

## Gebrauchsinformation: Information für den Anwender

# Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung

Wirkstoff: Natriumvalproat 100 mg/ml

### Lesen Sie die gesamte Gebrauchsinformation sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- 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 und darf nicht an Dritte weitergegeben werden. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

### Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung und wogegen wird sie angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung beachten?

### 1. WAS IST ORFIRIL® 100 MG/ML INJEKTIONS-LÖSUNG UND WOGEGEN WIRD SIE ANGEWENDET?

Dieses Arzneimittel ist ein Antiepileptikum.

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung kann vorübergehend bei epileptischen Patienten angewendet werden, bei denen eine orale Therapie mit Natriumvalproat für einen begrenzten Zeitraum nicht möglich ist.

Natriumvalproat kann entweder allein oder in Kombination mit anderen Antiepileptika eingesetzt werden zur Behandlung von:

- primär generalisierten Anfällen in Form von Absence-Attacken (petit mal, Absencen), myoklonischen und tonisch-klonischen Anfällen.
- fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatik sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation.

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung kann außerdem eingesetzt werden im Rahmen definierter Therapiepläne

- 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 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 einfacher und komplex-fokaler Anfälle, wenn unter der initialen Behandlung mit Benzodiazepinen (Therapie der ersten Wahl) keine endgültige Beendigung der Anfallsaktivität erreicht werden konnte.

### 2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON ORFIRIL® 100 MG/ML INJEKTIONS-LÖSUNG BEACHTEN?

- Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung darf nicht angewendet werden,**
- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Natriumvalproat oder einem der sonstigen Bestandteile der Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung sind.
  - bei Lebererkrankungen in der Eigen- oder Familienanamnese sowie manifesten schwerwiegenden Leber- und Pankreasfunktionsstörungen.
  - bei Funktionsstörungen der Leber mit tödlichem Ausgang während einer Natriumvalproat- oder Valproinsäurebehandlung bei Geschwistern.
  - bei Blutgerinnungsstörungen.
  - bei Porphyrie.

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

Natriumvalproat darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden (relative Gegenanzeige):

- bei Kleinkindern: In dieser Altersgruppe ist der Wirkstoff Natriumvalproat nur in Ausnahmefällen Mittel erster Wahl; er sollte nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden. Dies gilt in besonderem Maße für Kleinkinder, bei denen die gleichzeitige Behandlung mit mehreren Antiepileptika erforderlich ist. Natriumvalproat sollte in dieser Altersgruppe möglichst nur als Monotherapie eingesetzt werden.
- bei mehrfach behinderten Kindern und Jugendlichen mit schweren Anfallsformen.
- bei Knochenmarkschädigung.
- bei metabolische Erkrankungen, insbesondere angeborene Enzymmangelkrankheiten.
- bei Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie.
- wenn Sie HIV-positiv sind.
- bei systemischem Lupus erythematoses.
- 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.

Gelegentlich sind dosisunabhängige schwere Schädigungen der Leber mit tödlichem Ausgang beobachtet worden. Am häufigsten betroffen sind Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren, die an schweren epileptischen Anfällen leiden, besonders wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, mentale Retardierung und/oder eine angeborene Stoffwechselerkrankung vorliegen. Bei dieser Patientengruppe sollte die Anwendung des Wirkstoffes Natriumvalproat mit besonderer Vorsicht und als Monotherapie erfolgen. Die Erfahrung hat gezeigt, dass oberhalb dieser Altersgruppe (vor allem jenseits des 10. Lebensjahres) die Häufigkeit der Lebererkrankungen beträchtlich abnimmt. In der Mehrzahl der Fälle wurden Leberschäden innerhalb der ersten 6 Monate der Therapie beobachtet, insbesondere zwischen der 2. und 12. Woche, und zumeist bei der gleichzeitigen Anwendung anderer Antiepileptika. Deshalb sind Kinder und Jugendliche besonders in den ersten sechs Monaten ärztlich engmaschig zu überwachen. Die Anwendung von Natriumvalproat führt nur selten zu Reaktionen des Immunsystems. Trotzdem sollte bei Patienten, die Anzeichen eines Lupus erythematoses zeigen, der Einsatz nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

### Besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch und Kontrollmaßnahmen:

Schwere, lebensbedrohende Schädigungen von Leber oder Pankreas treten gelegentlich und dosisunabhängig auf und kommen fast ausschließlich in den ersten 6 Behandlungsmonaten vor. Betroffen sind vorwiegend Kinder unter 15 Jahren, besonders mehrfachbehinderte Kleinkinder unter Kombinationstherapie.

