

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

▼ 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® 300

300 mg, magensaftresistente Dragees

Wirkstoff: Natriumvalproat

### WARNHINWEIS

Wird Orfiril® 300, Natriumvalproat während der Schwangerschaft eingenommen, 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® 300 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 Einnahme von Orfiril® 300 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 Einnahme 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® 300 und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Orfiril® 300 beachten?
3. Wie ist Orfiril® 300 einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Orfiril® 300 aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### 1. WAS IST ORFIRIL® 300 UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Orfiril® 300 ist ein Mittel zur Behandlung von Anfallsleiden (Antiepileptikum).

Orfiril® 300 wird 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).

- Orfiril® 300 kann bei anderen Anfallsformen, z. B. fokalen Anfällen mit einfacher und gemischter (komplexer) Symptomatik sowie bei Anfällen, die sich von einem umschriebenen Hirngewebe auf beide Hirnhälften ausbreiten (sekundär generalisierte Anfälle) zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Anfallsleiden eingenommen werden, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.

### Hinweis:

Bei Kleinkindern ist Orfiril® 300 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 SOLLTEN SIE VOR DER EINNAHME VON ORFIRIL® 300 BEACHTEN?

#### Orfiril® 300 darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen Natriumvalproat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

- bei Lebererkrankungen in der eigenen oder familiären Vorgeschichte sowie bei bestehenden schwerwiegenden Funktionsstörungen der 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

- wenn Sie einen genetischen Defekt haben, der eine mitochondriale Erkrankung verursacht (z. B. Alpers-Huttenlocher-Syndrom)

- Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Orfiril® 300 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® 300 nicht zur Behandlung von Epilepsie einnehmen, es sei denn, dass Sie während der gesamten Behandlung mit Orfiril® 300 eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Sie dürfen weder die Einnahme von Orfiril® 300 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

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Orfiril® 300 anwenden. Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Orfiril® 300 ist erforderlich

- bei einer früheren Schädigung des Knochenmarks; in diesem Fall ist eine strenge ärztliche Überwachung erforderlich (Blutbildkontrollen).

- bei systemischem Lupus erythematoses (eine Reaktion der körpereigenen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe).

- bei Stoffwechselerkrankungen, insbesondere angeborenen Enzymangelkrankheiten. Während der Behandlung mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln kann es zu einem Anstieg des Ammoniakserumspiegels (Hyperammonämie) kommen. Suchen Sie deshalb bitte bei folgenden Symptomen wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Erbrechen, erniedrigtem 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® 300 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® 300 darf nicht eingenommen werden“).

- Bei einer Stoffwechselerkrankung, die durch einen Mangel an dem Enzym Carnitin-Palmitoyl-Transferase (CPT II) bedingt ist, ist unter der Behandlung mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln das Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden Muskelabbaus (Rhabdomyolyse) erhöht.

- bei eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Eiweißmangel im Blut. In diesen Fällen muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Blut in Betracht gezogen werden und die Dosis entsprechend verringert werden.

- wenn Sie HIV-positiv sind.

- vor einem chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriff (z. B. dem Ziehen eines Zahns). Da bei Einnahme von Orfiril® 300 eine erhöhte Blutungsneigung bestehen kann, muss der behandelnde Arzt darüber informiert werden, dass Sie Orfiril® 300 einnehmen, damit die Blutgerinnung überprüft wird.

- bei gleichzeitiger Einnahme von Arzneimitteln, die die Blutgerinnung hemmen (z. B. Vitamin-K-Antagonisten), da es zu einer erhöhten Blutungsneigung kommen kann. 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 unten unter „Einnahme von Orfiril® 300 zusammen mit anderen Arzneimitteln“ und 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

- Zu Beginn der Behandlung kann eine Gewichtszunahme auftreten. Kontrollieren Sie regelmäßig Ihr Gewicht und vereinbaren Sie erforderlichenfalls mit Ihrem Arzt geeignete Maßnahmen.

- Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Natriumvalproat 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.

- 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® 300 zu einer Zunahme der Häufigkeit oder Schwere von Krampfanfällen kommen. Benachrichtigen Sie in diesem Fall umgehend Ihren Arzt.

