

# Orfiril® 300

300 mg, magensaftresistente Dragees

Wirkstoff: Natriumvalproat

**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, 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.

**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 Hirngebiet 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.
- 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 erythematodes (eine Reaktion der körpereigenen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe).
  - bei Stoffwechselerkrankungen, insbesondere angeborenen Enzymmangelkrankheiten. 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 der Ammoniakserumspiegel bereits vor Beginn der Therapie mit Valproinsäure bestimmt werden.
  - 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.

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

**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, Schläppheit, 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 Stoffwechselerkrankungen, Erkrankung der Leber oder Bauchspeicheldrüse und Gerinnungsstörungen) und laborchemische Bestimmung von Blutbild mit Thrombozyten, Bilirubin, SGOT, SGPT,  $\gamma$ -GT, alkalischer Phosphatase, Lipase,  $\alpha$ -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 Allgemeinbefindens, klinischen Zeichen einer Leber- oder Bauchspeicheldrüsenschädigung oder Blutungsneigung, mehr als 2–3-facher Erhöhung der Lebertransaminasen auch ohne klinische Zeichen der Erhöhung durch eventl. Begleitmedikation bedenken), leichter (eineinhalb- 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 des klinischen Befundes und von 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 einzelnen Fällen mit 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 gleichzeitige 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.

**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**

- Felbamat (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).

**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 Plasmaprotein); hierdurch kann das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere einer Hirnschädigung, erhöht sein (Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“ beachten).
- Primidon
- Carbamazepin
- Felbamat; der Serumspiegel von Felbamat 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.

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) trat bei Patienten mit Anfällen vom Absence-Typ (spezielle von beiden Gehirnhälften ausgehende Anfallsform) in der Vorgeschichte ein Absence-Status (längerdauernder Dämmerzustand) auf.

Bei einer Patientin mit schizoaffektiver 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 fieber senkendes 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 Topiramaten (Mittel gegen Anfallsleiden) ist über Anzeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) und/oder einen Anstieg des Ammoniakspiegels im Blut berichtet worden.
- 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.

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 und Stillzeit**

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.

**Schwangerschaft**

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

Eine ungewollte Schwangerschaft bei Frauen, die Orfiril® 300 einnehmen, ist nicht erwünscht. Sie sollten während der Einnahme eine wirksame Verhütungsmethode anwenden und Ihren behandelnden Arzt zu Rate ziehen, bevor Sie eine Schwangerschaft planen. Die Wirkung von empfängnisverhütenden Hormonpräparaten („Pille“) wird durch Orfiril® 300 nicht beeinflusst.

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

Kinder, die von Müttern geboren wurden, die Orfiril® 300 während der Schwangerschaft eingenommen haben, können eine Entwicklungsverzögerung aufweisen.

Bei Kindern, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproinsäure-haltige Arzneimittel eingenommen haben, wurde über autistische Störungen berichtet.

Das Risiko der Entwicklung einer Fehlbildung der Wirbelsäule und/oder des Rückenmarks beim werdenden Kind ist bei der Einnahme von Orfiril® 300 während der Schwangerschaft erhöht. Jedoch können Fehlbildungen des Fötus, die sich in der Frühschwangerschaft entwickeln, in der Gebärmutter mit verschiedenen Untersuchungsverfahren, entdecker werden (Ultraschall und Laborkontrollen).

Deshalb ist es sehr wichtig, dass Sie bei Kinderwunsch Ihre Behandlung mit Orfiril® 300 mit Ihrem Arzt besprechen. Bereits bei der Planung einer Schwangerschaft sollten Sie Folsäure (5 mg/Tag) einnehmen, um das Risiko von Fehlbildungen des Rückenmarks zu vermindern.

**Informationen für Frauen, die unter der Therapie mit Orfiril® 300 schwanger werden (siehe auch „Information für Frauen im gebärfähigen Alter und für Frauen, die eine Schwangerschaft planen.“)**

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie wissen, dass Sie schwanger sind. Spätestens wenn Sie vermuten, dass Sie schwanger sind, und insbe-

sondere während der Schwangerschaft sollten Sie Folsäure (5 mg/Tag) einnehmen, um das Risiko von Fehlbildungen des Rückenmarks zu vermeiden.