Meistens zeigen sich klinische Auffälligkeiten (Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Abneigung gegen gewohnte Speisen, Abneigung gegen Valproat, Müdigkeit, Schläppheit, Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Teilnahmslosigkeit, Unruhe und Bewegungsstörungen, körperliches Schwächegefühl, Zunahme von Frequenz/Schwere der Anfälle, Hämatoeme/Epistaxis, Ödeme der Augenlider/unteren Extremitäten, Ikterus) schon vor der Veränderung von Laborwerten. Besonders zu Behandlungsbeginn können die Leberenzyme auch unabhängig von einer Leberfunktionsstörung vorübergehend erhöht sein. Der klinischen Überwachung der Patienten kommt deshalb größere Bedeutung zu als den Laborbefunden.

Maßnahmen zur Früherkennung einer Leberschädigung: Vor Behandlungsbeginn sollte eine ausführliche klinische Untersuchung (insbesondere hinsichtlich Stoffwechselstörungen, Hepatopathie, Pankreasaffektionen 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 -assoziierten Faktoren vorgenommen werden. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen (besonders bei Fieber), die Eltern/Bezugspersonen sind auf mögliche 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 der 8., 12., 16., 22., 28., 40. und 52. Woche, Telefonkontakte in der 6., 10., 14., 19., 34. Woche. 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. 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 Pankreasaffektion oder Blutungsneigung, mehr als 2 – 3fache Erhöhung der Lebertransaminasen auch ohne klinische Zeichen (Enzyminduktion durch evtl. Begleitmedikation bedenken), leichter (eineihalb- bis zweifache) Erhöhung der Lebertransaminasen bei gleichzeitigem, akut fieberhaftem Infekt, ausgeprägter Störung des Gerinnungsstatus.

Bei Jugendlichen (etwa ab dem 15. Lebensjahr) und Erwachsenen sind im ersten Halbjahr monatliche Kontrollen des klinischen Befundes und der Laborparameter sowie in jedem Fall vor Therapiebeginn anzuraten.

### Weitere Vorsichtshinweise

Während der Behandlung mit Natriumvalproat kann es zu einem Anstieg des Ammoniakplasmaspiegels (Hyperammonämie) kommen. Deshalb ist beim Auftreten von Symptomen wie Apathie, Somnolenz, Erbrechen, Hypotonus sowie bei Zunahme der Anfallsfrequenz der Plasmaspiegel von Ammoniak und Valproinsäure zu bestimmen; ggf. ist die Dosis von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung zu reduzieren. Bei Verdacht auf eine bereits bestehende enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte der Ammoniakspiegel bereits vor Beginn der Therapie mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln bestimmt werden.

Zu beachten ist, dass zu Beginn einer Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung selten auch eine harmlose, meist vorübergehende Übelkeit, manchmal auch mit Erbrechen und Appetitlosigkeit auftreten kann, die sich von selbst oder bei Dosisverringerung wieder zurückbildet.

Bei der Beobachtung nicht-dosisabhängiger Nebenwirkungen ist das Absetzen des Medikamentes angezeigt.

Vor einem operativen oder zahnärztlichen Eingriff (z.B. dem Ziehen eines Zahns) ist der Gerinnungsstatus zu überprüfen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten wird eine engmaschige Kontrolle des Quick-Wertes empfohlen. Die gleichzeitige Einnahme von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung 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 „Bei Einnahme von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung mit anderen Arzneimitteln“ und 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Patienten mit vorausgegangener Knochenmarkschädigung müssen streng überwacht werden (Blutbildkontrollen).

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie muss ein Anstieg an freier Valproinsäure im Blut in Betracht gezogen und die Dosis entsprechend reduziert werden.

