

Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein. Ihr Arzt wird Sie weiter beraten.

Bei Babys von Müttern, die mit Valproat HEXAL chrono während der Schwangerschaft die einzig geeignete Behandlungsoption darstellt, werden sowohl die Behandlung ihrer Grunderkrankung als auch die Entwicklung ihres ungeborenen Kindes sehr engmaschig überwacht. Sie und Ihr Partner können hinsichtlich einer Schwangerschaft unter Valproat beraten und unterstützt werden.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Einnahme von Folsäure. Folsäure kann das allgemeine Risiko für Spina bifida und eine frühe Fehlgeburt verringern, das bei allen Schwangerschaften besteht. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sie das Risiko für Geburtsfehler senkt, das mit der Einnahme von Valproat verbunden ist.

Kernbotschaften

- Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.
- Sie dürfen die Einnahme von Valproat HEXAL chrono nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.
- Kümmern Sie sich darum, dass Sie an einen Spezialisten überwiesen werden, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist, damit dieser die Notwendigkeit alternativer Behandlungsoptionen prüfen kann.
- Sie müssen über die Risiken von Valproat HEXAL chrono während der Schwangerschaft ausführlich aufgeklärt werden, einschließlich der Teratogenität (Geburtsfehler) und körperlicher und geistiger Entwicklungsstörungen bei Kindern.
- Kümmern Sie sich darum, dass Sie zur primären Überwachung an einen Spezialisten überwiesen werden, damit möglicherweise auftretende Fehlbildungen erkannt werden können.

Lesen Sie sich bitte unbedingt den Leitfaden für Patienten durch, den Sie von Ihrem Arzt erhalten werden. Ihr Arzt wird mit Ihnen das jährlich auszufüllende Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung besprechen und Sie bitten, es zu unterschreiben, und es dann behalten. Von Ihrem Apotheker werden Sie zudem eine Patientenkarte erhalten, die Sie an die Risiken bei Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft erinnern soll.

Wichtige Hinweise für mütterliche Patienten

Mögliche Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat in den drei Monaten vor der Zeugung eines Kindes

Eine Studie deutet auf ein mögliches Risiko für motorische und geistige Entwicklungsstörungen (Probleme in der frühkindlichen Entwicklung) bei Kindern von Vätern hin, die in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden. In dieser Studie hatten etwa 5 von 100 Kindern von Vätern, die mit Valproat behandelt wurden, solche Störungen, im Vergleich zu etwa 3 von 100 Kindern von Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam (andere Arzneimittel, die zur Behandlung ihrer Erkrankung angewendet werden können) behandelt wurden. Das Risiko für Kinder, deren Väter die Behandlung mit Valproat drei Monate (die Zeit, die für die Bildung neuer Spermien notwendig ist) oder länger vor der Zeugung eingenommen haben, ist nicht bekannt. Da die Studie Limitationen aufweist, ist nicht völlig klar, ob das erhöhte Risiko für motorische und geistige Entwicklungsstörungen, das in dieser Studie festgestellt wurde, durch Valproat verursacht wird. Die Studie war nicht groß genug, um zu zeigen, für welche bestimmte Art von motorischen und geistigen Entwicklungsstörungen bei Kindern möglicherweise ein erhöhtes Risiko besteht.

- Als Vorsichtsmaßnahme wird Ihr Arzt mit Ihnen Folgendes besprechen:
 - Das mögliche Risiko bei Kindern, deren Väter mit Valproat behandelt wurden.
 - Die Notwendigkeit, dass Sie und Ihre Partnerin während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Absetzen von Valproat eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.
 - Die Notwendigkeit, Ihren Arzt aufzusuchen, sobald Sie beabsichtigen, ein Kind zu zeugen, und bevor Sie die Empfängnisverhütung beenden.
 - Die Möglichkeit anderer Medikamente, die zur Behandlung ihrer Erkrankung eingesetzt werden können, abhängig von ihrer individuellen Situation.

