

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.

Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten

Wirkstoffe: Natriumvalproat, Valproinsäure

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was sind Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten und wogegen werden sie eingenommen?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten beachten?

1. WAS SIND VALPROAT CHRONO DESITIN® 500 MG RETARDTABLETTEN UND WOGEGEN WERDEN SIE EINGENOMMEN?

1.1 Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten sind ein Mittel zur Behandlung von Anfallsleiden (Antiepileptikum)

1.2 Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten werden eingenommen 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 Desitin® 500 mg Retardtabletten können bei anderen Anfallsformen, z.B. Anfällen mit gemischter (komplexer) Symptomatik sowie bei Anfällen, die sich von einem umschriebenen Hirngebiet auf beide Hirnhälften ausbreiten (sekundär generalisierte Anfälle), zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Anfallsleiden verabreicht werden, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.

Hinweis:

Bei Umstellung von bisherigen (nicht retardierten) Darreichungsformen auf Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten ist auf einen ausreichenden Serumspiegel von Valproinsäure zu achten.

Bei Kleinkindern ist Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten 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 DESITIN® 500 MG RETARDTABLETTEN BEACHTEN?

2.1 Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten dürfen nicht eingenommen werden

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Valproinsäure oder einem der sonstigen Bestandteile von Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten 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 Desitin® 500 mg Retardtabletten ist erforderlich

- bei einer früheren Schädigung des Knochenmarks; in diesem Fall ist eine strenge ärztliche Überwachung erforderlich (Blutbildkontrollen).
- bei systemischen 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 (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 Desitin® 500 mg Retardtabletten zu verringern.
- Bei Verdacht auf eine bereits bestehende enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte der Ammoniakserumspiegel bereits vor Beginn der Behandlung mit Valproinsäure 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 Desitin® 500 mg Retardtabletten eine erhöhte Blutungsneigung bestehen kann, muss der behandelnde Arzt darüber informiert werden, dass sie Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten 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 2.3. „Wechselwirkungen“ und 4.1 „Nebenwirkungen“).
- Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Valproinsäure 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.

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 Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten-Dosis und fast ausschließlich in den ersten 6 Behandlungsmonaten auf. Betroffen sind vorwiegend Kinder unter 15 Jahren, besonders mehrfach behinderte Kinder, die zusätzlich andere Arzneimittel gegen Anfälle einnehmen.

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

Der klinischen Überwachung der Patienten kommt deshalb größere Bedeutung zu als den Laborbefunden.

Maßnahmen zur Früherkennung einer Leberschädigung:

Vor Behandlungsbeginn ausführliche klinische Untersuchung (insbesondere hinsichtlich Stoffwechselerkrankungen, Erkrankung der Leber oder Bauchspeicheldrüse und Gerinnungsstörungen) und laborchemische Bestimmung von Blutbild mit Thrombozyten, Bilirubin, SGOT, SGPT, gamma-GT, Lipase, alpha-Amylase im Blut, Blutzucker, Gesamteiweiß, Quick, PTT, Fibrinogen, Faktor VIII und -assoziierte Faktoren. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen (besonders bei Fieber). Die Eltern/Bezugspersonen sind auf mögliche Zeichen einer Leberschädigung (s.o.) 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 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, 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 (eineihalb- bis zweifache) Erhöhung der Lebertransaminasen bei gleichzeitigem, akut fieberhaftem 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.

a) Kinder

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten 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 schwerer 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

3. Wie sind Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie sind Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

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 Desitin® 500 mg Retardtabletten 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 Desitin® 500 mg Retardtabletten und Acetylsalicylsäure (z.B. ASS, Aspirin®) sollte besonders bei Säuglingen und Kleinkindern bei der Behandlung von Fieber oder Schmerzen unterbleiben, weil die Blutungsneigung erhöht sein kann (siehe auch unter 2.3. „Wechselwirkungen“ und 4.1 „Nebenwirkungen“).

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

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

Eine ungewollte Schwangerschaft bei Frauen, die Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten einnehmen, ist nicht erwünscht. Sie sollten während der Einnahme eine wirksame Verhütungsmethode anwenden und Ihren behandelnden Arzt zu Rate ziehen, bevor Sie eine Schwangerschaft planen. Die Wirkung von empfängnisverhütenden Hormonpräparaten („Pille“) wird durch Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten nicht beeinflusst.

Es ist bekannt, dass Frauen, die mit Arzneimitteln gegen Anfallsleiden behandelt werden, ein leicht höheres Risiko haben, Kinder mit Fehlbildungen zu gebären, als andere Frauen. Die Wahrscheinlichkeit solcher Missbildungen ist bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Mittel gegen Anfallsleiden erhöht.