Sprechen Sie in diesen Fällen mit Ihrem Arzt.

### Bei Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung mit anderen Arzneimitteln:

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt. Bei Anwendung der Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung kann es prinzipiell zu allen Wechselwirkungen kommen, die bereits aus der Anwendung von oral

3. Wie ist Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

verabreichten Darreichungsformen mit Natriumvalproat bekannt sind. Bei gleichzeitiger Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung und anderen Antiepileptika ist zu beachten, dass eine wechselseitige Beeinflussung der Wirkstoffkonzentrationen im Plasma möglich ist.

#### a) Natriumvalproat wird beeinflusst von:

Enzyminduzierende Antiepileptika wie Phenobarbital, Phenytoin, Primidon und Carbamazepin können die Valproinsäure-Ausscheidung erhöhen und dadurch die Wirkung vermindern.

Felbamat erhöht dosisabhängig die Serumkonzentration von freier Valproinsäure linear um 18 %.

Mefloquin verstärkt den Abbau von Natriumvalproat und besitzt außerdem potentiell krampfauslösende Wirkung. Eine gleichzeitige Anwendung kann daher zu epileptischen Anfällen führen.

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

Die Serumkonzentration von Valproinsäure kann durch die gleichzeitige Gabe von Cimetidin, Fluoxetin und Erythromycin erhöht werden. Es sind jedoch auch Fälle beschrieben, in denen die Valproinsäurekonzentration im Serum durch gleichzeitige Fluoxetineinnahme erniedrigt wurde.

Die Wirkung von Natriumvalproat wird abgeschwächt durch Rifampicin (Mittel gegen Tuberkulose).

Bei gleichzeitiger Anwendung von Natriumvalproat und Antikoagulantien oder Acetylsalicylsäure kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen. Ebenso vermindert Acetylsalicylsäure die Bindung von Valproinsäure an Plasmaproteine. Deshalb werden bei gleichzeitiger Anwendung regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnungswerte empfohlen. Die gleichzeitige Gabe von Natriumvalproat und Acetylsalicylsäure sollte bei Fieber und Schmerzen, besonders bei Säuglingen und Kleinkindern, unterbleiben.

#### b) Natriumvalproat beeinflusst:

Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Erhöhung der Phenobarbital-Konzentration durch Natriumvalproat, die sich in einer starken Sedierung, besonders bei Kindern, äußern kann. Falls diese auftritt, muss die Phenobarbital- bzw. Primidondosis erniedrigt werden (Primidon wird z.T. zu Phenobarbital metabolisiert). Deshalb ist nach einer Kombinationstherapie im Rahmen der Akutbehandlung eines Status epilepticus in den ersten 24 Stunden sowie bei einer Kombinationsbehandlung im Rahmen einer elektiven Epilepsitherapie innerhalb der ersten 15 Tage eine sorgfältige Überwachung empfehlenswert. Bei bestehender Therapie mit Phenytoin kann durch die zusätzliche Gabe von Natriumvalproat oder einer Dosiserhöhung von Natriumvalproat die Menge des freien Phenytoins ansteigen (Konzentration des nicht eiweißgebundenen, wirksamen Anteils), ohne dass der Plasmaspiegel des Gesamtphenytoins erhöht ist. Dadurch kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere einer Hirnschädigung, erhöht werden (siehe auch Nebenwirkungen).

Während der Kombinationstherapie mit Valproinsäure und Carbamazepin wurden Symptome beschrieben, die möglicherweise auf die Potenzierung des toxischen Effekts von Carbamazepin durch Valproinsäure zurückzuführen sind. Klinisches Monitoring ist insbesondere zu Beginn der Kombinationstherapie angezeigt. Die Dosis sollte bei Bedarf angepasst werden. Valproinsäure kann den Spiegel von Carbamazepin-10,11-epoxid bis in den toxischen Bereich erhöhen, obwohl der Carbamazepin-Spiegel innerhalb des therapeutischen Bereichs bleibt.