Sie dürfen während der Behandlung mit Valproat und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung mit Valproat keine Samenspende durchführen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie beabsichtigen, ein Kind zu bekommen. Wenn Ihre Partnerin schwanger wird, während Sie in den drei Monaten vor der Einnahme Valproat eingenommen haben, und Sie Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Beenden Sie die Behandlung nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt. Wenn Sie Ihre Behandlung abbrechen, können sich Ihre Symptome verschlimmern.

Sie sollten regelmäßig einen Termin mit Ihrem verschreibenden Arzt vereinbaren. Bei diesem Besuch wird Ihr Arzt mit Ihnen die Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat und die Möglichkeit anderer Arzneimittel, die zur Behandlung ihrer Erkrankung angewendet werden können, abhängig von ihrer individuellen Situation, besprechen.

Lesen Sie sich bitte unbedingt den Leitfaden für Patienten durch, den Sie von Ihrem Arzt erhalten werden. Von Ihrem Apotheker werden Sie zudem eine Patientenkarte erhalten, die Sie an die Risiken bei Anwendung von Valproat erinnern soll.

Stillzeit

Valproinsäure tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über. Wenn Sie stillen, tragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Fortpflanzungsfähigkeit

Dieses Arzneimittel kann Ihre Zeugungsfähigkeit beeinträchtigen. Fallberichte zeigten, dass sich diese Effekte nach dem Absetzen des Wirkstoffs gewöhnlich zurückbilden bzw. nach einer Reduzierung der Dosis zurückbilden können. Besuchen Sie Ihre Behandlung nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt darüber gesprochen zu haben.

Verkehrsfähigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Zu Beginn einer Behandlung mit Valproat HEXAL chrono und bei höherer Dosisierung 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 zu zu behandelnden Grundstoffs - 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.

Valproat HEXAL chrono enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 28 mg Natrium (Prozentsubstanz von Kochsalz/ Speisesalz pro Retardtablette. Dies entspricht 1,4 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3 Wie ist Valproat HEXAL chrono einzunehmen?

Weibliche Kinder und Frauen im gebärfähigen Alter

Die Behandlung mit Valproat HEXAL chrono muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist.

Männliche Patienten

Es wird empfohlen, dass Valproat HEXAL chrono von einem Arzt eingeleitet und überwacht wird, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist - siehe Abschnitt 2, „Wichtige Hinweise für männliche Patienten“.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt dürfen Sie keine Behandlungs- oder Dosisänderungen vornehmen, um den Behandlungserfolg nicht zu gefährden.

Die Dosierung wird individuell von Ihrem behandelnden Facharzt bestimmt und kontrolliert, wobei Anfallsfreiheit bei möglichst niedriger Dosierung, besonders auch in der Schwangerschaft, angestrebt werden sollte.

Dosierung

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

Valproat HEXAL chrono Retardtabletten sind teilbar, wodurch eine individuelle Dosierung ermöglicht wird.

Bei alleiniger Gabe (Monotherapie) von Valproinsäure beträgt die **Anfangsdosis** in der Regel 5-10 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht. Die Tagesdosis wird danach schrittweise alle 4-7 Tage um etwa 5 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht erhöht, bis die anfallskontrollierende Dosierung erreicht ist.

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 Dosierungen empfohlen (siehe Dosierungstabelle):

Dosierungstabelle

Lebensalter	Körpergewicht (kg)	durchschnittliche tägliche Dosis (mg/Tag)	Anzahl Valproat HEXAL chrono 300 mg Retardtabletten
Erwachsene	ab ca. 60	1.200-2.100	4-7
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40-60	1.000-1.500	3/5-5
Kinder*			
3-6 Monate	ca. 5,5-7,5	150	siehe Hinweise*
6-12 Monate	ca. 7,5-10	150-300	siehe Hinweise*
1-3 Jahre	ca. 10-15	300-450	siehe Hinweise*
3-6 Jahre	ca. 15-25	450-750	1/1½-2½
7-14 Jahre	ca. 25-40	750-1.200	2½-4

* Angaben bezogen auf mg Natriumvalproat = Hinweise

Für **Kinder bis zu 3 Jahren** sollten vorzugsweise die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigem Wirkstoffgehalt verwendet werden.

