßige Speichelbildung und Durchfall auf, insbesondere zu Beginn der Behandlung.

Auch die **gelegentlich** gemeldeten leichten Magen-Darm-Beschwerden (Übelkeit, Magenschmerzen) traten vor allem zu Beginn der Behandlung auf; sie gingen gewöhnlich nach wenigen Tagen zurück, auch wenn die Behandlung fortgesetzt wurde.

**Seltene** Fälle von Schädigungen der Bauchspeicheldrüse – in einigen Fällen mit tödlichem Verlauf – wurden berichtet.

#### **Störungen der Leberfunktion**

**Gelegentlich:** Eine dosisunabhängige schwere Leberfunktionsstörung – in manchen Fällen mit tödlichem Verlauf – kann auftreten. Bei Kindern ist das Risiko von Leberschäden deutlich höher. Dies gilt besonders bei gleichzeitiger Einnahme weiterer Antiepileptika (siehe Abschnitt 2. „Was müssen Sie vor der Einnahme von Valproat-ratiopharm® chrono beachten?“).

#### **Störungen der Haut**

**Häufig:** Dosisabhängiger vorübergehender Haarausfall, Ausdünnen des Haares.

**In seltenen Fällen** führt die Einnahme von Arzneimitteln, die Valproinsäure enthalten, zu Hautreaktionen (Erythema multiforme).

**Sehr selten** wurde über schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und Lyell-Syndrom/toxische epidermale Nekrolyse) berichtet.

Siehe auch „Störungen des Immunsystems“.

#### **Störungen der Nieren und Harnwege**

**Selten** kann eine bestimmte Nierenfunktionsstörung (Fanconi-Syndrom) auftreten, die nach dem Absetzen von Valproat-ratiopharm® chrono wieder abklingt.

Bei Kindern wurde Bettnässen beobachtet.

#### **Störungen der Geschlechtsorgane**

**Häufig:** Unregelmäßige Menstruation

**Selten:** Unregelmäßige oder ausbleibende Menstruation, schmerzhafte Menstruation, Vergrößerung der Eierstöcke mit Zystenbildung und Zunahme des männlichen Sexualhormons Testosteron.

#### **Allgemeine Störungen**

**Sehr selten** wurde ein Absinken der Körpertemperatur (Hypothermie) beschrieben. Diese Störung verschwand nach dem Absetzen von Valproat-ratiopharm® chrono.

Im Falle **dosisunabhängiger** Nebenwirkungen muss die Behandlung mit Valproat-ratiopharm® chrono von Ihrem behandelnden Arzt beendet werden. Bei Verdacht auf eine schwerwiegende Beeinträchtigung der Leberfunktion oder auf eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse muss die Behandlung mit Valproat-ratiopharm® chrono vom Arzt sofort beendet werden. Andere Arzneimittel, die auf demselben Wege abgebaut werden und ähnliche Nebenwirkungen auslösen können, müssen vorübergehend abgesetzt werden. In einzelnen Fällen kann die Erkrankung danach noch weiter 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-ratiopharm® chrono AUFZUBEWAHREN?**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und auf der Blisterpackung nach „verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

#### **6. WEITERE INFORMATIONEN**

##### **Was Valproat-ratiopharm® chrono 300 mg enthält**

Die Wirkstoffe sind: Natriumvalproat und Valproinsäure. Jede Retardtablette enthält 200 mg Natriumvalproat und 87 mg Valproinsäure (entsprechend einer Gesamtmenge von 300 mg Natriumvalproat).

Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose 4000 mPa-s, Hypromellose 15000 mPa-s, Acesulfam-Kalium, Siliciumdioxid-Hydrat, Natriumdodecylsulfat, Dibutyldecandioat, Basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph.Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Titandioxid.

##### **Wie Valproat-ratiopharm® chrono 300 mg aussieht und Inhalt der Packung**

Valproat-ratiopharm® chrono 300 mg sind weiße, längliche Retardtabletten mit Filmüberzug und Bruchrillen auf beiden Seiten.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Packungsgrößen: 50, 100, 200 Retardtabletten

##### **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

###### **Pharmazeutischer Unternehmer**

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

###### **Hersteller**

Merckle GmbH

Ludwig-Merckle-Str. 3

89143 Blaubeuren

##### **Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedstaaten des Europäischen Wirtschaftsraums (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:**

Belgien:	Valproate-ratiopharm 300mg comprimés à libération prolongée
Italien:	Acido Valproico e Sodio Valproato ratiopharm 300 mg compressa a rilascio prolungato
Luxemburg:	Valproat-ratiopharm® chrono 300 Retardtabletten
Niederlande:	Natriumvalproaat ratiopharm retard 300mg, tabletten met geregeuleerde afgifte
Portugal:	Ácido Valpróico ratiopharm 300 mg comprimidos de libertação prolongada
Tschechische Republik:	Valproat-ratiopharm Chrono 300 mg
Vereinigtes Königreich:	ValproTek CR 300mg Tablets

##### **Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im November 2011**