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

### Warnhinweis:

Gelegentlich kommt es zu schwerwiegender (bis tödlich verlaufender) Schädigung der Leber oder selten der Bauchspeicheldrüse. Diese Schädigung tritt unabhängig von der Natriumvalproat-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, Schläfrigkeit, Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Teilnahmslosigkeit, Unruhe und Bewegungsstörungen, körperliches Schwächegefühl, Zunahme von Häufigkeit/Schwere der Anfälle, auffällig häufig blaue Flecken/Nasenbluten, Wassereinlagerungen in den Augenlidern oder Beinen und Gelbsucht.

In seltenen Fällen wurde auch eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse mit ähnlichen Beschwerden beobachtet.

Besonders zu Behandlungsbeginn können die Leberenzyme auch unabhängig von einer Leberfunktionsstörung vorübergehend erhöht sein. Der klinischen Überwachung der Patienten kommt deshalb größere Bedeutung zu als den Laborbefunden.

### Maßnahmen zur Früherkennung einer Leberschädigung:

Vor Behandlungsbeginn sollte eine ausführliche klinische Untersuchung (insbesondere hinsichtlich Stoffwechselstörungen, Erkrankung der Leber oder Bauchspeicheldrüse und Gerinnungsstörungen) und 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 -assozierte Faktoren vorgenommen werden. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen (besonders bei Fieber). Die Eltern/Bezugspersonen sind auf 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 Allgemeinzustandes, klinischen Zeichen einer Leber- oder Bauchspeicheldrüsenschädigung oder Blutungsneigung, mehr als 2–3-facher Erhöhung der Lebertransaminasen

oder ohne klinische Zeichen (Enzymaktivität durch evtl. Begleitmedikation bedenken), leichter (eineihalb- bis zweifacher) Erhöhung der Lebertransaminasen bei gleichzeitigem, akut fieberhaften Infekt, ausgeprägter Störung des Gerinnungsstatus.

Bei **Jugendlichen** (etwa ab dem 15. Lebensjahr) und **Erwachsenen** sind im 1. Halbjahr monatliche Kontrollen von Klinischem Befundes und der Laborwerte sowie in jedem Fall vor Therapiebeginn zu empfehlen.

### Kinder

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Orfiril® 300 ist erforderlich bei

- Kleinkindern, die gleichzeitig andere Arzneimittel gegen Anfallsleiden einnehmen
- mehrfach behinderten Kindern und Jugendlichen mit schweren Anfallsformen.

Bei Kindern und Jugendlichen sind dosisunabhängig, besonders bei gleichzeitiger Einnahme von anderen Antiepileptika, gelegentlich schwerwiegende Leberschäden, in Antiepileptika, gelegentlich schwerwiegende Leberschäden, in Antiepileptika, gelegentlich tödlichem Ausgang beobachtet worden. Die beobachteten Leberfunktionsstörungen traten vor allem innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate, insbesondere zwischen der 2. und 12. Behandlungswoche auf und wurden am häufigsten bei Säuglingen und Kleinkindern beobachtet, die an schweren epileptischen Anfällen litten, besonders wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, geistige Behinderung und/oder eine angeborene Stoffwechselerkrankung vorlag. Bei dieser Patientengruppe sollte die Einnahme von Orfiril® 300 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 gleichen zeitliche Einnahme von Orfiril® 300 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 unten unter „Einnahme von Orfiril® 300 zusammen mit anderen Arzneimitteln“ und 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

### Ältere Menschen

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

### Verschlechterung des Anfallsleidens

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

### Einnahme von Orfiril® 300 zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben, oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

### Die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von Orfiril® 300 werden verstärkt durch

- Felbamam (Mittel gegen Anfallsleiden), das dosisabhängig die Serumkonzentration von freier Valproinsäure erhöht.

- Cimetidin (Mittel gegen Magengeschwüre)

- Erythromycin (Mittel gegen bakterielle Infektionen)

- Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin®, ASS: Mittel gegen Fieber und Schmerzen), die zu erhöhter Blutungsneigung führen kann. Die Acetylsalicylsäure vermindert die Bindung der Valproinsäure an das Bluteiweiß. Eine gleichzeitige Einnahme von Orfiril® 300 und Acetylsalicylsäure sollte deshalb besonders bei Säuglingen und Kindern unterbleiben, weil die Blutungsneigung erhöht sein kann (siehe auch den Abschnitt „Kinder“ unter 2. „Was sollten Sie vor der Einnahme von Orfiril® 300 beachten?“).