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

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

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

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

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie wissen, dass Sie schwanger sind. Spätestens wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind, und insbesondere während der Schwangerschaft sollten Sie Folsäure (5 mg/Tag) einnehmen, um das Risiko von Fehlbildungen des Rückenmarks zu vermeiden.

Falls eine Behandlung mit Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten bei einer eingetretenen Schwangerschaft unvermeidlich ist, soll vor allem in der Frühschwangerschaft (20. bis 40. Schwangerschaftstag), die niedrigste mögliche Dosis eingenommen werden. Die Einnahme der Tagesdosis soll in mehreren Gaben über den Tag verteilt erfolgen, so dass hohe Spitzenkonzentrationen der Wirksubstanz (Valproinsäure) im Blut vermieden werden und die Valproinsäure im Blut eine möglichst gleichmäßige Konzentration im Tagesverlauf zeigt.

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

Wenn Sie während der Schwangerschaft valproinsäurehaltige Arzneimittel eingenommen haben, sollen beim Neugeborenen wegen möglicher Störungen der Blutgerinnung die Gerinnungswerte (Blutplättchen, Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren) untersucht und Gerinnungstests durchgeführt werden.

d) Stillzeit

Valproinsäure (der Wirkstoff von Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten) tritt in die Muttermilch über. Die Mengen sind jedoch gering und bedeuten im Allgemeinen kein Risiko für das Kind, so dass ein Abstillen in der Regel nicht nötig ist. Jedoch sollten Sie darüber mit Ihrem Arzt sprechen.

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 Desitin® 500 mg Retardtabletten und bei höherer Dosierung oder gleichzeitiger Einnahme anderer, ebenfalls am Zentralnervensystem wirkenden Arzneimitteln, 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 bzw. vor kurzem eingenommen haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten werden verstärkt durch:

- Felbammat (Mittel gegen Anfallsleiden), das dosisabhängig die Serumkonzentrationen von freier Valproinsäure erhöht.
- Cimetidin (Mittel gegen Magengeschwüre)
- 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 chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten und Acetylsalicylsäure sollte deshalb besonders bei Säuglingen und Kindern unterbleiben, weil die Blutungsneigung erhöht sein kann (siehe auch den Abschnitt „Kinder“ unter „2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten beachten?“).

Die Wirkung von Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten 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, Panipenem oder Imipenem (Mittel gegen bakterielle Infektionen), die Valproinsäure verstärkt abbauen und darüber hinaus eine mögliche krampfauslösende Wirkung haben.
- Die Wirkung von Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten 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 Desitin® 500 mg Retardtabletten verstärken 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 („Nebenwirkungen“ beachten).
- Primidon
- Carbamazepin
- Felbammat; der Serumspiegel von Felbammat 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 Desitin® 500 mg Retardtabletten 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 Clobazepam (Benzodiazepin); angst- und spannungslösendes Arzneimittel sowie Arzneimittel gegen Anfälle) und Valproinsäure erhöht werden.

Insbesondere bei der Kombination von Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten mit anderen Arzneimitteln gegen Krampfanfälle, Depressionen und see-

lische Erkrankungen können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Daher dürfen diese Arzneimittel nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt mit Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten kombiniert werden. Bei gleichzeitiger Behandlung von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und Clonazepam (Arzneimittel gegen Anfälle) trat bei Patienten mit Anfällen vom Absence-Typ (spezielle von beiden Gehirnhälften ausgehende Anfallsform) in der Vorge-schichte ein Absence-Status (längerdauernder Dämmerzustand) auf. Bei einer Patientin mit schizoaffectiver Störung (seelische Störung) trat bei gleichzeitiger Behandlung von Valproinsäure, Sertralin (Antidepressivum) und Risperidon (Neuroleptikum) eine Katonie (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 chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten zu einer erhöhten Blutungsneigung führen (siehe auch „Kinder“ unter Kapitel 2.2. „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten 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 für die Entstehung von Leberschäden erhöhen. – Die Wirkung von empfängnisverhütenden Hormonpräparaten („Pille“) wird durch Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten nicht vermindert. Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

2.4 Bei Einnahme von Valproat chrono Desitin 500 mg Retardtabletten zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Alkoholkonsum kann die Wirkung von Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten 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 chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten einnehmen.

3. WIE SIND VALPROAT CHRONO DESITIN® 500 MG RETARDTABLETTEN EINZUNEHMEN?

3.1 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 **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
Kinder:**			
3 – 6 Jahre	ca. 15 – 25 kg	450 – 600	1 Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten
7 – 14 Jahre	ca. 25 – 40 kg	750 – 1200	1½ – 2 Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40 – 60 kg	1000 – 1500	2 – 3 Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten
Erwachsene	ab ca. 60 kg	1200 – 2100	2 – 4 Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten

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

Werden Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Anfallsleiden eingenommen oder sollen sie 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 ausschließend 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 Desitin® 500 mg Retardtabletten 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 ggf. zu verringern. Entscheidend für eine Dosisanpassung sollte jedoch das klinische Bild und nicht der Valproinsäurespiegel im Serum sein.

