

## Gebrauchsinformation: Information für Anwender

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

# Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung

Natriumvalproat 100 mg/ml

### WARNHINWEIS

Wird Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung, Natriumvalproat während der Schwangerschaft angewendet, kann es beim ungeborenen Kind zu schwerwiegenden Schädigungen führen. Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie während der gesamten Behandlung mit Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung ohne Unterbrechung eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Ihr Arzt wird dieses mit Ihnen besprechen, Sie müssen aber auch den in Abschnitt 2 dieser Packungsbeilage angegebenen Anweisungen folgen.

Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, oder vermuten, schwanger zu sein. Sie dürfen die Anwendung von Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert, da sich ansonsten Ihr Zustand verschlechtern kann.

### Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

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

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

Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung ist ein Mittel zur Behandlung von Anfallsleiden bei Erwachsenen und Kindern (Antiepileptikum).

- 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)

Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung kann außerdem eingesetzt werden im Rahmen definierter Therapiepläne bei Erwachsenen

- als Mittel der 3. Wahl im Status generalisierter konvulsiver Anfälle (Grand-mal-Status), wenn unter der initialen Behandlung mit Benzodiazepinen plus Phenytoin (Therapie der ersten Wahl) sowie nach einer anschließenden Behandlung mit Phenobarbital (Therapie der zweiten Wahl) keine endgültige Beendigung der Anfallsaktivität erreicht werden konnte
- als Mittel der 1. Wahl im Status generalisierter nonkonvulsiver Anfälle (Absence-Status) als Alternative zur möglichen Behandlung mit Benzodiazepinen
- als Mittel der 2. Wahl im Status konvulsiver und nonkonvulsiver einfache- 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 Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung nur in Ausnahmefällen ein Mittel der ersten Wahl. Wenn es eingesetzt wird, sollte Orfirl® 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 Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung in bestimmten Fällen die richtige Wahl sein. Voraussetzung sind eine umfassende Beratung sowie eine sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt (siehe Abschnitt „Was sollten Sie vor der Anwendung von Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung beachten?“).

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

#### Orfirl® 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 Bluterinnung leiden

- wenn bei Ihnen ein insulinpflichtiger Diabetes mellitus besteht

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

- wenn bei Ihnen eine Störung des Harnstoffzyklus (bestimmte Stoffwechselerkrankungen) vorliegt.

- Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung nicht zur Behandlung von Epilepsie anwenden, es sei denn, es stehen keine anderen wirksamen Alternativen für Sie zur Verfügung.

- Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, dürfen Sie Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung nicht zur Behandlung von Epilepsie anwenden, es sei denn, dass Sie während der gesamten Behandlung mit Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Sie dürfen weder die Anwendung von Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung noch Ihre Empfängnisverhütung beenden, bevor Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Ihr Arzt wird Sie weiter beraten (siehe unter „Schwangerschaft, Stilzeit und Fortpflanzungsfähigkeit – Wichtige Hinweise für Frauen“).

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung ist erforderlich

- bei einer früheren oder gegenwärtigen Schädigung des Knochenmarks
- bei systemischem Lupus erythematoses (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. Dies sollte dann die Serumsiegel von Ammoniak und Valproinsäure bestimmen; ggf. ist die Dosis von Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung zu verringern.

Bei Verdacht auf eine bereits bestehende enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte bereits vor Beginn einer Valproinsäuretherapie eine genaue Abklärung eventueller Stoffwechselabweichungen erfolgen (siehe Abschnitt „Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung darf nicht angewendet werden“).

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

- bei eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Eiweißmangel im Blut, die Dosis muss ggf. reduziert werden

- vor einem chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriff (z. B. dem Ziehen eines Zahns) und im Fall von Verletzungen oder spontanen Blutungen. Da eine erhöhte Blutungsneigung bestehen kann, muss der behandelnde Arzt darüber informiert werden, dass Sie Orfirl® 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 Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung) im Blut kommt

- 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 Orfirl® 100 mg/ml zu einer Zunahme der Häufigkeit oder Schwere von Krampfanfällen kommen. Benachrichtigen Sie in diesem Fall umgehend Ihren Arzt.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Orfirl® 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 Orfirl® 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 Orfirl® 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. Betroffene 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 Verirrtheit, Unruhe, Bewegungsstörungen, körperliches Unwohlsein und Schwächegefühl, Appetitverlust, Abneigung gegen gewohnte Speisen, Abneigung gegen Valproinsäure, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Teillnahmslosigkeit, Schlaftrigkeit, 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 Orfirl® 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) verstoffwechseln.