Natriumvalproat verdrängt bei gesunden Probanden Diazepam aus der Plasmaalbuminbindung und hemmt dessen Metabolismus. In Kombinationsbehandlung kann die Konzentration von ungebundenen Diazepam erhöht sowie die Plasmaclearance und das Verteilungsvolumen der freien Diazepam-Fraktion (um 25%; 20%) reduziert werden. Die Halbwertszeit bleibt jedoch unverändert.

Die gleichzeitige Behandlung mit Natriumvalproat und Lorazepam hatte bei Gesunden eine Erniedrigung der Plasmaclearance von Lorazepam um bis 40 % zur Folge.

Der Plasmaspiegel von Phenytoin kann bei Kindern nach gleichzeitiger Verabreichung von Clonazepam und Natriumvalproat erhöht werden.

Natriumvalproat hemmt den Metabolismus von Lamotrigin, dessen Dosierung daher ggf. angepasst werden sollte. Es gibt Verdachtsmomente, dass bei einer Kombination von Lamotrigin und Valproinsäure/Natriumvalproat das Risiko von Hautreaktionen erhöht ist, da einzelne Fälle schwerer Hautreaktionen berichtet wurden, die innerhalb von 6 Wochen nach Beginn der Kombinationstherapie auftraten und sich teilweise nach Absetzen der Medikation oder erst nach entsprechender Behandlung zurückbildeten.

Natriumvalproat kann den Serumspiegel von Felbamat um ca. 50 % erhöhen. Auch der Metabolismus und die Proteinbindung von anderen Wirkstoffen wie Codein werden beeinflusst.

Natriumvalproat kann die zentraldämpfende Wirkung von Arzneimitteln (z.B. Barbiturate, Neuroleptika, Benzodiazepine, Antidepressiva, MAO-Hemmer) verstärken. Bei entsprechender Kombination sollten die Patienten sorgfältig beobachtet und die Dosierungen gegebenenfalls angepasst werden.

Da Natriumvalproat teilweise zu Ketonkörpern metabolisiert wird, sollte bei Diabetikern mit Verdacht auf Ketoacidose die Möglichkeit einer falsch-positiven Reaktion eines Tests auf Ketonkörper-Ausscheidung berücksichtigt werden.

Valproinsäure erhöht möglicherweise die Serumkonzentration von Zidovudin, was zu verstärkter Toxizität des Zidovudins führen kann.

Natriumvalproat verstärkt die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von Nimodipin (Mittel zur Behandlung von altersbedingten Hirnleistungsstörungen) und Ethosuximid (Mittel gegen Anfallsleiden).

Natriumvalproat verstärkt die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von Gerinnungshemmern (z.B. Vitamin-K-Antagonisten), so dass die Blutungsneigung erhöht sein kann.

#### c) Sonstige mögliche Wechselwirkungen:

Die Wirkung von empfängnisverhütenden Hormonpräparaten („Pille“) wird durch Natriumvalproat nicht vermindert, weil Natriumvalproat keine enzym-induzierende Wirkung besitzt.

Es wird darauf hingewiesen, dass potentiell hepatotoxische Arzneimittel, wie auch Alkohol, die Lebertoxizität von Natriumvalproat verstärken können. 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 einer Kombinationstherapie mit Lithium sollte die Plasmakonzentration beider Arzneistoffe regelmäßig überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Natriumvalproat und Clonazepam trat bei Patienten mit Anfällen vom Absence-Typ in der Vorgeschichte ein Absence-Status auf.

Bei einer Patientin mit schizoaffektiver Störung trat unter gleichzeitiger Behandlung mit Natriumvalproat, Sertralin (Antidepressivum) und Risperidon (Neuroleptikum) eine Katatonie auf.

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

Bitte beachten Sie, dass diese Angaben auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten können.

### Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung sollten Sie keinen Alkohol trinken.

### Schwangerschaft und Stillzeit

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

Bevor eine Behandlung mit Valproinsäure bei Frauen im gebärfähigen Alter, die an Epilepsie leiden, begonnen wird, sollte der Rat eines Spezialisten eingeholt werden. Die Frauen sollten auf die Notwendigkeit von Planung und Überwachung einer Schwangerschaft hingewiesen werden. Während der Anwendung Valproinsäure-haltiger Arzneimittel sollte eine wirksame Verhütungsmethode angewendet werden.