### Die Wirkung von Orfiril® 300 wird abgeschwächt durch

- andere Arzneimittel gegen Anfälle wie Phenobarbital, Phenytoin und Carbamazepin, durch beschleunigte Valproinsäure-Ausscheidung.

- Primidon (Arzneimittel gegen Anfallsleiden)

- Mefloquin (Mittel gegen Malaria), das Valproinsäure verstärkt abbauen und darüber hinaus eine krampfauslösende Wirkung haben kann.

- Carbapeneme (Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen, wie Imipenem, Panipenem und Meropenem). Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und Carbapenemen sollte vermieden werden, weil dadurch die Wirksamkeit von Valproinsäure vermindert werden kann.

- Rifampicin (Mittel gegen Tuberkulose).

- Protease-Inhibitoren wie Lopinavir oder Ritonavir (Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen)

- Colestyramin (Mittel zur Senkung der Blutfette).

- Östrogenhaltige Mittel (einschließlich bestimmter empfängnisverhütender Hormonpräparate)

### Die Wirkung von Orfiril® 300 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.

### Orfiril® 300 verstärkt die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von

Arzneimitteln wie

- Phenobarbital (durch Erhöhung der Serumkonzentration 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 von Nebenwirkungen, insbesondere einer Hirnschädigung, erhöht sein (Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ beachten).

- Primidon

- Carbamazepin

- Felbamam: der Serumspiegel von Felbamam 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 Orfiril® 300 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)

- Nimodipin (Mittel zur Behandlung von altersbedingten Hirnleistungsstörungen)

- Ethosuximid (Mittel gegen Anfallsleiden)

- Gerinnungshemmern (z. B. Vitamin-K-Antagonisten), so dass die Blutungsneigung erhöht sein kann

- Rufinamid (Mittel gegen Anfallsleiden), insbesondere bei Kindern ist Vorsicht geboten

- Propofol (Mittel zur Narkose).

Bei Kindern kann der Serumspiegel von Phenytoin (anderes Arzneimittel gegen Anfälle) bei gleichzeitiger Verabreichung von Clonazepam (Benzodiazepin; angst- und spannungslösendes Arzneimittel sowie Arzneimittel gegen Anfälle) und Valproinsäure erhöht werden. Insbesondere bei der Kombination von Orfiril® 300 mit anderen Arzneimitteln gegen Krampfanfälle, Depressionen und seelische Erkrankungen können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Daher dürfen diese Arzneimittel nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt mit Orfiril® 300 kombiniert werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln und Clonazepam (Arzneimittel gegen Anfälle) bei Patienten mit Anfällen vom Absence-Typ (spezielle Form der beiden Gehirnhälften ausgehende Anfallsform) in der Vorgeschichte ein Absence-Status (längerdauernder Dämmerzustand) auf.

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

### Sonstige

- Acetylsalicylsäure, z. B. ASS, Aspirin® (schmerz- und fiebersenkendes Arzneimittel) kann bei gleichzeitiger Einnahme mit Orfiril® 300 zu einer erhöhten Blutungsneigung führen (siehe auch Abschnitt „Kinder“ unter 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

- 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.

- Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die den Abbau von Valproinsäure in der Leber beschleunigen, ist das Risiko der Entstehung von Leberschäden sowie eines Anstiegs des Ammoniakspiegels im Blut (Hyperammonämie) erhöht.

- Bei gleichzeitiger Gabe von Valproinsäure und Topiramam (Mittel gegen Anfallsleiden) ist über Anzeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) und/oder einen Anstieg des Ammoniakspiegels im Blut berichtet worden.

- Wird Orfiril® 300 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 Wirkung von empfängnisverhütenden Hormonpräparaten („Pille“) wird durch Orfiril® 300 nicht vermindert.

- 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® 300 kann die Plasmakonzentration von Olanzapin (ein Arzneimittel zur Behandlung psychischer Störungen) erniedrigen.

