Gebrauchsinformation: Information für Anwender

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung

Natriumvalproat 100 mg/ml

WARNHINWEIS
Wird Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung, Natriumvalproat während der Schwangerschaft angewendet, kann es beim ungeborenen Kind zu schwerwiegenden Schädigungen führen. Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie während der gesamten Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung ohne Unterbrechung eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Ihr Arzt wird dieses mit Ihnen besprechen, Sie müssen aber auch den in Abschnitt 2 dieser Packungsbeilage angegebenen Anweisungen folgen.
Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, oder vermuten, schwanger zu sein.
Sie dürfen die Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert, da sich ansonsten Ihr Zustand verschlechtern kann.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
– Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
– Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
– Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
– Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung und wofür wird sie angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung beachten?
3. Wie ist Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung und wofür wird sie angewendet?

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung ist ein Mittel zur Behandlung von Anfallsleiden bei Erwachsenen und Kindern (Antiepileptikum).
Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung wird angewendet zur Behandlung von
- den ganzen Körper betreffenden (generalisierten) Anfällen (Absencen, myoklonische und tonisch-klonische Anfälle)
- Anfällen, die einen Teil des Körpers betreffen (fokale Anfälle) und unter Umständen auch auf den ganzen Körper übergehen (sekundär generalisierte Anfälle)

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung kann außerdem eingesetzt werden im Rahmen definierter Therapiepläne bei Erwachsenen
- als Mittel der 3. Wahl im Status generalisierter konvulsiver Anfälle (Grand-mal-Status), wenn unter der initialen Behandlung mit Benzodiazepinen plus Phenytoin (Therapie der ersten Wahl) sowie nach einer anschließenden Behandlung mit Phenobarbital (Therapie der zweiten Wahl) keine endgültige Beendigung der Anfallsaktivität erreicht werden konnte
- als Mittel der 1. Wahl im Status generalisierter nonkonvulsiver Anfälle (Absence-Status) als Alternative zur möglichen Behandlung mit Benzodiazepinen
- als Mittel der 2. Wahl im Status konvulsiver und nonkonvulsiver einfach- und komplex-fokaler Anfälle, wenn unter der initialen Behandlung mit Benzodiazepinen (Therapie der ersten Wahl) keine endgültige Beendigung der Anfallsaktivität erreicht werden konnte

<u>Hinweise:</u>
Bei Kleinkindern ist Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung nur in Ausnahmefällen ein Mittel der ersten Wahl. Wenn es eingesetzt wird, sollte Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet und möglichst nicht zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Anfallsleiden verabreicht werden.
Für Frauen im gebärfähigen Alter kann Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung in bestimmten Fällen die richtige Wahl sein. Voraussetzung sind eine umfassende Beratung sowie eine sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt (siehe Abschnitt „Was sollten Sie vor der Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung beachten?“).

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung beachten?

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Natriumvalproat oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn bei Ihnen oder jemandem aus Ihrer Familie früher schwerwiegende Störungen der Leberfunktion bestanden haben oder bei Ihnen eine schwerwiegende Störung der Funktion von Leber oder Bauchspeicheldrüse besteht
- wenn bei Geschwistern eine Störung der Leberfunktion während einer Valproinsäurebehandlung tödlich verlaufen ist
- wenn bei Ihnen angeborene oder erworbene Störungen im Stoffwechsel des Blutfarbstoffes (Porphyrie) bestehen
- wenn Sie unter Störungen der Blutgerinnung leiden
- wenn bei Ihnen ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus besteht
- wenn Sie einen genetischen Defekt haben, der eine mitochondriale Erkrankung verursacht (z. B. Alpers-Huttenlocher-Syndrom)
- wenn bei Ihnen eine Störung des Harnstoffzyklus (bestimmte Stoffwechselerkrankung) vorliegt.
- Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung nicht zur Behandlung von Epilepsie anwenden, es sei denn, es stehen keine anderen wirksamen Alternativen für Sie zur Verfügung.
- Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, dürfen Sie Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung nicht zur Behandlung von Epilepsie anwenden, es sei denn, dass Sie während der gesamten Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Sie dürfen weder die Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung noch Ihre Empfängnisverhütung beenden, bevor Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Ihr Arzt wird Sie weiter beraten (siehe unter „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit – Wichtige Hinweise für Frauen“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung ist erforderlich
- bei einer früheren oder gegenwärtigen Schädigung des Knochenmarks
- bei systemischem Lupus erythematodes (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 von Symptomen wie Teilnahmslosigkeit, 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 Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung zu verringern.
  Bei Verdacht auf eine bereits bestehende enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte bereits vor Beginn einer Valproinsäuretherapie eine genaue Abklärung eventueller Stoffwechselabweichungen erfolgen (siehe Abschnitt „Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung darf nicht angewendet werden“).
  Bei einer Stoffwechselerkrankung, die durch einen Mangel an dem Enzym Carnitin-Palmitoyl-Transferase (CPT II) bedingt ist, ist unter der Behandlung mit valproinsäurehaltigen Arzneimitteln das Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden Muskelabbaus (Rhabdomyolyse) erhöht.
- bei eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Eiweißmangel im Blut, die Dosis muss ggf. reduziert werden
- vor einem chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriff (z. B. dem Ziehen eines Zahns) und im Fall von Verletzungen oder spontanen Blutungen. Da eine erhöhte Blutungsneigung bestehen kann, muss der behandelnde Arzt darüber informiert werden, dass Sie Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung erhalten, damit die Blutgerinnung überprüft werden kann.
- bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die die Blutgerinnung hemmen (z. B. Vitamin-K-Antagonisten), kann es zu einer erhöhten Blutungsneigung kommen. Die Blutgerinnung muss deshalb regelmäßig überprüft werden.
- bei gleichzeitiger Einnahme von Acetylsalicylsäure („ASS“), da es zu einer Erhöhung der Valproinsäurekonzentration (die Wirksubstanz von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung) im Blut kommen kann
- wenn Ihnen bekannt ist, dass es in Ihrer Familie eine durch einen genetischen Defekt verursachte mitochondriale Erkrankung gibt.
- bei einer Verschlimmerung Ihrer Krampfanfälle. Wie bei anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsie kann es auch unter der Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml zu einer Zunahme der Häufigkeit oder Schwere von Krampfanfällen kommen. Benachrichtigen Sie in diesem Fall umgehend Ihren Arzt.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt solche Gedanken haben, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Kinder
Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung ist erforderlich bei
- Kleinkindern, insbesondere, wenn diese gleichzeitig andere Arzneimittel gegen Anfallsleiden einnehmen
- mehrfachbehinderten Kindern und Jugendlichen mit schweren Anfallsformen

Die gleichzeitige Gabe von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung und Acetylsalicylsäure sollte bei fieberhaften Erkrankungen bei Säuglingen und Kindern unterbleiben und bei Jugendlichen nur auf ausdrückliche ärztliche Anweisung erfolgen.

