

## Gebrauchsinformation

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dasselbe Krankheitsbild haben wie Sie.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

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

## Valproat chrono-CT 500 mg Retardtabletten



Wirkstoffe: Natriumvalproat und Valproinsäure

Die arzneilich wirksamen Bestandteile sind Natriumvalproat und Valproinsäure.

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

Die sonstigen Bestandteile sind:

Hypermellose 4000 mPa-s, Hypromellose 15000 mPa-s, Acesulfam-Kalium, Siliciumdioxid-Hydrat, Natriumdodecylsulfat, Dibutyldecandioat, basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Titandioxid.

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

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

Valproat chrono-CT 500 mg ist ein Mittel zur Behandlung von Anfallsleiden (Antiepileptikum)

von:

**CT-Arzneimittel GmbH**

Lengeder Str. 42a, 13407 Berlin

Telefon: 0 30/40 90 08-0, Telefax: 0 30/40 90 08-21

www.ct-arzneimittel.de

hergestellt von:

Merckle GmbH, Ludwig-Merckle-Str. 3, 89143 Blaubeuren

www.merckle.de

Valproat chrono-CT 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 chrono-CT 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.

**Hinweise:**

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

Bei Kleinkindern ist Valproat chrono-CT 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 CHRONO-CT 500 MG BEACHTEN?

#### 2.1 Valproat chrono-CT 500 mg darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Natriumvalproat oder Valproinsäure oder einem der sonstigen Bestandteile von Valproat chrono-CT 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 Blutgerinnungsstörungen

#### 2.2 Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproat chrono-CT 500 mg ist erforderlich

- bei einer früheren Schädigung des Knochenmarks; in diesem Fall ist eine strenge ärztliche Überwachung erforderlich (Blutbildkontrollen).
- bei systemischen Lupus erythematoses (eine Reaktion der körpereigenen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe)
- bei Stoffwechselerkrankungen insbesondere angeborenen Enzymmangelkrankheiten.  
Unter der Behandlung mit valproinsäurehaltigen Arzneimitteln kann es zu einem Anstieg des Ammoniakserumspiegels (Hyperammonämie) kommen.  
Suchen Sie deshalb bitte beim Auftreten folgender Symptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Erbrechen, erniedrigter Blutdruck oder bei Zunahme der Anfälle Ihren Arzt auf. Dieser sollte dann die Serumspiegel von Ammoniak und Valproinsäure bestimmen; ggf. ist die Dosis von Valproat chrono-CT 500 mg zu verringern.  
Bei Verdacht auf eine bereits bestehende enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte der Ammoniakserumspiegel bereits vor Beginn der Valproinsäuretherapie bestimmt werden.
- 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 chrono-CT 500 mg eine erhöhte Blutungsneigung bestehen kann, muss der behandelnde Arzt darüber informiert werden, dass sie Valproat chrono-CT 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.
- bei gleichzeitiger Einnahme von Acetylsalicylsäure („ASS“), da die Blutungsneigung verstärkt sein kann, so dass regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnung erforderlich sind (Bestimmung der Blutungszeit und/oder Blutplättchenzahl; siehe auch 2.3 „Wechselwirkungen“ und 4.1 „Nebenwirkungen“).

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

**Warnhinweis:**

Gelegentlich treten schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Schädigungen von Leber und Bauchspeicheldrüse auf. Diese Schädigungen treten unabhängig von der Valproinsäure-Dosis und fast ausschließlich in den ersten 6 Behandlungsmonaten auf. 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, Bewegungsstörungen, körperliches Schwächegefühl, Zunahme von Häufigkeit/Schwere der Anfälle, auffällig häufig blaue Flecken/Nasenbluten, Wassereingluten in den Augenlidern oder Beinen und Gelbsucht. In sehr seltenen Fällen wurden auch Schädigungen der Bauchspeicheldrüse mit ähnlichen Beschwerden beobachtet.

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

**Maßnahmen zur Früherkennung einer Leberschädigung:**

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

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

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

Eltern/Bezugspersonen sollten bei Auffälligkeiten und unabhängig von diesem Zeitpunkt 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 Allgemeinbefindens

- 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 (eineinhalb- bis zweifache) Erhöhung der Lebertransaminasen bei gleichzeitigem, akut fieberhaftem Infekt
- ausgeprägter Störung des Gerinnungstatus

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 chrono-CT 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.