Beachten Sie bitte, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

### Einnahme von Orfiril® 300 zusammen mit Alkohol

Alkoholkonsum kann die Wirkung von Orfiril® 300 beeinflussen und die Nebenwirkungen verstärken. Meiden Sie deshalb den Genuss von Alkohol während der Behandlung.

### Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

### Wichtige Hinweise für Frauen

Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Orfiril® 300 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® 300 nicht zur Behandlung von Epilepsie einnehmen, es sei denn, dass Sie während der gesamten Behandlung mit Orfiril® 300 eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Sie dürfen weder die Einnahme von Orfiril® 300 noch Ihre Empfängnisverhütung beenden, bevor Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Ihr Arzt wird Sie weiter beraten.

**Risiken von Valproat bei Einnahme während der Schwangerschaft (unabhängig von der Erkrankung, wegen der Valproat angewendet wird)**

- 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 einnehmen, 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 einnehmen, 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, und es gibt einige Hinweise, dass bei diesen Kindern das Risiko für die Entwicklung von Symptomen einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) erhöht ist.

- Bevor Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel verschreibt, wird er Ihnen erklären, was Ihrem Baby zustoßen kann, wenn Sie unter Einnahme von Valproat schwanger werden. Wenn Sie zu einem späteren Zeitpunkt entscheiden, dass Sie ein Kind bekommen möchten, dürfen Sie die Einnahme 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 einnimmt, 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 Einnahme 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® 300
- ICH NEHME ORFIRIL® 300 EIN UND BEABSICHTIGE NICHT, SCHWANGER ZU WERDEN
- ICH NEHME ORFIRIL® 300 EIN UND BEABSICHTIGE, SCHWANGER ZU WERDEN
- ICH BIN SCHWANGER UND NEHME ORFIRIL® 300 EIN

### ICH BEGINNE MIT DER BEHANDLUNG MIT ORFIRIL® 300

Wenn Ihnen Orfiril® 300 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® 300 alle notwendigen 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® 300 müssen Sie mit Hilfe eines Schwangerschaftstests eine Schwangerschaft ausschließen, wobei Ihr Arzt dieses Ergebnis bestätigen muss.

- Während der gesamten Behandlung mit Orfiril® 300 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

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® 300 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 Valproat Spiegel 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 NEHME ORFIRIL® 300 EIN UND BEABSICHTIGE, SCHWANGER ZU WERDEN

Wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, müssen Sie zuerst einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren. Orfiril® 300 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® 300 verändern oder Sie auf ein anderes Arzneimittel umstellen oder die Behandlung mit Orfiril® 300 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 Einnahme von Valproat verbunden ist.

#### Kernbotschaften:

- Sie dürfen die Einnahme von Orfiril® 300 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® 300 beenden.
- Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

#### ICH BIN SCHWANGER UND NEHME ORFIRIL® 300 EIN

Sie dürfen die Einnahme von Orfiril® 300 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® 300 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 Orfiril® 300 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® 300 während der Schwangerschaft ausführlich aufgeklärt werden, einschließlich der frucht-schädigenden 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 Einnahme 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® 300 und bei höherer Dosierung oder gleichzeitiger Einnahme anderer, ebenfalls am Zentralnervensystem wirkender Arzneimittel, können zentralnervöse Wirkungen wie z. B. Schläfrigkeit oder Verwirrtheit, das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass – unabhängig von der Auswirkung des zu behandelnden Grundleidens – die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von elektrischen Werkzeugen und Maschinen vermindert ist. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### Orfiril® 300 enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 41,4 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/ Speisesalz) pro Dragee. Dies entspricht 2 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

#### 3. WIE IST ORFIRIL® 300 EINZUNEHMEN?

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.

Zum Einnehmen.

Die Behandlung mit Orfiril® 300 muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist.