<u>Warnhinweis:</u>
Gelegentlich sind schwere Schädigungen der Leber, selten Schädigungen der Bauchspeicheldrüse beobachtet worden. Die Mehrzahl der Fälle wurde innerhalb der ersten 6 Monate der Therapie beobachtet, insbesondere zwischen der 2. und 12. Woche, und zumeist bei der gleichzeitigen Anwendung anderer Antiepileptika. Betroffen sind vorwiegend Kinder unter 15 Jahren, besonders Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren, die an schweren epileptischen Anfällen leiden, v. a. wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, mentale Retardierung und/oder eine angeborene Stoffwechselerkrankung vorliegen. Patienten, insbesondere Säuglinge, Kleinkinder und Kinder, müssen diesbezüglich, besonders in den ersten sechs Monaten der Behandlung, ärztlich engmaschig überwacht werden.
Einer Leber- und/oder Bauchspeicheldrüsenschädigung können unspezifische Zeichen vorausgehen, z. B. erneutes Auftreten von Anfällen, Zunahme der Häufigkeit bzw. der Schwere von Anfällen, Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Unruhe, Bewegungsstörungen, körperliches Unwohlsein und Schwächegefühl, Appetitverlust, Abneigung gegen gewohnte Speisen, Abneigung gegen Valproinsäure, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Teilnahmslosigkeit, Schläfrigkeit, auffällig häufig Blutergüsse (Hämatome), Gelbsucht, Nasenbluten und/oder Wasseransammlung (Ödeme) an einzelnen Körperteilen oder dem gesamten Körper. Sind diese Beschwerden anhaltend oder schwerwiegend, muss ein Arzt benachrichtigt werden, um über die weitere Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung zu entscheiden.
Der behandelnde Arzt sollte sich nicht ausschließlich auf die veränderten Blutwerte (blutchemische Parameter) verlassen, da diese nicht in allen Fällen abnorm sein müssen. Vorgeschichte und Krankheitsverlauf sind für die Beurteilung von entscheidender Bedeutung. Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass in Einzelfällen die Leberwerte, insbesondere zu Beginn der Behandlung, auch unabhängig von einer Leberfunktionsstörung vorübergehend erhöht sein können.
Wenn Sie gleichzeitig Salicylate (Schmerzmittel), wie z. B. Aspirin einnehmen, sollten diese als Vorsichtsmaßnahme abgesetzt werden, da sie über denselben Weg wie Natriumvalproat (der Wirkstoff dieses Arzneimittels) verstoffwechselt werden.

<u>Maßnahmen zur Früherkennung einer Leber- und/oder Bauchspeicheldrüsenschädigung</u>
Vor Behandlungsbeginn soll durch Ihren Arzt eine ausführliche Befragung, eine klinische Untersuchung (insbesondere hinsichtlich Stoffwechselstörungen, Erkrankung der Leber oder Bauchspeicheldrüse und Gerinnungsstörungen) und eine laborchemische Bestimmung von Blutbild mit Thrombozyten, Bilirubin, SGOT, SGPT, γ-GT, alkalischer Phosphatase, Lipase, α-Amylase im Blut, Blutzucker, Gesamteiweiss, Quick, PTT, Fibrinogen, Faktor VIII und -assoziierten Faktoren erfolgen.
Vier Wochen nach Behandlungsbeginn sollte eine erneute laborchemische Kontrolle durchgeführt werden.
Bei klinisch unauffälligen Patienten mit krankhaft erhöhten 4-Wochen-Werten sollte eine Verlaufskontrolle drei Mal im Abstand von maximal 2 Wochen, dann ein Mal pro Monat bis zum 6. Behandlungsmonat durchgeführt werden.
Eltern/Bezugspersonen sollten bei klinischen Auffälligkeiten unabhängig von diesem Zeitplan sofort den behandelnden Arzt informieren.
Bei **Jugendlichen** (etwa ab dem 15. Lebensjahr) und **Erwachsenen** sind im ersten Halbjahr monatliche Kontrollen des klinischen Befundes und der Laborwerte sowie in jedem Fall vor Therapiebeginn zu empfehlen.
Nach 12-monatiger Therapie ohne Auffälligkeiten sind nur noch 2 – 3 ärztliche Kontrollen pro Jahr erforderlich.

Weitere Informationen für Kinder:
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 sind anzuweisen, bei klinischen Auffälligkeiten unabhängig von diesem Zeitplan sofort den behandelnden Arzt zu informieren.
Laborkontrollen bei den Arztbesuchen. Bei unauffälligem Kind: Blutbild mit Thrombozyten, SGOT und SGPT, bei jeder zweiten ärztlichen Untersuchung außerdem Gerinnungsparameter.

<u>Hinweis:</u>
Zu Beginn der Behandlung kann eine Gewichtszunahme auftreten. Kontrollieren Sie regelmäßig Ihr Gewicht, und vereinbaren Sie erforderlichenfalls mit Ihrem Arzt geeignete Maßnahmen.

<u>Ein sofortiger Abbruch der Behandlung ist zu erwägen bei:</u>
nicht erklärbarer Störung des Allgemeinbefindens, klinischen Zeichen einer Leber- oder Bauchspeicheldrüsenschädigung oder Blutungsneigung, mehr als 2- bis 3facher Erhöhung der Lebertransaminasen auch ohne klinische Zeichen (Enzyminduktion durch evtl. Begleitmedikation bedenken), leichter (eineinhalb- bis zweifacher) Erhöhung der Lebertransaminasen bei gleichzeitigem akut fieberhaften Infekt, ausgeprägter Störung des Gerinnungsstatus.

<u>Verschlechterung des Anfallsleidens</u>
Wie bei der Einnahme anderer Antiepileptika auch, kann es unter der Behandlung mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln zur Verschlechterung des Anfallsleidens kommen.

Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden bzw. kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel anzuwenden.

<u>Die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung werden verstärkt durch</u>
- Felbamat (Mittel gegen Anfallsleiden)
- Cimetidin (Mittel gegen Magengeschwüre)
- Erythromycin (Mittel gegen bakterielle Infektionen)
- Acetylsalicylsäure (Mittel gegen Fieber und Schmerzen): Acetylsalicylsäure vermindert die Bindung der Valproinsäure an das Bluteiweiß. Dadurch kann es zu einer Erhöhung der leberschädigenden Wirkung der Valproinsäure kommen. Siehe auch den Abschnitt „Kinder“ unter „2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung beachten?“.

<u>Die Wirkung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung wird abgeschwächt durch</u>
- Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin (andere Arzneimittel gegen Anfallsleiden)
- Mefloquin (Mittel gegen Malaria)
- Rifampicin (Mittel gegen Tuberkulose)
- Carbapeneme (Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen, wie z. B. Imipenem, Panipenem und Meropenem). Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und Carbapenemen sollte vermieden werden, weil dadurch die Wirksamkeit von Valproinsäure vermindert werden kann.
- Protease-Inhibitoren wie Lopinavir oder Ritonavir (Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen)
- Östrogenhaltige Mittel (einschließlich bestimmter empfängnisverhütender Hormonpräparate)
- Metamizol, ein Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Fieber

<u>Die Wirkung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung kann verstärkt oder abgeschwächt werden durch</u>
- eine gleichzeitige Gabe von Fluoxetin (Mittel gegen Depressionen). Die Konzentration der Valproinsäure (der Wirkstoff von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung) im Serum kann erhöht werden; es sind jedoch auch Fälle beschrieben, in denen sie erniedrigt wurde.

<u>Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung verstärkt die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von</u>
- Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin, Lamotrigin, Felbamat, Ethosuximid (Mittel gegen Anfallsleiden). Es gibt Verdachtsmomente, dass bei einer Kombination von Lamotrigin und Natriumvalproat das Risiko von Hautreaktionen erhöht ist.
- Neuroleptika (Mittel gegen seelische Erkrankungen), Benzodiazepinen, u. a. Diazepam, Lorazepam (angst- und spannungslösende Mittel), Barbituraten (Beruhigungsmittel), MAO-Hemmern (Mittel gegen Depressionen) und anderen Mitteln gegen Depressionen
- Nimodipin (Mittel zur Behandlung von altersbedingten Hirnleistungsstörungen)
- Codein (Mittel gegen Husten)
- Zidovudin (Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen)
- Arzneimitteln mit gerinnungshemmender Wirkung (z. B. Vitamin-K-Antagonisten oder Acetylsalicylsäure). Es kann zu einer erhöhten Blutungsneigung kommen.
- Rufinamid (Mittel gegen Anfallsleiden), insbesondere bei Kindern ist Vorsicht geboten
- Propofol (Mittel zur Narkose)

Nach einer Kombinationstherapie mit Valproinsäure und Phenobarbital bzw. Primidon ist im Rahmen der Akutbehandlung eines Status epilepticus in den ersten 24 Stunden sowie bei einer Kombinationsbehandlung im Rahmen einer elektiven Epilepsietherapie innerhalb der ersten 15 Tage eine sorgfältige Überwachung empfehlenswert.
Bei Kindern kann der Serumspiegel von Phenytoin (anderes Arzneimittel gegen Anfallsleiden) bei gleichzeitiger Verabreichung von Clonazepam (Benzodiazepin, angst- und spannungslösendes Arzneimittel sowie Arzneimittel gegen Anfallsleiden) und Valproinsäure erhöht werden.
Bei gleichzeitiger Behandlung mit valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und Clonazepam (Arzneimittel gegen Anfallsleiden) trat bei Patienten mit Anfällen vom Absence-Typ (spezielle von beiden Gehirnhälften ausgehende Anfallsform) in der Vorgeschichte ein Absence-Status (länger dauernder Dämmerzustand) auf.
Bei einer Patientin mit schizoaffektiver Störung trat unter gleichzeitiger Behandlung mit Natriumvalproat, Sertralin (Mittel gegen Depressionen) und Risperidon (Mittel gegen seelische Erkrankungen) eine Katatonie auf.

<u>Sonstige Wechselwirkungen</u>
- Die Wirkung von empfängnisverhütenden Hormonpräparaten („Pille“) wird nicht vermindert.
- Bei Diabetikern kann eine Untersuchung auf Keton-Körper im Urin falsch positiv 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 gleichzeitige Einnahme von anderen Arzneimitteln, die den Leberstoffwechsel anregen, kann das Risiko für einen erhöhten Ammoniakserumspiegels oder für die Entstehung von Leberschäden erhöhen.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Valproinsäure und Topiramat (Mittel gegen Anfallsleiden) ist über Zeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) und/oder einen Anstieg des Ammoniakspiegels im Blut (Hyperammonämie) berichtet worden.
- Wird Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung zusammen mit Acetazolamid (Mittel zur Behandlung von grünem Star [Glaukom]) angewendet, kann es zu einem Anstieg des Ammoniakspiegels im Blut mit dem Risiko einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) kommen.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Valproinsäure mit Lithium (Mittel zur Behandlung manisch-depressiver Erkrankungen) sollten die Blutspiegel beider Arzneistoffe regelmäßig gemessen werden.
- Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und Quetiapin (ein Arzneimittel zur Behandlung psychischer Störungen) kann das Risiko einer verminderten Anzahl an weißen Blutkörperchen (Leukopenie, Neutropenie) erhöhen.
- Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung kann die Plasmakonzentration von Olanzapin (ein Arzneimittel zur Behandlung psychischer Störungen) erniedrigen.

Ihr Arzt wird feststellen, ob gleichzeitig angewendete Arzneimittel abgesetzt werden sollen oder die Behandlung weitergeführt werden darf.

Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung zusammen mit Alkohol
Bei gleichzeitigem Alkoholkonsum kann die Wirkung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung abgeschwächt oder verstärkt sowie die Nebenwirkungen verstärkt werden. Meiden Sie deshalb den Genuss von Alkohol während der Behandlung.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wichtige Hinweise für Frauen
- Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung nicht zur Behandlung von Epilepsie anwenden, es sei denn, es stehen keine anderen wirksamen Alternativen für Sie zur Verfügung.
- Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, dürfen Sie Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung nicht zur Behandlung von Epilepsie anwenden, es sei denn, dass Sie während der gesamten Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Sie dürfen weder die Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung noch Ihre Empfängnisverhütung beenden, bevor Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Ihr Arzt wird Sie weiter beraten.