#### a) Kinder

- Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproat chrono-CT 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 chrono-CT 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 chrono-CT 500 mg und Acetylsalicylsäure („ASS“) sollte besonders bei Säuglingen und Kleinkindern bei der Behandlung von Fieber oder Schmerzen unterbleiben, weil die Blutungsneigung erhöht sein kann (siehe auch unter 2.3. „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln“ und 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

#### b) Ältere Menschen

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

#### c) Schwangerschaft

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

Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn einer Behandlung von ihrem Arzt über die Notwendigkeit von Planung und Überwachung einer eventuellen Schwangerschaft beraten werden. Das Risiko der Entwicklung einer Fehlbildung der Wirbelsäule und des Rückenmarks ist bei Einnahme von Valproat chrono-CT 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. bis 40. Tag nach der Befruchtung), Valproat chrono-CT 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 chrono-CT 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 sollten Sie Folsäure einnehmen.

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

#### d) Stillzeit

Valproinsäure (der Wirkstoff von Valproat chrono-CT 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.

#### e) 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 chrono-CT 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.

#### 2.3 Wechselwirkungen 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 chrono-CT 500 mg werden verstärkt durch:

- Felbamat (Mittel gegen Anfallsleiden), das -dosisabhängig die Serumkonzentrationen von freier Valproinsäure erhöht.
- Cimetidin (Mittel gegen Magengeschwüre)
- Erythromycin (Mittel gegen bakterielle Infektionen)
- Acetylsalicylsäure („ASS“, Mittel gegen Fieber und Schmerzen). Die Acetylsalicylsäure vermindert die Bindung der Valproinsäure an das Bluteiweiß. Eine gleichzeitige Gabe von Valproat chrono-CT 500 mg und Acetylsalicylsäure sollte deshalb besonders bei Säuglingen und Kindern unterbleiben, weil die Blutungsneigung erhöht sein kann (siehe auch den Abschnitt „Kinder“ unter 2.2 „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproat chrono-CT 500 mg ist erforderlich“).

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

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

#### Die Wirkung von Valproat chrono-CT 500 mg kann verstärkt oder abgeschwächt werden durch

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

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

- Phenobarbital (durch Erhöhung der Serumkonzentrationen von Phenobarbital), was sich insbesondere bei Kindern in verstärkter Müdigkeit äußern kann
- Phenytoin (durch Verminderung der Bindung des Phenytoins an Plasmaeiweiß); hierdurch kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere einer Hirnschädigung, erhöht sein (siehe 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich“)
- 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 Valproat chrono-CT 500 mg das Risiko von Hautreaktionen erhöht ist
- Neuroleptika (Mittel gegen seelische Erkrankungen)
- Benzodiazepine (angst- und spannungslösende Arzneimittel) wie Diazepam (durch Erhöhung des freien Diazepams, 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 Verabreichung von Clonazepam (Benzodiazepin; angst- und spannungslösende Arzneimittel) sowie Arzneimittel gegen Anfälle und Valproinsäure erhöht werden.

Insbesondere bei der Kombination von Valproat chrono-CT 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 chrono-CT 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 (längerdauernder Dämmerzustand) auf.

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

#### Sonstige

- Acetylsalicylsäure („ASS“, schmerz- und fiebersenkendes Arzneimittel) kann bei gleichzeitiger Einnahme mit Valproat chrono-CT 500 mg zu einer erhöhten Blutungsneigung führen (siehe auch „Kinder“ unter Kapitel 2.2. „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproat chrono-CT 500 mg ist erforderlich“ und 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“)
  - Bei Diabetikern kann eine Untersuchung auf Keton-Körper im Urin falsch ausfallen, da Valproinsäure selbst teilweise zu Keton-Körpern verstoffwechselt wird.
  - Andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel belasten, können das Risiko der Entstehung von Leberschäden erhöhen.
  - Die Wirkung von empfängnisverhütenden Hormonpräparaten („Pille“) wird durch Valproat chrono-CT 500 mg nicht vermindert.
- Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

#### 2.4 Bei Einnahme von Valproat chrono-CT 500 mg zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

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

### 3. WIE IST Valproat chrono-CT 500 mg EINZU-NEHMEN?

Nehmen Sie Valproat chrono-CT 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.

#### 3.1 Art der Anwendung

Zum Einnehmen

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

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

Bei alleiniger Gabe (Monotherapie) beträgt die **Anfangsdosis** in der Regel 5–10 mg 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	durchschnittl. Dosis in mg*/Tag	Anzahl Retard-tabletten/Tag
Kinder:** 3–6 Jahre 7–14 Jahre	ca. 15–25 kg ca. 25–40 kg	450–600 750–1200	1 1½–2
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40–60 kg	1000–1500	2–3
Erwachsene	ab ca. 60 kg	1200–2100	2–4

\* Angaben bezogen auf mg Natriumvalproat

\*\* Hinweise:

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 oder Tabletten zu 150 mg) verwendet werden.