Die Tagesdosis wird auf 1 – 2 Einzelgaben verteilt. Folgende Tagesdosen werden empfohlen: siehe Dosierungstabelle oben Die bisherige Behandlung mit konventionellen valproinsäurehaltigen Arzneimitteln wird durch Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten schrittweise ersetzt, bis die Behandlung mit Einzelgaben von Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten fortgeführt werden kann.

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

Zur stufenweisen Steigerung der Dosis und für eine präzise Einstellung der Erhaltungsdosis stehen auch Retardtabletten mit 200 mg Natriumvalproat und 87 mg Valproinsäure (insgesamt entsprechend 300 mg Natriumvalproat) zur Verfügung.

3.2 Wie viel Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten und wie oft sollten Sie Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten 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.

Wie und wann sollten Sie Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten einnehmen?

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

Wie lange sollten Sie Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten einnehmen?

Die Behandlung von Anfallsleiden ist grundsätzlich eine Langzeitbehandlung. Über die Einstellung, Behandlungsdauer, Dosierung und das Absetzen von Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten 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 Desitin® 500 mg Retardtabletten in der Langzeit-anwendung sind, insbesondere bei Kindern unter 6 Jahren, begrenzt. Gelegentlich können die Bestandteile der Retardtabletten als weißer Rückstand sichtbar im Stuhl 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 Desitin® 500 mg Retardtabletten 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. 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. eine 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 Desitin® 500 mg Retardtabletten 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 Desitin® 500 mg Retardtabletten abgebrochen wird:

Sie dürfen auf keinen Fall die Behandlung mit Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten 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. Nehmen Sie Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten immer genau nach der Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel können Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten Nebenwirkungen haben. Bei der Bewertung der Häufigkeiten werden folgende Häufigkeitsangaben zu-grundegelegt:

- sehr häufig:** mehr als 1 von 10 Behandelten
- häufig:** weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
- gelegentlich:** weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten
- selten:** weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10.000 Behandelten
- sehr selten:** weniger als 1 von 10.000 Behandelten, einschließlich Einzelfällen.

4.1 Zu beachten ist, dass zu Beginn der Behandlung mit Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten 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 Desitin® 500 mg Retardtabletten vollständig zurückbildet. **Sehr selten** kann eine Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion 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 treten Blutungen auf.

Störungen der körpereigenen Abwehr und Überempfindlichkeitsreaktionen

Selten kommt es zu Reaktionen der körpereigenen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe (Lupus erythematodes) und Blutgefäßentzündungen (Vaskulitis). Siehe auch Störungen der Haut

Stoffwechselstörungen

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

Dosisabhängig werden häufig Gewichtszu- 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 wurde über Sinnestäuschungen berichtet.

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 zurückbildeten kann. Dabei wurden in einigen Fällen ein erhöhter 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 Desitin® 500 mg Retardtabletten zurückbildeten, wurden ebenfalls berichtet.

Bei einer Langzeittherapie mit Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten 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 (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 sind gelegentlich leichte Störungen im Magen-Darm-Bereich (Übelkeit, Magenschmerzen) aufgetreten, 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** schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberfunktionsstörungen vor. Bei Kindern, besonders bei zusätzlicher gleichzeitiger Einnahme anderer Arzneimittel gegen Anfälle ist das Risiko der Leberschädigung deutlich erhöht (siehe Abschnitt „Warnhinweise“ unter „2.2 Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten“).

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 des weiblichen Genitaltrakts 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.

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 Desitin® 500 mg Retardtabletten 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 SIND VALPROAT CHRONO DESITIN® 500 MG RETARDTABLETTEN AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel unzugänglich für Kinder aufbewahren.

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

6. WEITERE INFORMATIONEN

Die arzneilich wirksamen Bestandteile sind Natriumvalproat und Valproinsäure. 1 Retardtablette enthält 333 mg Natriumvalproat und 145 mg Valproinsäure (insgesamt entsprechend 500 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.) pflanzlich, Titandioxid.

Valproat chrono Desitin® 500 mg Retardtabletten sind in Blisterpackungen mit 50 (N1), 100 (N2) und 200 (N3) Retardtabletten erhältlich.

von

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214 · D-22335 Hamburg
Tel.: (040) 59101 525 · Fax: (040) 59101 377

Mitvertreiber

Declimed GmbH
Obenauptstraße 14 · 22335 Hamburg

Stand der Information:

November 2008

Weitere Darreichungsformen:

Valproat chrono Desitin® 300 mg Retardtabletten