Die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von Orfirl® 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 verhindert die Bindung der Valproinsäure an das Bluteiweiß. Dadurch kann es zu einer Erhöhung der leberschädigenden Wirkung der Valproinsäure kommen. Siehe auch den Abschnitt „Was sollten Sie vor der Anwendung von Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung beachten?“).

Die Wirkung von Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung wird abgeschwächt durch

- Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin (andere Arzneimittel gegen Anfallsleiden)

- Mefloquin (Mittel gegen Malaria)

- Rifampicin (Mittel gegen Tuberkulose)

- Carbenapeneme (Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen), wie

z. B. Imipenem, Panipenem und Meropenem). Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und Carbenapenemen sollte vermieden werden, weil dadurch die Wirksamkeit von Valproinsäure vermindert werden kann.

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

- Östrogenhaltige Mittel (einschließlich bestimmter empfängnisverhütender Hormonpräparate)

Die Wirkung von Orfirl® 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 Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung) im Serum kann erhöht werden; es sind jedoch auch Fälle beschrieben, in denen sie erniedrigt wurde.

Orfirl® 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), Barbituren (Beruhigungsmittel), MAO-Hemmern (Mittel gegen Depressionen) und anderen Mitteln gegen Depressionen

- Nimodipin (Mittel zur Behandlung von altersbedingten Hirnleistungsstörungen)

- Codein (Mittel gegen Husten)

- Zidovudin (Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen)

• Arzneimitteln mit gerinnungshemmender Wirkung (z. B. Vitamin-K-Antagonisten oder Acetylsalicylsäure). Es kann zu einer erhöhten Blutungsneigung kommen.

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

- Propofol (Mittel zur Narkose)

Nach einer Kombinationstherapie mit Valproinsäure und Phenobarbital bzw. Primidon ist in den 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 Serumsiegel 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 Absence-Typ (spezielle von beiden Gehirnhälften ausgehende Anfallsform) in der Vorgeschichte ein Absence-Status (länger dauernder Dämmerruststand) auf.

Bei einer Patientin mit schizoaffektiver Störung trat unter gleichzeitiger Behandlung mit Natriumvalproat, Sertraline (Mittel gegen Depressionen) und Risperidon (Mittel gegen seelische Erkrankungen) eine Katatonie auf.

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 Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung verändern oder Sie auf ein anderes Arzneimittel umstellen oder die Behandlung mit Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung beenden. Damit wird sichergestellt, dass Ihre Erkrankung stabil bleibt.

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

#### Kernbotschaften:

- Sie dürfen die Anwendung von Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.
- Setzen Sie Ihre Methoden zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) nicht ab, bevor Sie mit Ihrem Arzt gesprochen haben und gemeinsam einen Plan erarbeitet haben, 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 Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung beenden.
- Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

#### ICH BIN SCHWANGER UND WENDE ORFIRL® 100 mg/ml INJEKTIONSLÖSUNG AN

Sie dürfen die Anwendung von Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert, da sich ansonsten Ihr Zustand verschlechtern kann. Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein. Ihr Arzt wird Sie weiter beraten.

Bei Babys von Müttern, die mit Valproat behandelt wurden, besteht ein schwerwiegendes Risiko für Geburtsfehler und Entwicklungsprobleme, die zu schwerwiegenden Behinderungen führen können.

Sie werden an einen Spezialisten überwiesen, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist, damit dieser alternative Behandlungsoptionen prüfen kann.

Für den Ausnahmefall, dass Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung während der Schwangerschaft die einzige geeignete Behandlungsoption darstellt, werden sowohl die Behandlung Ihrer Grunderkrankung als auch die Entwicklung Ihres ungeborenen Kindes sehr engmaschig überwacht. Sie und Ihr Partner können hinsichtlich einer Schwangerschaft unter Valproat beraten und unterstützt werden.