Wegen der potenziellen Risiken für den Fötus sollte der Nutzen einer Anwendung gegen die Risiken abgewogen werden. Wenn die Behandlung mit Valproat als notwendig erachtet wird, sollten die im Folgenden beschriebenen Vorsichtsmaßnahmen berücksichtigt werden, um das potenzielle teratogene Risiko zu minimieren.

#### Schwangerschaft

##### Risiken, die mit einer Epilepsie und mit Antiepileptika in Verbindung gebracht werden, basieren auf Erfahrungen behandelter Schwangerer.

Es konnte gezeigt werden, dass die Rate von Missbildungen bei Nachkommen von Müttern, die unter Epilepsie leiden und antiepileptisch behandelt werden, 2 bis 3 mal höher ist als die Rate (etwa 3%), die bei der Gesamtpopulation berichtet wird.

Eine Zunahme der Anzahl von Kindern mit Missbildungen wurde nach Mehrfachtherapie berichtet. Die Missbildungen sind am häufigsten Lippen-Gaumen-Spalten und kardiovaskuläre Fehlbildungen.

Selten wurden Entwicklungsverzögerungen bei Kindern, die von Müttern geboren wurden, die an Epilepsie litten, beobachtet. Eine Differenzierung, ob genetische, soziale Umweltfaktoren, die mütterliche Epilepsie oder die antiepileptische Behandlung diesen Entwicklungsverzögerungen zu Grunde liegen, ist nicht möglich.

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

Trotz der Risiken sollte die Behandlung mit Antiepileptika während der Schwangerschaft nicht ohne ärztliche Zustimmung unterbrochen werden, da ein plötzlicher Therapieabbruch bzw. eine unkontrollierte Verminderung der Dosis zu epileptischen Anfällen führen können, welche ernste Konsequenzen für beide, die Mutter und den Fötus, haben könnten.

##### Risiken, die mit Valproinsäure in Verbindung gebracht werden

Valproinsäure passiert die Plazenta und erreicht im fetalen Serum höhere Konzentrationen als im maternalen Serum.

Das Risiko der Entwicklung einer Meningomyelozele ist bei Exposition in der Frühschwangerschaft (1. Trimenon) erhöht. Daneben ist bei Müttern von Kindern, die an Epilepsie leiden und mit Valproinsäure behandelt werden, eine erhöhte Rate anderer leichter oder schwerwiegender Fehlbildungen, Missbildungen der Extremitäten und des Herz-Kreislaufsystems sowie Mehrfachanomalien der verschiedensten Organsysteme berichtet worden. Ein fetales Antiepileptika-Syndrom ist bekannt. Einige Daten weisen auf die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen der intrauterinen Valproatwirkung und dem Risiko von Entwicklungsverzögerungen (häufiger in Verbindung mit kraniofazialen Abnormalitäten), insbesondere des verbalen IQ, hin.



Eine frühzeitige Folsäuresubstitution (5 mg/Tag) sollte während der Schwangerschaft, möglichst jedoch schon bei der Planung einer Schwangerschaft bzw. vor Konzeption durchgeführt werden, um das Risiko von Neuralrohrdefekten zu vermindern.

Falls Valproinsäure-haltige Arzneimittel unverzichtbar sind, sollten diese in der Schwangerschaft, besonders im ersten Trimenon, in der niedrigsten anfallskontrollierenden Dosis angewendet und auf eine Kombination mit anderen Antiepileptika sollte verzichtet werden.

Da Fehlbildungen mit großer Wahrscheinlichkeit durch Spitzenkonzentrationen im Serum ausgelöst werden, sollte bei Kinderwunsch, auf jeden Fall jedoch zwischen dem 20. und 40. Schwangerschaftstag, die Tagesdosis in mehreren kleinen Dosen über den Tag verteilt eingenommen werden.

Zusätzlich sollte eine regelmäßige Kontrolle der Serumkonzentration der Valproinsäure vorgenommen werden, da offenbar bei gleich bleibender Dosierung die Serumkonzentration im Verlauf der Schwangerschaft erheblichen Veränderungen unterliegen kann. Nach einer ungefähr gleich bleibenden Konzentration der freien Valproinsäure im ersten und zweiten Trimenon wurde ein Anstieg im dritten Trimenon bis zum Geburtstermin auf das Dreifache beobachtet.

