Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung

Natriumvalproat 100 mg/ml

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, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- 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, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. 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 (Grandmal-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

Hinweise:
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 müssen 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

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 der Ammoniakserumspiegel bereits vor Beginn der Valproinsäuretherapie bestimmt werden
- 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

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.

Warnhinweis:
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.

Maßnahmen zur Früherkennung einer Leber- und/oder Bauchspeicheldrüsenschädigung
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.

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

Ein sofortiger Abbruch der Behandlung ist zu erwägen bei:
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.

Verschlechterung des Anfallsleidens
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.

Die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von Orfiril®100 mg/ml Injektionslösung werden verstärkt durch
- 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 müssen Sie vor der Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung beachten?".

Die Wirkung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung wird abgeschwächt durch
- 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.

Die Wirkung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung kann verstärkt oder abgeschwächt werden durch
- 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.

Orfiril®100 mg/ml Injektionslösung verstärkt die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von
- 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.

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.

Sonstige Wechselwirkungen
- 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.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Valproinsäure mit Lithium (Mittel zur Behandlung manisch-depressiver Erkrankungen) sollten die Blutspiegel beider Arzneistoffe regelmäßig gemessen werden.

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 Zeugungs-/Gebärfähigkeit
Informationen für Frauen im gebärfähigen Alter:
Eine ungewollte Schwangerschaft bei Frauen, bei denen Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung angewendet wird, ist nicht erwünscht. Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden und Ihren behandelnden Arzt zu Rate ziehen, bevor Sie eine Schwangerschaft planen. Die Wirkung von empfängnisverhütenden Hormonpräparaten („Pille") wird durch Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung nicht beeinflusst.
Es ist wichtig, dass Sie mit Ihrem Arzt bzw. Facharzt für Epilepsie über Schwangerschaft und Epilepsie sprechen. Dieses Gespräch soll sicherstellen, dass Sie und Ihr Arzt sich einig sind, ob Sie im Falle einer Schwangerschaft Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung weiter anwenden sollten.
Es ist bekannt, dass Frauen, die mit Arzneimitteln gegen Anfallsleiden behandelt werden, gegenüber unbehandelten Frauen ein leicht erhöhtes Risiko haben, Kinder mit Fehlbildungen zu gebären. Die Wahrscheinlichkeit solcher Missbildungen ist bei gleichzeitiger Einnahme mehrerer Mittel gegen Anfallsleiden erhöht. Die Missbildungen sind am häufigsten Lippen-Gaumen-Spalte und Fehlbildungen am Herzen.
Kinder von Müttern, die Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung während der Schwangerschaft angewendet haben, können eine Entwicklungsverzögerung (häufig in Verbindung mit Fehlbildungen des Gesichtes oder Schädels), insbesondere der sprachlichen Intelligenz, oder autistische Störungen aufweisen.
Das Risiko der Entwicklung einer Fehlbildung der Wirbelsäule und/oder des Rückenmarks, der Gliedmaßen, des Herzkreislaufsystems oder Fehlbildungen mehrerer Organsysteme beim werdenden Kind ist bei der Gabe von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung während der Schwangerschaft erhöht. Es ist ein fetales Antiepileptika-Syndrom bekannt, welches u.a. Fehlbildungen des Gesichtes einschließt. Jedoch können Fehlbildungen des Fötus, die sich in der Frühschwangerschaft entwickeln, in der Gebärmutter mit verschiedenen Untersuchungsmethoden entdeckt werden (Ultraschall und Laborkontrollen).
Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind bzw. vermuten, schwanger zu sein, und gleichzeitig Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung anwenden oder verordnet bekommen haben.

Informationen für Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder die unter der Therapie mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung schwanger werden (siehe auch „Informationen für Frauen im gebärfähigen Alter")
Lassen Sie sich von Ihrem Arzt umfassend beraten, bevor Sie eine Schwangerschaft planen, damit Ihr Arzt Ihre Behandlung entsprechend anpassen und Ihre Schwangerschaft betreuen kann.
Bereits bei der Planung einer Schwangerschaft bzw. wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind, sollten Sie Folsäure (5 mg/Tag) einnehmen, um das Risiko von Fehlbildungen im Bereich des Rückenmarks zu vermindern.
Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie wissen, dass Sie schwanger sind. Spätestens während der Schwangerschaft sollten Sie Folsäure (5 mg/Tag) einnehmen, um das Risiko von Fehlbildungen zu vermindern.
Falls eine Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung bei einer eingetretenen Schwangerschaft unvermeidlich ist, soll, vor allem in der Frühschwangerschaft (20. bis 40. Tag nach der Befruchtung), die niedrigste mögliche Dosis eingenommen werden. Auf eine Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Anfallsleiden sollte verzichtet werden. Die Einnahme der Tagesdosis soll in mehreren Gaben über den Tag verteilt erfolgen, so dass hohe Spitzenkonzentrationen der Wirksubstanz (Valproinsäure) im Blut vermieden werden und die Valproinsäure im Blut eine möglichst gleichmäßige Konzentration im Tagesverlauf zeigt.
Zusätzlich sollte eine regelmäßige Kontrolle der Konzentration von Valproinsäure im Blut durchgeführt werden, da diese im Verlauf der Schwangerschaft schwanken kann. Nach einer ungefähr gleichbleibenden Konzentration der freien Valproinsäure im ersten und zweiten Drittel der Schwangerschaft, wurde ein Anstieg im letzten Drittel bis zum Geburtstermin auf das Dreifache beobachtet.
Unterbrechen Sie die Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung während einer Schwangerschaft nicht ohne Zustimmung durch Ihren Arzt. Ein plötzlicher Abbruch der Behandlung bzw. eine unkontrollierte Verminderung der Dosis kann zu epileptischen Anfällen führen, die Ihnen und/oder dem Ungeborenen Schaden zufügen können.
Wenn Sie während der Schwangerschaft valproinsäurehaltige Arzneimittel eingenommen haben, sollen beim Neugeborenen wegen möglicher Störungen der Blutgerinnung die Gerinnungswerte (Blutplättchen, Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren) untersucht und Gerinnungstests durchgeführt werden.
Entzugserscheinungen sind bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproinsäure-haltige Arzneimittel einnahmen, beschrieben worden.

Stillzeit
Natriumvalproat (der Wirkstoff von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung) tritt in die Muttermilch über. Die Mengen sind jedoch gering und bedeuten im Allgemeinen kein Risiko für das Kind, so dass ein Abstillen in der Regel nicht nötig ist. Jedoch sollten Sie mit Ihrem Arzt darüber sprechen.

Zeugungs-/Gebärfähigkeit
Es wurde von gestörter Spermienproduktion mit reduzierter Spermienanzahl und/

oder -beweglichkeit und von Unfruchtbarkeit bei Männern unter der Anwendung von Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln berichtet.

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
1 Ampulle mit 3 ml Injektionslösung enthält 1,81 mmol (41,6 mg) Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.
1 Ampulle mit 10 ml Injektionslösung enthält 6,0 mmol (138,8 mg) Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

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.

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.
Für die Verabreichung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung wird ein Filter mit einer Porengröße von nicht mehr als 5 µm empfohlen, um die Möglichkeit einer Infusion von Partikeln über 5 µm zu vermeiden.
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:

Gelegentliche Nebenwirkungen (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 1.000) sind:
- schmerzhafte und entzündliche Reaktionen oder nur entzündliche Reaktionen allein oder Brennen an der Injektionsstelle
- Kopfschmerzen, Benommenheit
- Übelkeit ohne Erbrechen, Geschmacksstörungen

Seltene Nebenwirkungen (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 10.000) sind:
- Übelkeit mit Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Schluckauf
- unspezifischer Schmerz
- Zittern (Tremor)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):
- metabolische Acidose
- 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 häufige Nebenwirkungen (betrifft mehr als 1 Behandelten von 10) sind:
- allein auftretender und mäßig ausgeprägter Anstieg des Ammoniakspiegels im Blut (Hyperammonämie) ohne Veränderung der Leberfunktionswerte, jedoch vereinzelt mit Symptomen des Zentralnervensystems

Häufige Nebenwirkungen (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 100) sind:
- 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*
- 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)
- Durchfall (besonders zu Behandlungsbeginn)
- Übelkeit und Oberbauchbeschwerden, die sich gewöhnlich ohne Absetzen nach wenigen Tagen zurückbilden

Gelegentliche Nebenwirkungen (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 1.000) sind:
- 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

Seltene Nebenwirkungen (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 10.000) sind:
- Reaktionen der körpereigenen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe (Lupus erythematodes) und Blutgefäßentzündung (Vaskulitis)
- Störungen der Nierenfunktion mit Ausscheidung von Phosphor, Zucker und Eiweißbestandteilen (Fanconi-Syndrom)
- erhöhte Insulinspiegel im Blut (Hyperinsulinämie)
- 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

Sehr seltene Nebenwirkungen (betrifft weniger als 1 Behandelten von 10.000) sind:
- 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)
- 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 und Störung der Plättchenfunktion mit verlängerter Blutungszeit
- 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.

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 Zeugungs-/Gebärfähigkeit".
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.

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 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® 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 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 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 2014.

Weitere Darreichungsformen

Retard-Minitabletten
Orfiril® long 500 mg und Orfiril® long 1000 mg in Beutel

Hartkapseln, retardiert (enthalten Retard-Minitabletten)
Orfiril® long 150 mg und Orfiril® long 300 mg

magensaftresistente Dragees
Orfiril® 150, Orfiril® 300 und Orfiril® 600

Lösung zum Einnehmen
Orfiril® Saft

20195746
08/14 10221417-D