<u>Risiken von Valproat bei Anwendung während der Schwangerschaft (unabhängig von der Erkrankung, wegen der Valproat angewendet wird)</u>
- Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, oder wenn Sie schwanger sind.
- Valproat birgt ein Risiko, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Je höher die Dosis, desto höher das Risiko, es sind jedoch alle Dosen risikobehaftet.
- Das Arzneimittel kann schwerwiegende Geburtsfehler verursachen und die Entwicklung des Kindes während des Wachstums beeinträchtigen. Zu den beobachteten Geburtsfehlern zählen Spina bifida (bei der die Knochen der Wirbelsäule nicht normal ausgebildet sind), Gesichts- und Schädeldeformationen, Missbildungen des Herzens, der Nieren, der Harnwege, der Sexualorgane sowie Gliedmaßendefekte. Über Hörprobleme oder Taubheit wurde bei Kindern berichtet, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren.
- Wenn Sie Valproat während der Schwangerschaft anwenden, haben Sie ein höheres Risiko als andere Frauen, ein Kind mit Geburtsfehlern zu bekommen, die eine medizinische Behandlung erfordern. Da Valproat seit vielen Jahren angewendet wird, ist bekannt, dass bei Frauen, die Valproat anwenden, ungefähr 10 von 100 Neugeborenen mit Geburtsfehlern zur Welt kommen. Im Vergleich dazu sind es 2 – 3 von 100 Neugeborenen bei Frauen ohne Epilepsie.
- Schätzungen zufolge kann es bei bis zu 30 – 40 % der Kinder im Vorschulalter, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, zu Problemen in der frühkindlichen Entwicklung kommen. Die betroffenen Kinder lernen langsamer laufen und sprechen, sind geistig weniger leistungsfähig als andere Kinder und haben Sprach- und Gedächtnisprobleme.
- Autistische Störungen werden häufiger bei Kindern diagnostiziert, die Valproat ausgesetzt waren. Es gibt einige Belege dafür, dass Kinder, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) haben.
- Bevor Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel verschreibt, wird er Ihnen erklären, was Ihrem Baby zustoßen kann, wenn Sie unter Anwendung von Valproat schwanger werden. Wenn Sie zu einem späteren Zeitpunkt entscheiden, dass Sie ein Kind bekommen möchten, dürfen Sie die Anwendung Ihres Arzneimittels oder Ihre Empfängnisverhütung nicht beenden, bevor Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen haben.
- Wenn Sie ein Elternteil oder eine Betreuungsperson eines Mädchens sind, das mit Valproat behandelt wird, müssen Sie den Arzt informieren, sobald bei Ihrem Kind, das Valproat anwendet, die erste Regelblutung einsetzt.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Einnahme von Folsäure, wenn Sie versuchen, schwanger zu werden. 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 Anwendung von Valproat verbunden ist.

Bitte wählen Sie von den nachfolgend aufgeführten Situationen diejenigen aus, die auf Sie zutreffen, und lesen Sie den entsprechenden Text durch:
- ICH BEGINNE MIT DER BEHANDLUNG MIT ORFIRIL® 100 mg/ml INJEKTIONSLÖSUNG
- ICH WENDE ORFIRIL® 100 mg/ml INJEKTIONSLÖSUNG AN UND BEABSICHTIGE NICHT, SCHWANGER ZU WERDEN
- ICH WENDE ORFIRIL® 100 mg/ml INJEKTIONSLÖSUNG AN UND BEABSICHTIGE, SCHWANGER ZU WERDEN
- ICH BIN SCHWANGER UND WENDE ORFIRIL® 100 mg/ml INJEKTIONSLÖSUNG AN

ICH BEGINNE MIT DER BEHANDLUNG MIT ORFIRIL® 100 mg/ml INJEKTIONSLÖSUNG
Wenn Ihnen Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung zum ersten Mal verschrieben wurde, hat Ihnen Ihr Arzt die Risiken für das ungeborene Kind erklärt, falls Sie schwanger werden. Sobald Sie alt genug sind, um schwanger werden zu können, müssen Sie sicherstellen, dass Sie während der gesamten Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung ohne Unterbrechung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder wenden Sie sich an eine Beratungsstelle zur Familienplanung, falls Sie eine Beratung zur geeigneten Verhütungsmethode benötigen.

Kernbotschaften:
- Vor Beginn der Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung müssen Sie mit Hilfe eines Schwangerschaftstests eine Schwangerschaft ausschließen, wobei Ihr Arzt dieses Ergebnis bestätigen muss.
- Während der gesamten Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung müssen Sie eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über geeignete Methoden zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption). Ihr Arzt wird Ihnen Informationen zur Verhütung einer Schwangerschaft geben und Sie eventuell weiter an einen Spezialisten zur diesbezüglichen Beratung verweisen.
- Einige empfängnisverhütende Hormonpräparate (z. B. „Pille“, die Östrogene enthält) können Ihren Valproatspiegel im Blut erniedrigen. Bitte klären Sie mit Ihrem Arzt, welche Methode zur Empfängnisverhütung für Sie am geeignetsten ist.
- Sie müssen regelmäßig (mindestens einmal im Jahr) einen Spezialisten aufsuchen, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist. Während dieses Besuchs wird Ihr Arzt sich davon überzeugen, dass Sie alle Risiken und Ratschläge zur Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft kennen und diese verstanden haben.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden.
- Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

ICH WENDE ORFIRIL® 100 mg/ml INJEKTIONSLÖSUNG AN UND BEABSICHTIGE NICHT, SCHWANGER ZU WERDEN
Wenn Sie die Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung fortsetzen und nicht beabsichtigen, schwanger zu werden, müssen Sie sicherstellen, dass Sie während der gesamten Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung ohne Unterbrechung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder wenden Sie sich an eine Beratungsstelle zur Familienplanung, falls Sie eine Beratung zur geeigneten Verhütungsmethode benötigen.