Für **Kinder bis zu 6 Jahren** eignen sich besonders die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigem Wirkstoffgehalt.

Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion oder einem Eiweißmangel im Blut leiden, kann der Blutspiegel des Wirkstoffs (Valproinsäure) von Valproat HEXAL chrono erhöht sein. Ihr Arzt muss die Valproinsäure, die Sie erhalten, nötigenfalls durch eine niedrigere Dosierung anpassen.

Wenn Sie eine Hämodialyse erhalten, entscheidet Ihr Arzt möglicherweise, Ihre Dosierung anzupassen.

Umgang mit der Umstellung einer Behandlung

Falls Sie von einem anderen Arzneimittel mit dem gleichen Wirkstoff oder von einem Arzneimittel mit einem anderen Wirkstoff gegen Anfallsleiden auf eine Behandlung mit Valproat HEXAL chrono umgestellt werden sollen, erfolgt diese Umstellung nach Anweisungen Ihres behandelnden Arztes.

Bei den meisten Patienten, die mit nicht retardierten Darreichungsformen vorbehandelt wurden, kann die Umstellung auf die retardierte Darreichungsform sofort oder innerhalb weniger Tage erfolgen. Dabei sollte die vorher verordnete Dosis in gleicher Höhe weiter eingenommen werden. Eine Dosisreduzierung nach Anfallsabnahme ist möglich.

Wird Valproat HEXAL chrono zusammen mit anderen Antiepileptika eingenommen oder soll es eine frühere Medikation ersetzen, muss die Dosis der bis dahin eingenommenen Antiepileptika, besonders des Phenytoinbals, 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 Arzneimittel abgesetzt, steigt die Valproinsäure-Konzentration im Blut langsam an, sodass die Valproinsäure-Konzentration im Serum über einen Zeitraum von 4-6 Wochen nach Absetzen der Begleitmedikation kontrolliert werden muss. Die Tagesdosis von Valproat HEXAL chrono ist gegebenenfalls zu vermindern.

Die Serumkonzentration (bestimmt vor der ersten Tagesdosis) sollte 100 mg/l nicht überschreiten. Der Behandlungserfolg steht in keiner direkten Beziehung zur täglichen Dosis oder der Wirkstoffkonzentration im Serum. Darum sollte die Dosierung im Wesentlichen nach Anfallskontrolle erfolgen.

Die Tagesdosis von Valproat HEXAL chrono kann auf 1-2 Einzelgaben verteilt werden.

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

Art der Anwendung

Die Retardtabletten sollten möglichst 1 Stunde vor den Mahlzeiten (morgens nüchtern) unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) eingenommen werden. Es wird empfohlen, keine kohlenstoffhaltigen Getränke wie Mineralwasser oder Ähnliches zum Einnehmen der Retardtabletten zu verwenden.

Dauer der Anwendung

Die Behandlung von Anfallsleiden ist grundsätzlich eine Langzeitbehandlung. Über die Einstellung, Behandlungsdauer, Dosierung und das Absetzen von Valproat HEXAL chrono sollte im Einzelfall ein Facharzt (Neurologe, Neurochirurg) in Abhängigkeit vom individuellen Krankheitsverlauf entscheiden. Im Allgemeinen ist ein Herabsetzen der Dosis oder ein Absetzen des Arzneimittels frühestens nach 2-3-jähriger Anfallsfreiheit zu erwägen. Das Herabsetzen bzw. Absetzen des Arzneimittels muss in schrittweiser Verringerung der täglichen Einnahmehäufigkeit über 1-2 Jahre erfolgen.

Kinder können der Dosis pro kg Körpergewicht, anstelle alltagsgenauer Dosisanpassung, entwachsen, wobei sich der EEG-Status nicht verschlechtern sollte.

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

Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Valproat HEXAL chrono zu stark oder zu schwach ist, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt darüber. Gelegentlich können die Bestandteile der **Retardtabletten** als weißer Rückstand sichtbar im Stuhl wiedererscheinen. Dies bedeutet aber keine Beeinträchtigung der Wirkung des Arzneimittels, da der Wirkstoff im Laufe der Darmpassage aus dem Tablettengehäuse (Matrix) vollständig herausgelöst wird.

Wenn Sie eine größere Menge von Valproat HEXAL chrono eingenommen haben als Sie sollten

Wenn Sie zu viel von Valproat HEXAL chrono eingenommen haben, beschleunigen Sie umgehend Ihren Arzt, damit er nötigenfalls erforderliche Maßnahmen einleiten kann. Die unter den „Nebenwirkungen“ genannten unerwünschten Erscheinungen können im verstärkten Maße auftreten, so z. B. eine erhöhte Anfallsneigung sowie Verhaltensstörungen sowohl bei Erwachsenen wie bei Kindern. Nach massiver Überdosierung sind vereinzelt Todesfälle aufgetreten.

Symptome einer Überdosierung können sein: Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Koma mit verminderter Muskelspannung, verminderte Reflexe, Pupillenvengung sowie eingeschränkte Atem- oder Herzfunktion.

Darüber hinaus stellen hohe Dosen bei Erwachsenen wie bei Kindern neurologische Störungen wie erhöhte Anfallsneigung oder Verhaltensänderungen hervor.

Wenn Sie die Einnahme von Valproat HEXAL chrono vergessen haben

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben. Bitte nehmen Sie dann Ihr Arzneimittel weiter so ein, wie es verordnet ist.

Wenn Sie die Einnahme von Valproat HEXAL chrono abbrechen

Sie dürfen auf keinen Fall die Behandlung mit Valproat HEXAL chrono eigenmächtig verändern, unterbrechen oder vorzeitig beenden.

Bitte sprechen Sie **vorher** mit Ihrem behandelnden Arzt, wenn Unverträglichkeiten oder eine Änderung in Ihrem Krankheitsbild eintreten. Sie können sonst den Behandlungserfolg gefährden und erneut epileptische Anfälle auslösen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4 Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
Häufig:	kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
Gelegentlich:	kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
Selten:	kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen
Sehr selten:	kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen schwerwiegend wird oder länger als einige Tage anhält; Sie benötigen möglicherweise eine medizinische Behandlung.

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)

Selten: Fehlbildung der Vorläuferzellen für Blutzellen im Rückenmark (myelodysplastisches Syndrom), zeigt sich im Blutbild.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: verminderte Zahl der roten Blutzkörperchen (Anämie), der Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder stark verminderte Zahl der weißen Blutzkörperchen (Leukopenie). Blutbildveränderungen aufgrund einer vorübergehenden Unterdrückung des Knochenmarks

Gelegentlich: stark verminderte Zahl aller Blutzellen (Panzytopenie), Blutungen

Selten: Verringerung der Vorstufe eines Gerinnungsfaktors im Blut (Fibrinogenmangel); Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion mit herabgesetzter Zahl der weißen Blutzellen (Lymphopenien, Neutropenien), mit starker Verminderung bestimmter weißer Blutzkörperchen (Agranulozytose), mit fehlender Bildung (Aplasie) der roten Blutzkörperchen oder verminderte Zahl (makrozytäre Anämie) des Blutes. Dies zeigt sich im Blutbild und äußert sich manchmal durch Anzeichen wie Fieber und Atembeschwerden.