Wird Valproat chrono-CT 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.

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 chrono-CT 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 kann der Blutspiegel von Valproinsäure erhöht sein. Ihr Arzt wird die Tagesdosis ggf. durch eine niedrigere Dosierung anpassen.

**Wie viel von Valproat chrono-CT 500 mg und wie oft sollten Sie Valproat chrono-CT 500 mg einnehmen?**

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.

Die Tagesdosis wird auf 1–2 Einzelgaben verteilt.

Folgende Tagesdosen werden empfohlen: siehe Dosierungstabelle oben

Die bisherige Behandlung mit nichtretardierten valproinsäurehaltigen Arzneimitteln wird durch Valproat chrono-CT 500 mg schrittweise ersetzt, bis die Behandlung mit Einzelgaben von Valproat chrono-CT 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.

Zur stufenweisen Steigerung der Dosis und für eine präzise Einstellung der Erhaltungsdosis stehen verschiedene Wirkstärken und Darreichungsformen zur Verfügung.

**Wie und wann sollten Sie Valproat chrono-CT 500 mg einnehmen?**

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

Sie sollten möglichst keine sauren Getränke oder eiskühle Speisen gleichzeitig mit Valproat chrono-CT 500 mg einnehmen.

**Wie lange sollten Sie Valproat chrono-CT 500 mg einnehmen?**

Die Behandlung von Anfallsleiden ist grundsätzlich eine Langzeitbehandlung.

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

Im Allgemeinen ist eine Dosisverringering und ein Absetzen des Arzneimittels frühestens nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwägen.

Das Absetzen muss in schrittweiser Dosisverringering 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 chrono-CT 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.

**3.3 Wenn Sie eine größere Menge Valproat chrono-CT 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 (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.

**3.4 Wenn Sie die Einnahme von Valproat chrono-CT 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.

**3.5 Auswirkungen, wenn die Behandlung mit Valproat chrono-CT 500 mg abgebrochen wird:**

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

### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Valproat chrono-CT 500 mg Nebenwirkungen haben.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

<b>sehr häufig</b>	mehr als 1 von 10 Behandelten
<b>häufig</b>	weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
<b>gelegentlich</b>	weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten
<b>selten</b>	weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
<b>sehr selten</b>	weniger als 1 von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfälle

4.1. Zu beachten ist, dass zu Beginn der Behandlung mit Valproat chrono-CT 500 mg gelegentlich auch eine harmlose, meist vorübergehende Übelkeit, manchmal auch mit Erbrechen und Appetitlosigkeit, auftreten kann, die sich von selbst oder bei Dosisverringering 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 chrono-CT 500 mg vollständig zurückbildet.

**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 Blutungszeit 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“.

#### Stoffwechselstörungen

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

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

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

#### Psychiatrische Störungen

Es wurden Sinnestäuschungen beobachtet.

#### Störungen des zentralen Nervensystems

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

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

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

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

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

**Einzelfälle** von Hirnleistungsstörung, einhergehend mit einer Schrumpfung des Gehirngewebes, die sich nach Absetzen von Valproat chrono-CT 500 mg zurückbildeten, wurden ebenfalls berichtet.

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

Bei einer **Langzeittherapie** mit Valproat chrono-CT 500 mg zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle, insbesondere Phenoin, 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 (choreatiforme 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 valproinsäurehaltigen 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 wurde **gelegentlich** leichte Störungen im Magen-Darm-Bereich (Übelkeit, Magenschmerzen) beobachtet, die sich gewöhnlich trotz Fortsetzung der Behandlung nach wenigen Tagen zurückbildeten.

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

#### Störungen der Leberfunktion

**Gelegentlich** kommen **dosisunabhängig** auftretende schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberfunktionsstörungen vor. Bei Kindern, besonders bei zusätzlicher gleichzeitiger Einnahme mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle ist das Risiko der Leberschädigung deutlich erhöht (siehe 2.2 „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproat chrono-CT 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 2.3 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln“).

Siehe auch „Störungen der körpereigenen Abwehr und Überempfindlichkeitsreaktionen“.

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

#### Störungen im Bereich der Gynäkologie und Reproduktionsendokrinologie

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

#### Sonstiges

Weiterhin wurde bei Kindern Bettnässen beobachtet.

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

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

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

4.3. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Packungsbeilage aufgeführt sind.

### 5. WIE IST Valproat chrono-CT 500 mg AUFZU-BEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und auf der Blisterspandung angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

#### Stand der Information

März 2011

## CT-Arzneimittel wünscht Ihnen gute Besserung!