Kernbotschaften:
- Während der gesamten Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung müssen Sie eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Maßnahmen zur Empfängnisverhütung (Kontrazeption). Ihr Arzt wird Ihnen Informationen zur Verhütung einer Schwangerschaft geben und Sie eventuell weiter an einen Spezialisten zur diesbezüglichen Beratung verweisen.
- Einige empfängnisverhütende Hormonpräparate (z. B. „Pille“, die Östrogene enthält) können Ihren Valproatspiegel im Blut erniedrigen. Bitte klären Sie mit Ihrem Arzt, welche Methode zur Empfängnisverhütung für Sie am geeignetsten ist.
- Sie müssen regelmäßig (mindestens einmal im Jahr) einen Spezialisten aufsuchen, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist. Während dieses Besuchs wird Ihr Arzt sich davon überzeugen, dass Sie alle Risiken und Ratschläge zur Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft kennen und diese verstanden haben.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden.
- Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

ICH WENDE ORFIRIL® 100 mg/ml INJEKTIONSLÖSUNG AN UND BEABSICHTIGE, SCHWANGER ZU WERDEN
Wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, müssen Sie zuerst einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren.
Sie dürfen weder die Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung noch Ihre Empfängnisverhütung beenden, bevor Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Ihr Arzt wird Sie weiter beraten.
Bei Babys von Müttern, die mit Valproat behandelt wurden, besteht ein schwerwiegendes Risiko für Geburtsfehler und Entwicklungsprobleme, die zu schwerwiegenden Behinderungen führen können. Ihr Arzt wird Sie an einen Spezialisten überweisen, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist, damit dieser bereits frühzeitig alternative Behandlungsoptionen prüfen kann. Ihr Spezialist kann einige Maßnahmen ergreifen, damit Ihre Schwangerschaft so reibungslos wie möglich verläuft und die Risiken für Sie und Ihr ungeborenes Kind so weit wie möglich gesenkt werden können.
Eventuell wird Ihr Spezialist, lange bevor Sie schwanger werden, die Dosis von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung verändern oder Sie auf ein anderes Arzneimittel umstellen oder die Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung beenden. Damit wird sichergestellt, dass Ihre Erkrankung stabil bleibt.
Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Einnahme von Folsäure, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden. 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 Anwendung von Valproat verbunden ist.

Kernbotschaften:
- Sie dürfen die Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.
- Setzen Sie Ihre Methoden zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) nicht ab, bevor Sie mit Ihrem Arzt gesprochen haben und gemeinsam einen Plan erarbeitet haben, um sicherzustellen, dass Ihre Erkrankung gut eingestellt ist und die Risiken für Ihr Baby minimiert wurden.
- Zuerst müssen Sie einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren. Während dieses Besuchs wird Ihr Arzt sich davon überzeugen, dass Sie alle Risiken und Ratschläge zur Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft kennen und diese verstanden haben.
- Ihr Arzt wird, lange bevor Sie schwanger werden, versuchen, Sie auf ein anderes Arzneimittel umzustellen, oder die Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung beenden.
- Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

ICH BIN SCHWANGER UND WENDE ORFIRIL® 100 mg/ml INJEKTIONSLÖSUNG AN
Sie dürfen die Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert, da sich ansonsten Ihr Zustand verschlechtern kann. 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 behandelt wurden, besteht ein schwerwiegendes Risiko für Geburtsfehler und Entwicklungsprobleme, die zu schwerwiegenden Behinderungen führen können.
Sie werden an einen Spezialisten überwiesen, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist, damit dieser

alternative Behandlungsoptionen prüfen kann.
Für den Ausnahmefall, dass Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung 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 Anwendung 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 Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung 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 Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung während der Schwangerschaft ausführlich aufgeklärt werden, einschließlich der fruchtschädigenden Wirkungen (Teratogenität) und der Auswirkungen auf die Entwicklung bei Kindern.
- Kümmern Sie sich darum, dass Sie zur pränatalen Überwachung an einen Spezialisten überwiesen werden, damit möglicherweise auftretende Missbildungen 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.

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

Fortpflanzungsfähigkeit
Dieses Arzneimittel kann Ihre Zeugungsfähigkeit beeinträchtigen. Einzelne Fallberichte zeigten jedoch, dass diese Effekte nach dem Absetzen des Wirkstoffs reversibel sind.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum 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 Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung 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 Maschinen vermindert wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält 41,6 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Ampulle mit **3 ml** Injektionslösung. Dies entspricht 2 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.
Dieses Arzneimittel enthält 55,4 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Ampulle mit **4 ml** Injektionslösung. Dies entspricht 2,8 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.
Dieses Arzneimittel enthält 138,8 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Ampulle mit **10 ml** Injektionslösung. Dies entspricht 7 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung anzuwenden?
Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung ist zur intravenösen Anwendung bestimmt.
Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Ohne vorherige Rücksprache mit dem Arzt dürfen Sie keine Änderung der Behandlung oder Dosierung vornehmen. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
Die Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist.

Dosierung:

Dosierung bei verschiedenen Formen eines Status epilepticus:
Die individuelle Erhaltungsdosierung hängt von dem therapeutischen Effekt der Initialdosis und dem klinischen Zustand des Patienten ab. Bei der Dosierung ist eine bestehende Vorbehandlung des Patienten oder eine bestehende Behandlung mit anderen Arzneimitteln zu berücksichtigen.
Die Erhaltungsdosis sollte so bestimmt werden, dass eine Valproatserumkonzentration im oberen therapeutischen Bereich (40 – 100 mg/l) erreicht wird.

Erwachsene:
Initialbolus von 10 – 20 mg/kg Körpergewicht Natriumvalproat innerhalb von 5 – 10 Minuten. In der Literatur wurden auch höhere Initialdosen beschrieben.
Nach der Initialdosis erfolgt dann eine kontinuierliche Infusion mit maximal 6 mg/kg Körpergewicht/Stunde.
Falls der Patient Lamotrigin oder Felbamat einnimmt, sollte die Erhaltungsdosis 100 mg Natriumvalproat/Stunde nicht überschreiten. Die Infusionsdauer sollte mindestens 24 Stunden betragen.

Epilepsie:
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. Ihr Arzt wird sich im Allgemeinen an den folgenden Empfehlungen orientieren.
Bei der Umstellung auf Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung sollte die gleiche wie zuvor oral gegebene Dosis angestrebt werden. In der Regel wird Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung 8 Stunden nach der letzten oralen Gabe in Form einer Infusion verabreicht.

a) Kurzinfusion

Erwachsene:
Zu Beginn der Behandlung wird eine Kurzinfusion von 300 bis 600 mg Natriumvalproat über ca. 45 Minuten empfohlen. Anschließend können weitere Kurzinfusionen bis zu einer maximalen Tagesdosis von 2400 mg Natriumvalproat angewendet werden. Die gesamte Tagesdosis sollte auf drei bis vier Einzelgaben verteilt werden. Bei ggf. zuvor abweichender Verteilung der Tagesdosis bei oraler Therapie (z. B. 2 mal tägliche Einnahme) sind die Einzeldosen bei parenteraler Gabe entsprechend zu reduzieren.
Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 15 mg/min nicht überschreiten.

Kinder:
Kinder erhalten 7 bis 10 mg Natriumvalproat/kg KG/h als intravenöse Kurzinfusion. Anschließend können weitere Kurzinfusionen bis zu einer maximalen Dosis von 30 mg Wirkstoff/kg KG pro Tag angewendet werden. Die gesamte Tagesdosis sollte auf drei bis vier Einzelgaben verteilt werden.
Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 10 mg/min nicht überschreiten.

b) Kontinuierliche Dauerinfusion

Erwachsene:
Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung kann verdünnt in 0,9 %iger isotonischer Natriumchloridlösung (Kochsalzlösung) oder in 5 %iger Glucoselösung als kontinuierliche Dauerinfusion verabreicht werden. Es können 12 bis 24 ml Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung (entsprechen Tagesdosen von 1200 bis 2400 mg Natriumvalproat) handelsüblichen Infusionsflaschen oder -beuteln mit Volumina von 500 ml oder mehr zugesetzt werden. Die Tagesdosis sollte entsprechend der geplanten Flüssigkeitszufuhr auf 24 Stunden verteilt werden.
Die Infusionsgeschwindigkeit über 24 Stunden sollte 100 mg/h nicht überschreiten.

Kinder:
Kinder erhalten 0,8 – 1,25 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht/h als intravenöse Injektion oder Infusion, pro Tag maximal 20 – 30 mg/kg Körpergewicht.
Eine enge Beziehung zwischen der täglichen Dosis, der Serumkonzentration und der therapeutischen Wirkung ist nicht nachgewiesen worden. Die optimale Dosierung sollte daher im Wesentlichen anhand des klinischen Ansprechens festgelegt werden. Die Bestimmung des Valproinsäurespiegels kann zusätzlich zur klinischen Überwachung in Betracht gezogen werden, wenn eine angemessene Kontrolle der Anfälle nicht erzielt wird oder unerwünschte Wirkungen vermutet werden. Der Wirkungsbereich liegt im Allgemeinen zwischen 40 – 100 mg/l (300 – 700 µmol/l).
Auf Grund der Erfahrungen in der Langzeitbehandlung bei Patienten, die Valproinsäure oral erhielten, beträgt die mittlere Tagesdosis bei
- Erwachsenen und älteren Patienten 20 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht,
- Jugendlichen 25 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht,
- Kindern 30 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht.

Bei wiederholter Kurzinfusion bzw. kontinuierlicher Infusion darf eine maximale Tagesdosis von 2400 mg Nariumvalproat nicht überschritten werden. Die Maximaldosis (über 24 h) darf nur im Ausnahmefall auf ausdrückliche Anweisung Ihres Arztes angewendet werden.
Wenn Sie an einer eingeschränkten Nierenfunktion oder einem Eiweißmangel im Blut leiden, kann der Blutspiegel der Wirksubstanz (Valproinsäure) von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung erhöht sein. Ihr Arzt muss die Tagesdosis, die Sie erhalten, nötigenfalls durch eine niedrigere Dosierung anpassen.

Hinweise zur 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 Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung umgestellt werden sollen, erfolgt diese Umstellung nach Anweisungen Ihres behandelnden Arztes.
Wird Valproinsäure in Kombination zu einer anderen antiepileptischen Behandlung gegeben, so muss die Dosis der bis dahin verabreichten Antiepileptika, besonders des Phenobarbitals, unverzüglich vermindert werden. Falls die vorausgegangene Medikation abgesetzt wird, hat dies ausschleichend zu erfolgen. Da die enzyminduzierende Wirkung anderer Antiepileptika reversibel ist, ist etwa 4 – 6 Wochen nach der letzten Einnahme eines solchen Antiepileptikums der Serumspiegel der Valproinsäure zu kontrollieren und die Tagesdosis gegebenenfalls zu reduzieren.

Art der Anwendung
Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung soll streng intravenös als Infusion (kontinuierlich oder in wiederholten Gaben) verabreicht werden. Versehentliche intraarterielle, intramuskuläre, subkutane, paravasale oder perivenöse Applikation ist wegen möglicher Gewebeschäden zu vermeiden.
Für die Zubereitung der Infusion können folgende Lösungen verwendet werden: isotonische Natriumchloridlösung, Glucose-Lösung 5 %.
Die Infusionslösung sollte unmittelbar vor der Verabreichung zubereitet werden. Die Verdünnung muss unter keimfreien Bedingungen erfolgen. Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung ist zur einmaligen Entnahme bestimmt. Reste der Lösung sollen verworfen werden.
Die zu verabreichende Lösung ist vor der Anwendung visuell auf Verunreinigungen, Ausfällungen oder Farbveränderungen zu kontrollieren.
Ein weiterer Medikamentenzusatz zur Injektionslösung bzw. zur Infusion ist nicht möglich!
Bei gleichzeitiger intravenöser Gabe anderer Arzneimittel sollte Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung über einen gesonderten Zugang verabreicht werden.

Dauer der Anwendung
Die Gabe von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung sollte so bald wie möglich wieder durch eine Fortführung einer oralen Behandlung ersetzt werden. In der Regel beginnt man mit der oralen Gabe 6 – 8 Stunden im Anschluss an das Ende der Infusion.
Über die Behandlungsdauer und das Absetzen von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung sollte im Einzelfall ein Facharzt entscheiden.
Wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung zu stark oder zu schwach ist, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt darüber.

Wenn Sie eine größere Menge von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung angewendet haben, als Sie sollten
Benachrichtigen Sie umgehend Ihren Arzt, damit er nötigenfalls erforderliche Maßnahmen einleiten kann. Wenn möglich, legen Sie das Arzneimittel sowie diese Gebrauchsinformation vor. 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.

Wenn Sie die Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung vergessen haben
Wenden Sie nicht die doppelte Dosis an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Wenn Sie die Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung abbrechen
Die Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung darf keinesfalls eigenmächtig verändert, unterbrochen oder vorzeitig beendet werden. Sprechen Sie vorher mit Ihrem behandelnden Arzt, sobald Unverträglichkeiten oder eine Änderung Ihres Krankheitsbildes auftreten. Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Bei Anwendung der Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung kann es prinzipiell zu allen Nebenwirkungen kommen, die bereits aus der Anwendung oraler Darreichungsformen von Natriumvalproat bekannt sind.
Nach parenteraler Anwendung von Natriumvalproat wurden in einer Studie mit 318 Patienten folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
- schmerzhafte und entzündliche Reaktionen oder nur entzündliche Reaktionen allein oder Brennen an der Injektionsstelle
- Kopfschmerzen, Benommenheit
- Übelkeit ohne Erbrechen, Geschmacksstörungen

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen
- Übelkeit mit Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Schluckauf
- unspezifischer Schmerz
- Zittern (Tremor)

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
- metabolische Azidose
- Schwindel
- erhöhte Ammoniakspiegel im Blut (Hyperammonämie), Zeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie), Verwirrtheit, verminderte Zahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie) und Krämpfe (Konvulsion), die jedoch nicht mit der parenteralen Verabreichung von Natriumvalproat ursächlich assoziiert sind (siehe Nebenwirkungen unter oraler Gabe)
- Bei versehentlicher intraarterieller, paravasaler oder intramuskulärer bzw. subkutaner Applikation ist mit Gewebsschäden zu rechnen.

Aufgrund der Erfahrungen mit der oralen Gabe von Natriumvalproat muss außerdem mit dem Auftreten folgender Nebenwirkungen gerechnet werden:

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
- allein auftretender und mäßig ausgeprägter Anstieg des Ammoniakspiegels im Blut (Hyperammonämie) ohne Veränderung der Leberfunktionswerte, jedoch vereinzelt mit Symptomen des Zentralnervensystems

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
- verminderte Zahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder der weißen Blutkörperchen (Leukopenie), die sich oft unter Beibehaltung der Medikation, aber immer nach Absetzen von Natriumvalproat vollständig zurückbildet
- Gewichtszunahme* (ein Gefährdungsgrund für das Auftreten von zystischen Veränderungen der Eierstöcke) oder Gewichtsabnahme*, erhöhter Appetit* oder auch Appetitlosigkeit*
- Aggression#, Unruhe#, Aufmerksamkeitsstörungen#
- eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Augenzittern (Nystagmus), Schwindelgefühl
- Benommenheit*, Schläfrigkeit*, Zittern (Tremor)* oder Gefühlsstörungen in Form von Kribbeln oder Taubheitsgefühlen der Haut (Parästhesien)*
- Erhöhung der Leberwerte im Blut
- vorübergehender Haarausfall* (beim Nachwachsen lockigeres Haar) sowie Veränderungen der Haarfarbe* (z. B. Grauwerden der Haare)
- Nagel- und Nagelbetterkrankungen
- Durchfall (besonders zu Behandlungsbeginn)
- Übelkeit und Oberbauchbeschwerden, die sich gewöhnlich ohne Absetzen nach wenigen Tagen zurückbilden
- Zahnfleischerkrankung (hauptsächlich Zahnfleischwucherung), Entzündung der Mundschleimhaut
- ungewolltes Wasserlassen (Harninkontinenz)

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
- Blutungen
- dosisunabhängig auftretende schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberschädigungen (siehe auch Warnhinweis unter „2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung beachten?")
- Kopfschmerzen, erhöhte Muskelspannung (Spastizität) und Gangunsicherheit (Ataxie), besonders zu Beginn der Behandlung; Zustand der Erstarrung (Stupor) und Teilnahmslosigkeit bis hin zu flüchtigen, komatösen Bewusstseinsstörungen, teils zusammen mit einer erhöhten Anfallshäufigkeit und insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von Phenobarbital oder Topiramat oder einer raschen Erhöhung der Dosierung
- kurz nach Anwendung von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln Zeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie), die nach Absetzen des Arzneimittels rückgängig sind; in einigen Fällen sind erhöhte Ammoniakspiegel sowie bei Kombinationstherapie mit Phenobarbital ein Anstieg des Phenobarbitalspiegels beschrieben
- vermehrter Speichelfluss (besonders zu Behandlungsbeginn)
- Wassereinlagerungen in den Armen und/oder Beinen (periphere Ödeme)
- Geschmacksstörungen
- Reizbarkeit, Überaktivität, Verwirrtheit, besonders zu Beginn der Behandlung
- vermehrte Behaarung bei Frauen, Vermännlichung, Akne, Haarausfall mit dem bei Männern typischen Erscheinungsbild und/oder erhöhte Androgenspiegel

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen
- Fehlbildung der Vorläuferzellen für Blutzellen im Rückenmark (myelodysplastisches Syndrom)
- Bildung vergrößerter roter Blutkörperchen in normaler (Makrozytose) oder verminderter Zahl (makrozytäre Anämie)
- Reaktionen der körpereigenen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe (Lupus erythematodes) und Blutgefäßentzündung (Vaskulitis)
- schwerwiegender Muskelabbau (Rhabdomyolyse)
- abnormales Verhalten#, Lernschwäche#, geistige und körperliche (psychomotorische) Überaktivität#
- leichte Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit (kognitive Störung)
- Störungen der Nierenfunktion mit Ausscheidung von Phosphor, Zucker und Eiweißbestandteilen (Fanconi-Syndrom)
- erhöhte Insulinspiegel im Blut (Hyperinsulinämie)
- Fettleibigkeit
- Erkrankungen des Gehirns (chronische Enzephalopathien) mit Störungen der Gehirnfunktion sowie Störungen der geistigen Leistungsfähigkeit, vor allem bei höherer Dosierung oder gleichzeitiger Einnahme von anderen Mitteln gegen Anfallsleiden
- Schädigung der Bauchspeicheldrüse, teilweise mit tödlichem Verlauf (siehe auch Warnhinweis unter „2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung beachten?")
- Unterkühlung (Hypothermie)
- Reaktionen der Haut (Hautausschlag, Erythema multiforme)
- Ausbleiben der Regelblutung oder unregelmäßige Regelblutungen (Amenorrhö bzw. Dysmenorrhö)
- erhöhte Mengen des Geschlechtshormons Testosteron im Blut und zystische Veränderungen der Eierstöcke (polyzystisches Ovarialsyndrom)
- erniedrigte Spiegel des insulinartigen Wachstumfaktor-Bindungsproteins
- Unfruchtbarkeit bei Männern
- Unterfunktion der Schilddrüse
- herabgesetzte Konzentration mindestens eines Gerinnungsfaktors und Störung der Plättchenfunktion mit veränderten Laborwerten in Bezug auf die Blutgerinnung (siehe auch Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen" und „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit")
- Vitamin-B-Mangel (Biotin-Mangel)
- Doppeltsehen