Sehr selten: zu viele weiße Blutzellen im Blut (Leukozytose)

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: erhöhte Spiegel des antidiuretischen Hormons (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, SIADH), vermehrte Behaarung bei Frauen, Vermännlichung, Akne, Hirsutismus mit dem bei Männern typischen Erscheinungsbild und/oder erhöhte Androgenspiegel

Selten: Unterfunktion der Schilddrüse, die zu Müdigkeit oder Gewichtszunahme führen kann.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: allein auftretend und mäßig ausgeprägter Anstieg des Ammoniakspiegels im Blut (Hyperrammonämie) ohne Veränderung der Leberfunktionswerte, jedoch vereinzelt mit Symptomen des Zentralnervensystems, wie z. B. Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen, Abgeschlagenheit oder verminderte Aufmerksamkeit, in Verbindung mit Erbrechen. Informieren Sie bei diesen Symptomen unverzüglich Ihren Arzt. Möglicherweise benötigen Sie dringende ärztliche Betreuung (siehe auch Abschnitt 2, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Häufig: Gewichtszunahme (ein Gefährdungsgrund für das Auftreten von zytischen Veränderungen der Eierstöcke) oder Gewichtsabnahme, erhöhter Appetit oder auch Appetitlosigkeit; erniedrigte Natriumkonzentration im Blut (Hypertonämie), die zu Verwirrtheit führen kann.

Selten: Fehlfunktion, Störungen im Stoffwechsel des roten Blutfarbstoffes (Porphyrie)

Nicht bekannt: erniedrigte Carnitinspiegel (in Untersuchungen des Blutes oder der Muskeln)

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Verwirrheitszustände, Halluzinationen (Sehen, Fühlen oder Hören von Dingen, die nicht vorhanden sind), Aggression*, Unruhe*, Aufmerksamkeitsstörungen*

Gelegentlich: Reizbarkeit, Überaktivität

Selten: abnormales Verhalten*, Lernaufwache*, geistige und körperliche (psychomotorische) Überaktivität*

*Diese Nebenwirkungen wurden hauptsächlich bei Kindern beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Zittern (Tremor)

Häufig: extrapyramidale Störungen (Bewegungsstörungen, die die Steuerung der Muskelkraft durch das Gehirn betreffen, wie z. B. unkontrollierbare Muskelkontraktionen; z. B. beidseitige Störungen), Zustand der Erstarrung (Stupor)*, Schläfrigkeit*, Krämpfe (Konvulsionen)*, eingeschränkte Erinnerungsvorgänge, Kopfschmerzen, Augenstärken (Nystagmus), Schwindelgefühl und Kribbeln/Mäusen (Parästhesien)

Gelegentlich: Koma*, Hirnschädigung* (Enzephalopathie), Teilnahmslosigkeit* (Lethargie), Parkinson-Syndrom, das sich nach Absetzen von Valproinsäure zurückbildet, erhöhte Muskelspannung (Spastizität), gestörte Bewegungskoordination (Ataxie), wie z. B. Gangunsicherheit, Verschlimmerung von Krampfanfällen (siehe Abschnitt 2, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Kurz nach Anwendung von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln wurden Zeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) beschrieben, die sich nach Absetzen des Arzneimittels zurückbildeten. In einigen Fällen waren diese mit erhöhten Ammoniakspiegeln sowie bei Kombinationstherapie mit Phenytoin mit einem Anstieg des Phenytoinblutspiegels verbunden.

Selten: Doppelseiten, ausgeprägte Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit (Demenz), die sich nach Absetzen der Behandlung zurückbildet, teilweise mit Schwind von Hirngewebe; leichte Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit (kognitive Störung)

Selten wurde über Erkrankungen des Gehirns (chronische Enzephalopathie) mit Störungen der Gehirnfunktion sowie Störungen der geistigen Leistungsfähigkeit, vor allem bei höherer Dosierung oder gleichzeitiger Einnahme von anderen Mitteln gegen Anfallsleiden, berichtet.