Falls eine Behandlung mit Orfiril® 300 bei einer eingetretenen Schwangerschaft unvermeidlich ist, soll vor allem in der Frühschwangerschaft (20. bis 40. Schwangerschaftstag), die niedrigste mögliche Dosis eingenommen werden. Die Einnahme der Tagesdosis soll in mehreren Gaben über den Tag verteilt erfolgen, so dass hohe Spitzenkonzentrationen der Wirksubstanz (Valproinsäure) im Blut vermieden werden und die Valproinsäure im Blut eine möglichst gleichmäßige Konzentration im Tagesverlauf zeigt. Unterbrechen Sie die Behandlung mit Orfiril® 300 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 Valproinsäure-haltige Arzneimittel eingenommen haben, sollten beim Neugeborenen wegen möglicher Störungen der Blutgerinnung die Gerinnungswerte (Blutplättchen, Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren) untersucht und Gerinnungstest durchgeführt werden. Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproinsäure-haltige Arzneimittel einnahmen, sind Entzugerscheinungen beschrieben worden.

#### Stillzeit

Natriumvalproat (der Wirkstoff von Orfiril® 300) tritt in die Muttermilch über. Die Mengen sind jedoch gering. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über mögliche Risiken, bevor Sie mit dem Stillen beginnen.

**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

Ein Dragee Orfiril® 300 enthält 1,8 mmol (41,4 mg) Natrium. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

### 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 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 ausschleichend zu erfolgen.

Anderer 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 der freien 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 genau 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 (Neurologe, Neuropädiater) in Abhängigkeit vom individuellen Krankheitsverlauf entscheiden. Im Allgemeinen ist eine Dosisverringering und ein Absetzen des Arzneimittels frühestens nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwägen.

Das Absetzen muss 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 Anfallsneigung 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 Entferrung 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 kann 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 sprechen 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?

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

Zu beachten ist, dass zu Beginn der Behandlung mit Orfiril® 300 gelegentlich auch eine harmlose, meist vorübergehende Übelkeit – auftreten kann, die sich von selbst oder nach Dosisverringering zurückbildet.

#### Sehr häufige Nebenwirkungen (betrifft mehr als 1 Behandelten von 10) sind:

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

#### Häufige Nebenwirkungen (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 100) sind:

- 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\*
- 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)
- Durchfall (besonders zu Behandlungsbeginn)

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

- 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 Lethargie, 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

#### Seltene Nebenwirkungen (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 10.000) sind:

- Reaktionen der körpereigenen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe (Lupus erythematodes) und Blutfäßentzündung (Vaskulitis)
- Nierenfunktionsstörung (Fanconi-Syndrom), die sich nach Absetzen des Arzneimittels wieder zurückbildet
- erhöhte Insulinpiegel im Blut (Hyperinsulinämie)
- 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
- erhöhte Spiegel des männlichen Sexualhormons Testosteron

#### Sehr seltene Nebenwirkungen (betrifft weniger als 1 Behandelten von 10.000) sind:

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

#### Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar):

- Hemmung der Blutgerinnung (Funktion der Blutplättchen, 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)
- Hirnleistungsstörung (Demenz), einhergehend mit einer Schrumpfung des Gehirngewebes, die sich nach Absetzen des Arzneimittels zurückbildet
- unerwünscht starke Beruhigung
- reversible Bewegungsstörungen, die die Steuerung der Muskel-tätigkeit 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

\* Diese Nebenwirkungen sind dosisabhängig.

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 Allgemeinerkrankungen im EEG. Es wurden Fälle von Verringerungen der Knochenmasse (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 Stoffwechsellabba, die zu ähnlichen Nebenwirkungen führen können, abgesetzt werden. In Einzelfällen kann das klinische Bild trotzdem fortschreiten.

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.

### 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 oder Haushaltsabfall. 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:

Calciumbenzoyl (DAB), Mikrokrystalline Cellulose, Gelatine, Macrogol 6000, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.), Polysorbat 80, Natriumdoodecylsulfat, Siliciumdioxid (methyliert), Talkum, Triacetin, Titandioxid (E171).

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

Weißes bis schwach gelbliches, rundes, gewölbtes magensaftresistentes Dragee.

Orfiril® 300 ist in Packungen mit 50 [N1], 100 [N2] und 200 [N3] 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 Oktober 2012.**

#### Weitere Darreichungsformen

Orfiril® long 150 mg (Hartkapseln, retardiert)

Orfiril® long 300 mg (Hartkapseln, retardiert)

Orfiril® long 500 mg (Beutel mit Retard-Minitabletten)

Orfiril® long 1000 mg (Beutel mit Retard-Minitabletten)

Orfiril® 150 (magensaftresistente Dragees)

Orfiril® 600 (magensaftresistente Dragees)

Orfiril® Saft (Lösung zum Einnehmen)

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung