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

#### Kernbotschaften:

- Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.
- Sie dürfen die Anwendung von Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.
- Kümmern Sie sich darum, dass Sie an einen Spezialisten überwiesen werden, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist, damit dieser die Notwendigkeit alternativer Behandlungsoptionen prüfen kann.
- Sie müssen über die Risiken von Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung während der Schwangerschaft ausführlich aufgeklärt werden, einschließlich der fruchtschädigenden Wirkungen (Teratogenität) und der Auswirkungen auf die Entwicklung bei Kindern.
- Kümmern Sie sich darum, dass Sie zur pränatalen Überwachung an einen Spezialisten überwiesen werden, damit möglicherweise auftretende Missbildungen erkannt werden können.

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

#### Stillzeit:

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

#### Fortpflanzungsfähigkeit:

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

#### Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:

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

Zu Beginn einer Behandlung mit Orfirl® 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.

#### Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung enthält Natrium

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

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

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

Die Behandlung mit Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist.

#### Dosierung:

##### Dosierung bei verschiedenen Formen eines Status epilepticus:

Die individuelle Erhaltungsdosis 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 Valproaterumkonzentration im oberen therapeutischen Bereich (40 – 100 mg/l) erreicht wird.

##### 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.

##### Kurzinfusion

##### Erwachsene:

Orfirl® 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 Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung (entsprechend Tagesdosen von 1200 bis 2400 mg Natriumvalproat) handelsüblichen Infusionsflaschen oder -beuteln mit Volumina von 500 ml oder mehr zugesezt werden. Die Tagesdosis sollte entsprechend der geplanten Flüssigkeitszufuhr auf 24 Stunden verteilt werden.

Die Infusionsgeschwindigkeit über 24 Stunden sollte 100 mg/h nicht überschreiten.

##### Kind:

Kinder erhalten 0,8 – 1,25 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht/h als intravenöse Infektion 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 erhalten, 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 Natriumvalproat 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 Orfirl® 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 Orfirl® 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 ausschließlich 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.

##### 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 Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung sollte die gleiche wie zuvor oral gegebene Dosis angestrebt werden. In der Regel wird Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung 8 Stunden nach der letzten oralen Gabe in Form einer Infusion verabreicht.

##### Kontinuierliche Dauerinfusion

##### Erwachsene:

Orfirl® 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 Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung (entsprechend Tagesdosen von 1200 bis 2400 mg Natriumvalproat) handelsüblichen Infusionsflaschen oder -beuteln mit Volumina von 500 ml oder mehr zugesezt werden. Die Tagesdosis sollte entsprechend der geplanten Flüssigkeitszufuhr auf 24 Stunden verteilt werden.

Die Infusionsgeschwindigkeit über 24 Stunden sollte 100 mg/h nicht überschreiten.

##### Kind:

Kinder erhalten 0,8 – 1,25 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht/h als intravenöse Infektion 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 ange-

messene 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 erhalten, 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 Natriumvalproat 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 Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung erhöht sein. Ihr Arzt muss die Tagesdosis, die Sie erhalten, nötigenfalls durch eine niedrigere Dosierung anpassen.

##### Wenn Sie eine größere Menge von Orfirl® 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 Dizoden aufgetreten.

Bei gleichzeitiger intravenöser Gabe anderer Arzneimittel sollte Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung über einen gesonderten Zugang verabreicht werden.

##### Dauer der Anwendung

Die Gabe von Orfirl® 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 Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung sollte im Einzelfall ein Facharzt entscheiden.

Wenn Sie die Eindrücke haben, dass die Wirkung von Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung zu stark oder zu schwach ist, sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt darüber.

##### Wenn Sie die Anwendung von Orfirl® 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 Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung abbrechen

Die Behandlung mit Orfirl® 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 Orfirl® 100 mg/ml Injektionslösung kann es prinzipiell zu allen Nebenwirkungen kommen, die bereits aus der Anwendung oraler Darreichungsformen von Natriumvalproat bekannt sind.

Nach parenteraler Anwendung von Natriumvalproat wurden in einer Studie mit 318 Patienten folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- schmerzhafte und entzündliche Reaktionen oder nur entzündliche Reaktionen allein oder Brennen an der Injektionsstelle
- Kopfschmerzen, Benommenheit
- Übelkeit ohne Erbrechen, Geschmacksstörungen

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Übelkeit mit Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Schluckauf
- unspezifischer Schmerz
- Zittern (Tremor)