Nicht bekannt: Sonnenstich

*Es wurden Fälle beschrieben, in denen ein Zustand der Erstarrung (Stupor) und Teilnahmslosigkeit bis hin zu flüchtigen, komatösen Bewusstseinsstörungen oder Hirnschädigungen (Enzephalopathie) auftraten, teils zusammen mit einer erhöhten Anfallsanfälligkeit und insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Phenytoin oder Topiramal oder einer raschen Erhöhung der Dosierung. Nach Verringerung der Dosierung oder nach Absetzen des Arzneimittels bildeten sich diese Symptome zurück.

Bei einer **Langzeitbehandlung** mit Valproat HEXAL chrono, insbesondere bei einer gleichzeitigen Einnahme von Phenytoin (andere Arzneimittel gegen Epilepsie), kann es zu Zeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) kommen: vermehrte Krampfanfälle, Antriebslosigkeit, Erstarrung (Stupor), herabgesetzte Muskelspannung (muskuläre Hypotonie), Bewegungsstörungen und schwere Allgemeinveränderungen in den Aufzeichnungen der Hirnströme (EEG).

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Gehörverlust (z. T. reversibel)

Sehr selten: Tinnitus (Ohrenklingen)

Gefäßerkrankungen

Häufig: spontane Blutergüsse oder Blutungen (siehe auch Abschnitt 2, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“)

Gelegentlich: Bluthauschschüttung (Nasennekrose)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustkorbs und Mediastinums

Gelegentlich: Schwierigkeiten zu Atmen, Schmerzen oder Druck in der Brust (besonders beim Einatmen), Kuttatigkeit und trockener Husten wegen einer Flüssigkeitsansammlung um die Lunge herum (Pneumerguss)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Magen-Darm-Trakt)

Sehr häufig: Übelkeit

Häufig: Erbrechen, Zahnfleischkrankung (hauptsächlich Zahnfleischschwellung), Entzündung der Mundschleimhaut (wunde Stellen, Schwellungen, Geschwüre und brennendes Gefühl im Mund), Durchfall, besonders zu Beginn der Behandlung, sowie Oberbauchbeschwerden, die sich gewöhnlich ohne Absetzen nach wenigen Tagen zurückbilden.

Gelegentlich: Schädigung der Bauchspeicheldrüse, teilweise mit tödlichem Verlauf (siehe auch „Leber- und/oder Bauchspeicheldrüsenschädigung“ unter Abschnitt 2, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“), vermehrter Speichelfluss (besonders zu Beginn der Behandlung)

Nicht bekannt: gastrointestinale Beschwerden (diese sind normalerweise vorübergehend und treten zu Beginn der Behandlung auf), Verstopfung

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: dosisunabhängig auftretende, schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberschädigungen. Bei Kindern, besonders bei gleichzeitiger Einnahme von anderen Arzneimitteln gegen Anfälle, ist das Risiko einer Leberschädigung deutlich erhöht (siehe auch „Leber- und/oder Bauchspeicheldrüsenschädigung“ unter Abschnitt 2, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Häufig: Überempfindlichkeit, vorübergehender und/oder dosisabhängiger Hautausschlag, Nagel- und Nagelbettkrankungen, Dünndarmentzündung des Haars (Geleichen: Schwellung (Angioödem) mit schmerzhaften, juckenden Quaddeln, meistens im Bereich der Augen, Lippen, des Rachens und des Kehlkopfes und manchmal an Händen, Füßen und im Genitalbereich, Hautausschlag, Veränderungen der Haare (wie z. B. veränderte Haarstruktur, Wucher der Haare), abnorme Haarwuchsänderung)

Selten: schwere Reaktionen der Haut: Blasenbildung, Hautablösung oder Blühungen der Haut (hauptsächlich Lippen, Augen, Mund, Nase, Genitalien, Hände oder Füße) mit oder ohne Ausschlag, manchmal mit grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost oder Muskelschmerzen (Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom); Hautausschlag (insbesondere an den Handflächen und Fußsohlen) oder Hautläsionen mit einem rosafarbenen Ring und einer blassen Mitte, die jucken, schuppen oder mit Flüssigkeit gefüllt sein können (Erythema multiforme); Syndrom mit durch Medikamente ausgelöstem Hautausschlag, Fieber und Lymphknotenschwellung sowie mit einem Anstieg bestimmter weißer Blutzkörperchen (Eosinophilie) und möglicher Beeinträchtigung anderer Organe (DRESS), Hautreaktionen wie z. B. Hautausschlag (exanthematischer Hautausschlag)