Die empfohlene Dosis beträgt:  
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 Dosierungsänderungen 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: s. Dosierungstabelle

#### Dosierungstabelle

Lebensalter	Körpergewicht (in kg)	durchschnittl. Dosis in mg/Tag*	Anzahl Orfiril® 300/Tag
Erwachsene	ab ca. 60	1200 – 2100	4 – 7
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40 – 60	600 – 1500	2 – 5
Kinder:**			
3 – 6 Jahre	ca. 15 – 25	450 – 600	1 – 2
7 – 14 Jahre	ca. 25 – 40	600 – 1200	2 – 4

\* bezogen auf mg Natriumvalproat

#### \*\*Hinweise:

Für Kinder bis zu 3 Jahren und bei Schluckbeschwerden sollte vorzugsweise der zur Verfügung stehende Orfiril® Saft mit niedrigerem Wirkstoffgehalt verwendet werden.

Für Kinder bis zu 6 Jahren eignen sich besonders die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z. B. Orfiril® Saft oder Orfiril® Dragees zu 150 mg).

Wird Orfiril® 300 zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Anfallsleiden eingenommen oder soll es eine frühere Medikation ersetzen, muss die Dosis der bis dahin eingenommenen Arzneimittel gegen Anfallsleiden, besonders die des Phenobarbitals, unverzüglich vermindert werden. Falls die vorausgegangene Medikation abgesetzt wird, hat dies ausschließlich zu erfolgen.

Andere Arzneimittel gegen Anfallsleiden beschleunigen den Abbau von Valproinsäure. Werden diese Medikamente abgesetzt, steigt die Valproinsäure-Konzentration im Blut langsam an, so dass die Valproinsäure-Konzentration über einen Zeitraum von 4 – 6 Wochen kontrolliert werden muss. Die Tagesdosis von Orfiril® 300 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.

Wieviel von Orfiril® 300 und wie oft sollten Sie Orfiril® 300 einnehmen?  
Die erforderliche Dosis und die Häufigkeit der Einnahme werden vom behandelnden Arzt an seine festgelegt.

Bitte halten Sie sich an seine Anweisungen, da das Arzneimittel sonst nicht richtig wirken kann.  
Folgende Tagesdosen werden empfohlen: siehe Dosierungstabelle oben.

Die Tagesdosis kann auf 2 – 4 Einzelgaben verteilt werden.

#### Wie und wann sollten Sie Orfiril® 300 einnehmen?

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

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

#### Wie lange sollten Sie Orfiril® 300 einnehmen?

Die Behandlung von Anfallsleiden ist grundsätzlich eine Langzeitbehandlung.

Über die Einstellung, Behandlungsdauer, Dosierung und das Absetzen von Orfiril® 300 sollte ein Facharzt (Neurolog, 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 durch schrittweise 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.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Orfiril® 300 zu stark oder zu schwach ist.

**Wenn Sie eine größere Menge Orfiril® 300 eingenommen haben, als Sie sollten**  
Die in Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ genannten unerwünschten Erscheinungen können bei einer Überdosierung in verstärktem Maße auftreten, z. B. erhöhte Anfallsleistung und Verhaltensstörungen bei Erwachsenen und Kindern.

Bei jedem Anwendungsfehler ist sofort ein Arzt zu informieren. Wurden hohe Dosen eingenommen, ist die Einlieferung in ein Krankenhaus notwendig.

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 durch einen Arzt (innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme) Erbrechen ausgelöst bzw. eine Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle vorgenommen werden. Eine intensive medizinische Überwachung ist erforderlich sein.

#### Wenn Sie die Einnahme von Orfiril® 300 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 Ihr Arzt vorgeschrieben hat.

#### Wenn Sie die Einnahme von Orfiril® 300 abbrechen

Sie dürfen auf keinen Fall die Behandlung mit Orfiril® 300 eigenmächtig unterbrechen oder beenden.

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

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

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Keinesfalls dürfen Sie die vergessene Dosis durch die Einnahme der doppelten Menge ausgleichen. Bitte nehmen Sie dann Ihr Arzneimittel weiter so ein, wie es Ihr Arzt vorgeschrieben hat.

#### Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- isoliert auftretende und mäßig ausgeprägte Erhöhung des Ammoniakserumspiegels ohne Veränderung der Leberfunktionsparameter, die keinen Abbruch der Behandlung erfordert

#### Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Verminderung der Anzahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder der weißen Blutkörperchen (Leukopenie), die sich oft unter Beibehalten der Medikation, aber immer nach Absetzen von Orfiril® 300 vollständig zurückbildet
- Gewichtszunahme oder -abnahme\*, erhöhter Appetit\* oder auch Appetitlosigkeit\*
- Aggression\*, Unruhe\*, Aufmerksamkeitsstörungen\*
- eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Augenzittern (Nystagmus), Schwindelgefühl
- Benommenheit\*, Schläfrigkeit\*, Zittern\* oder Gefühlsstörungen in Form von Kribbeln oder Taubheitsgefühlen der Haut\*
- Erhöhung der Leberwerte im Blut
- vorübergehender Haarausfall\* (beim Nachwachsen lockigeres Haar) sowie Veränderungen der Haarfarbe\* (z. B. Grauerwerden der Haare)
- Nagel- und Nagelbettterkrankungen
- Durchfall oder Erbrechen (besonders zu Behandlungsbeginn)
- Zahnfleischerkrankung (hauptsächlich Zahnfleischwucherung), Entzündung der Mundschleimhaut,
- ungewolltes Wasserlassen (Harninkontinenz)

#### Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- Blutungen
- schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberfunktionsstörungen (dosisunabhängig). Bei Kindern, besonders bei zusätzlicher gleichzeitiger Einnahme mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle ist das Risiko der Leberschädigung deutlich erhöht (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- Kopfschmerzen, Muskelverspannungen, Gangunsicherheit, Reizbarkeit, übersteigerte Aktivität oder Verwirrtheit (besonders zu Beginn der Behandlung)
- körperliche Erstarrung bei wachem Bewusstsein (Stupor) und Letargie, bis hin zum vorübergehenden Koma, z. T. mit einer erhöhten Anfallshäufigkeit, bei einer Verringerung der Dosis oder einem Absetzen des Arzneimittels reversibel. Die Mehrzahl dieser Fälle trat bei einer Kombinationstherapie (insbesondere mit Phenobarbital) oder nach einer raschen Dosiserhöhung auf.
- organische Hirnerkrankung (Enzephalopathie), deren Ursache und Entstehungsmechanismus nicht geklärt sind, und die sich nach Absetzen des Arzneimittels zurückbilden kann. Dabei wurden in einigen Fällen erhöhte Ammoniakspiegel sowie bei Kombinationstherapie mit Phenobarbital (einem anderen Arzneimittel gegen Anfälle) ein Anstieg des Phenobarbitalspiegels beschrieben.
- übermäßige Speichelbildung (besonders zu Behandlungsbeginn)
- besonders zu Beginn der Behandlung leichte Störungen im Magen-Darm-Bereich (Übelkeit, Magenschmerzen), die sich gewöhnlich trotz Fortsetzung der Behandlung nach wenigen Tagen zurückbildeten
- vermehrte Einlagerung von Gewebewasser (Ödeme), 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 erythematoses) und Blutgefäßentzündung (Vaskulitis)
- schwerwiegender Muskelaufbau (Rhabdomyolyse)
- abnormales Verhalten\*, Lernschwäche\*, geistige und körperliche (psychomotorische) Überaktivität\*
- leichte Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit (kognitive Störung)
- Nierenfunktionsstörung (Fanconi-Syndrom), die sich nach Absetzen des Arzneimittels wieder zurückbildet
- erhöhte Insulinspiegel im Blut (Hyperinsulinämie)
- Fettleibigkeit
- erniedrigte Blutspiegel eines bestimmten Proteins (insulinartiges Wachstumsfaktor-Bindungsprotein)
- chronische Erkrankungen des Gehirns (Enzephalopathie) mit Störungen der Gehirnfunktionen einschließlich der geistigen Leistungsfähigkeit (vor allem bei höherer Dosierung oder in Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle)
- Schädigung der Bauchspeicheldrüse, teilweise mit tödlichem Ausgang
- Absenkung der Körpertemperatur (Hypothermie)
- Reaktionen der Haut (Hautausschlag, Erythema multiforme)
- Schmerzen während der Menstruation, unregelmäßige Regelblutungen oder Ausbleiben der Menstruation, zystisch vergrößerte Eierstöcke (polyzystisches Ovarialsyndrom)
- erhöhte Spiegel des männlichen Sexualhormons Testosteron
- 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)
- Doppelsehen

#### Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen

- Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion, die zu weiteren Störungen der Blutbestandteile (Lymphopenie, Neutropenie, Pancytopenie) oder schwerwiegender Blutarmut (Anämie, Aplasie der Roten Zellen) führen kann
- verringerte Natriumspiegel im Blut (Hyponatriämie)

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

- Hemmung der Blutgerinnung (Mangel bestimmter Proteine im Blut) mit verlängerter Blutungszeit
- schwerwiegender Mangel bestimmter weißer Blutzellen (Agranulozytose)
- Schwellung von Gesicht, Zunge oder anderen Körperteilen, die zu Atemnot führen kann (Angioödem)
- allergischen Reaktionen
- Syndrom mit Hautreaktionen, geschwollenen Lymphknoten, Fieber und möglicher Beteiligung weiterer Organe (DRESS)
- schwere Haut- und Schleimhautreaktionen mit Blasenbildung (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom), siehe auch „Einnahme von Orfiril® 300 zusammen mit anderen Arzneimitteln“
- Erkrankung mit Wasserretention im Blut und verringerter Urinausscheidung (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, SIADH)
- veränderte Schilddrüsenfunktionswerte im Blut (klinische Bedeutung unklar)
- Sinnestäuschungen (Halluzinationen)
- ausgeprägte Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit (Demenz), einhergehend mit einer Schrumpfung des Gehirngewebes, die sich nach Absetzen des Arzneimittels zurückbilden
- unerwünscht starke Beruhigung
- reversible Bewegungsstörungen, die die Steuerung der Muskeltätigkeit durch das Gehirn beeinflussen (extrapyramidale Störungen)
- Ohrenklingen (Tinnitus)
- vorübergehender oder auch bleibender Hörverlust (Zusammenhang mit der Einnahme von Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln nicht gesichert)
- Flüssigkeitsansammlung unter dem Rippenfell (eosinophiler Pleuraerguss)
- Bettnässen bei Kindern
- 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 **Langzeittherapie** mit Orfiril® 300 zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle, insbesondere Phenytoin, kann es zu einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) kommen, einhergehend mit vermehrten Krampfanfällen, Antriebslosigkeit, Fällen von körperlicher Erstarrung bei wachem Bewusstsein (Stupor), Muskelschwäche (muskuläre Hypotonie), Bewegungsstörungen (Choreatiforme Dyskinesien) und schweren Allgemeinveränderungen im 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.

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.

Bei **nicht dosisabhängigen** Nebenwirkungen ist durch den Arzt das Absetzen des Arzneimittels erforderlich. Besteht der Verdacht, dass eine schwere Leberfunktionsstörung oder eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse vorliegt, muss der Arzt Orfiril® 300 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.

#### 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 (Pancreatitis), Aggression, Unruhe, Aufmerksamkeitsstörungen, abnormales Verhalten, Überaktivität und Lernschwäche.

#### Meldung von Nebenwirkungen

Sie sind Nebenwirkungen erkennen, 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® 300 AUFZUBEWAHREN?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf. Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Die magensaftresistenten Dragees dürfen erst unmittelbar vor Einnahme aus dem Behältnis entnommen werden.

Dose fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Bei Verfärbung, Quellung oder Rissen im Lack sind die magensaftresistenten Dragees auch vor Ablauf des angegebenen Verfalldatums nicht mehr verwendbar.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

#### 6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN

##### Was Orfiril® 300 enthält:

Der Wirkstoff ist: Natriumvalproat  
1 magensaftresistentes Dragee enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend 260,28 mg Valproinsäure)

Die sonstigen Bestandteile sind:  
Calciumbehenat (DAB), Mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Macrogol 6000, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.), Polysorbit 80, Natriumdisäure-Diethylsulfat, Siliciumdioxid (methyliert), Triacetin, Titandioxid (E171).

##### Wie Orfiril® 300 aussieht und Inhalt der Packung:

Weißes bis schwach gelbliches, rundes, gewaltes magensaftresistentes Dragee.  
Orfiril® 300 ist in Packungen mit 50, 100 und 200 magensaftresistenten Dragees 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 2020.



Detallierte 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/wach