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen
- Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion mit herabgesetzter Zahl der weißen Blutzellen (Lymphopenien, Neutropenien), der roten Blutkörperchen (Anämie) oder aller Blutzellen (Panzytopenien) oder mit fehlender Bildung (Aplasie) der roten Blutkörperchen
- erniedrigte Natriumkonzentration im Blut (Hyponatriämie), die zu Verwirrtheit führen kann

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar
- starke Verminderung bestimmter weißer Blutkörperchen (Agranulozytose)
- Schwellung mit schmerzhaften, juckenden Quaddeln, meistens im Bereich der Augen, Lippen, des Rachens und manchmal an Händen und Füßen (Angioödem)
- Syndrom mit medikamenteninduziertem Hautausschlag, Fieber, Lymphknotenschwellung und möglicher Beeinträchtigung anderer Organe (DRESS)
- schwere Hautreaktionen mit Blasenbildung (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom)
- Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Reaktionen)
- Syndrom der inadäquaten Ausschüttung des antidiuretischen Hormons (SIADH)
- veränderte Schilddrüsenfunktionswerte
- Scheinwahrnehmungen/Sinnestäuschungen (Halluzinationen)
- ausgeprägte Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit (Demenz), einhergehend mit einer Schrumpfung des Gehirngewebes, die nach Absetzen der Behandlung rückgängig ist
- Parkinson-Syndrom, das sich nach Absetzen von Valproinsäure zurückbildet
- Benommenheit und extrapyramidale Störungen (Bewegungsstörungen, die die Steuerung der Muskeltätigkeit durch das Gehirn betreffen)
- Ohrgeräusche (Tinnitus)
- vorübergehender sowie bleibender Hörverlust
- Einnässen bei Kindern
- Flüssigkeitsansammlungen unter dem Rippenfell (eosinophiler Pleuraerguss)
- herabgesetzte Konzentration von Fibrinogen bzw. Faktor VIII
- Verschlechterung des Anfallsleidens
- gestörte Spermienproduktion (mit reduzierter Spermienanzahl und/oder -beweglichkeit)
- übermäßiges Haarwachstum bei Frauen im Gesicht und am Körper (Hirsutismus), welches aufgrund von zystisch vergrößerten Eierstöcken (polyzystisches Ovarialsyndrom) entstehen kann
- Nierenversagen, Entzündung des Nierengewebes (interstitielle Nephritis), Verschlechterung der Nierenfunktion

* Diese Nebenwirkungen sind dosisabhängig.

Diese Nebenwirkungen wurden hauptsächlich bei Kindern beobachtet.

Bei einer Langzeitbehandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung, insbesondere bei einer gleichzeitigen Einnahme von Phenytoin, kann es zu Zeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) kommen: vermehrte Krampfanfälle, Antriebslosigkeit, Erstarrung (Stupor), herabgesetzte Muskelspannung (muskuläre Hypotonie), Bewegungsstörungen (choreatiforme Dyskinesien) und schwere Allgemeinveränderungen in den Aufzeichnungen der Hirnströme (EEG).
Es wurden Fälle von Verringerungen der Knochendichte (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.
Zu möglichen angeborenen, familiären und genetischen Störungen siehe Abschnitt „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit".
Beim Auftreten nicht dosisabhängiger Nebenwirkungen sowie möglicher Zeichen einer Leber- oder Bauchspeicheldrüsenschädigung (siehe auch Warnhinweis unter Abschnitt 2. „Was sollten Sie vor der Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung beachten?") benachrichtigen Sie bitte sofort Ihren Arzt, der über die Fortführung der Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung entscheiden wird.

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern
Einige Nebenwirkungen von Valproat treten bei Kindern häufiger auf oder sind schwerwiegender als bei Erwachsenen. Dies beinhaltet Leberschäden, Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), Aggression, Unruhe, Aufmerksamkeitsstörungen, abnormales Verhalten, Überaktivität und Lernschwäche.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. 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, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung aufzubewahren?
Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nach „Verwendbar bis" nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Aufbewahrungsbedingungen
Nicht einfrieren!
Sie dürfen Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung nicht mehr verwenden, wenn Sie folgendes bemerken:
Bei Trübung der Injektionslösung.
Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme bestimmt. Reste der Lösung sollen verworfen werden.
Entsorgen Sie Arzneimittel niemals über das Abwasser (z. B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen
Was Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung enthält
Der Wirkstoff ist: Natriumvalproat
1 ml Injektionslösung enthält 100 mg Natriumvalproat (entsprechend 86,76 mg Valproinsäure)
1 Ampulle mit **3 ml** Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend 260,28 mg Valproinsäure). 1 Ampulle mit **4 ml** Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung enthält 400 mg Natriumvalproat (entsprechend 347,04 mg Valproinsäure).
1 Ampulle mit **10 ml** Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung enthält 1000 mg Natriumvalproat (entsprechend 867,6 mg Valproinsäure).
Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumedetat (Ph. Eur.), Natriumhydroxid oder Salzsäure 36 % (zur PH-Werteinstellung), Wasser für Injektionszwecke.

Wie Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung aussieht und Inhalt der Packung
Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung ist eine klare, farblose Lösung in Ampullen.
Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung ist in Packungen zu 5 farblosen Glasampullen mit je 3, 4 bzw. 10 ml Injektionslösung erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
DESITIN Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214 · 22335 Hamburg
Telefon: (040) 5 91 01 525 · Telefax: (040) 5 91 01 377

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im August 2021.

Detaillierte und aktuelle Informationen zu diesem Arzneimittel erhalten Sie über das Scannen des QR-Codes mit Ihrem Smartphone.
Die gleiche Information ist auch über nachfolgende URL verfügbar: www.bfarm.de/valproat

20196321
10221427-D