Nicht bekannt: dunklere Bereiche der Haut und Schmelzhaut (Hyperpigmentierung)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen

Es wurden Fälle von Verengungen der Knochendichte (Osteopenie und Osteoporose) bis hin zu Knochenbrüchen berichtet. Bitte beraten Sie sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie Antiepileptika über eine lange Zeit anwenden, wenn bei Ihnen eine Osteoporose festgestellt wurde oder wenn Sie gleichzeitig Kortison oder andere Steroidhormone einnehmen.

Selten: Reaktionen der körpereigenen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe mit Anzeichen wie Gelenksentzündungen, Fieber, Erschöpfung und Hautausschlag (systemischer Lupus erythematosus, siehe auch Abschnitt 2, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“), schwerwiegender Muskelaufbau, einhergehend mit Muskelschwäche und Muskelschmerzen (Rhabdomyolyse)

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Häufig: Harninkontinenz (ungewolltes Wasserlassen)

Gelegentlich: Nierenversagen, Anzeichen kann eine verminderte Harnmenge sein. Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn diese schwerwiegende Nebenwirkung auftritt. Möglicherweise benötigen Sie dringende ärztliche Betreuung.

Selten: Entzünden oder veränderte Harnröhre, entzündliche Nierenkrankung (akute interstitielle Nephritis), Ausscheidung großer Mengen an Urin und Durstgefühl (Fanconi-Syndrom)

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: schmerzhafter Regelblutung (Dysmenorrhö), unregelmäßige Regelblutung

Gelegentlich: Ausbleiben der Regelblutung (Amenorrhö)

Selten: Brustschmerz bei Männern, die sich gewöhnlich nach Absetzen der Behandlung zurückbilden bzw. sich nach einer Reduzierung der Dosis zu rückbilden kann. Besuchen Sie Ihre Behandlung nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt darüber gesprochen zu haben.

Erhöhte Mengen des Geschlechtshormons Testosteron im Blut und zyklische Veränderungen der Eierstöcke (polyzystische Ovarien)

Sehr selten: Brustbildung bei Männern (Gynäkomastie)

Kongenitale (angeborene), familiäre und genetische Störungen

(siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: verminderte Körpertemperatur (Hypothermie), Wassereinstreuungen in den Armen und/oder Beinen (periphere Ödeme)

Untersuchungen

Sehen: Blutgerinnungsstörungen, erkennbar an veränderten Laborwerten in Bezug auf die Blutgerinnung (siehe auch Abschnitt 2, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“), verminderte Vitamin-B7-Spiegel im Körper (Biotin-Mangel)

Sonstiges

Beim Auftreten nicht dosisabhängiger Nebenwirkungen sowie möglicher Zeichen einer Leber- oder Bauchspeicheldrüsenschädigung (siehe auch „Leber- und/oder Bauchspeicheldrüsenschädigung“ unter Abschnitt 2, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“) sollten Sie unverzüglich Ihren Arzt informieren. Sie benötigen Ihre Hilfe. Bitte sprechen Sie Ihren Arzt, der über die Fortführung der Behandlung mit Valproat HEXAL chrono entscheiden wird.

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern

Erhöhte Nebenwirkungen von Valproat treten bei Kindern häufiger auf oder sind schwerwiegend als bei Erwachsenen. Dies beinhaltet Leberschäden, Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pancreatitis), Aggression, Unruhe, Aufmerksamkeitsstörungen, abnormales Verhalten, geistige und körperliche (psychomotorische) Überaktivität und Lernaufwache.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz,

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3