Pränataldiagnostische Maßnahmen zur Früherkennung von Schädigungen (Ultraschall und  $\alpha$ -Fetoproteinbestimmung) werden empfohlen.

#### Risiken für Neugeborene

Es liegen Fallberichte über eine Störung der Blutgerinnung (hämorrhagisches Syndrom) bei Neugeborenen vor, deren Mütter während der Schwangerschaft mit Valproinsäure behandelt worden waren. Dieses Syndrom ist auf eine Hypofibrinogenämie zurückzuführen. Auch von Todesfällen durch völliges Fehlen von Fibrin ist berichtet worden. Die Hypofibrinogenämie tritt möglicherweise gemeinsam mit einem Abfall der Gerinnungsfaktoren auf. Dennoch muss dieses Syndrom von einem Abfall Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren, der durch Enzyminduktoren wie Phenobarbital verursacht wird, unterschieden werden. Daher sollten Blutplättchen, Fibrinogenpegel und Gerinnungsfaktoren bei Neugeborenen untersucht und Gerinnungstests durchgeführt werden. Entzugserscheinungen sind bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproinsäure-haltige Arzneimittel einnahmen, beschrieben worden.

#### Stillzeit

Valproinsäure tritt in geringer Menge (1 – 10 % des mütterlichen Serumspiegels) in die Muttermilch über. Bisher sind bei gestillten Kindern, die während der neonatalen Periode überwacht wurden, keine klinischen Symptome aufgetreten.

#### Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Sollten Sie nach einer parenteralen Verabreichung die Absicht haben, am Straßenverkehr teilzunehmen oder andere gefährliche Tätigkeiten auszuüben, ist zu beachten, dass das Reaktionsvermögen durch zentralnervöse Wirkungen wie z. B. Schläfrigkeit, Verwirrtheit so weit verändert sein kann, dass – unabhängig von der Auswirkung des zu behandelnden Grundleidens – die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen oder zur Durchführung von Tätigkeiten, die mit Sturz- oder Unfallgefahr einhergehen, beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei höherer Dosierung und/oder Kombination mit anderen, ebenfalls am Zentralnervensystem angreifenden Arzneimitteln sowie Alkohol.

#### 3. WIE IST ORFIRIL® 100 MG/ML INJEKTIONS-LÖSUNG ANZUWENDEN?

Wenden Sie Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung immer genau nach der Anweisung des Arztes an. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Injektionslösung zur intravenösen Anwendung

Die optimale Einstellung des Patienten auf die parenterale Dosierung sollte sich neben dem Serumspiegel primär nach der Anfallskontrolle richten.

Bei der Umstellung auf die parenterale Gabe von Natriumvalproat sollte die zuvor oral gegebene Dosis angestrebt werden.

Engmaschige Kontrollen der Serumspiegel und ggf. Dosisanpassungen sind während der Umstellung auf eine parenterale Therapie, während der Behandlung und während der Umstellung zurück auf eine orale Therapie durchzuführen. Dies gilt insbesondere für Patienten, die höhere Dosen von Natriumvalproat erhalten sowie für Patienten, die zusätzlich Arzneimittel erhalten, die den Stoffwechsel der Valproinsäure beeinflussen.

In der Regel wird die Lösung 8 Stunden nach der letzten oralen Gabe in Form einer Kurzinfusion verabreicht.

**Dosierung bei vorübergehender intravenöser Anwendung bei zuvor auf orale Valproinsäure eingestellte Patienten mit Epilepsie:**

##### 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 in oraler Therapie (z. B. 2mal 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 maximal 30 mg Natriumvalproat/kg KG. Die Infusionsgeschwindigkeit über 24 Stunden sollte 1,25 mg/kg KG/h nicht überschreiten.

Aufgrund der Erfahrungen mit Patienten, die Natriumvalproat oral erhielten, gelten folgende Dosierungsrichtlinien

<u>Kinder</u>	30 mg Natriumvalproat/kg KG/Tag
<u>Jugendliche</u>	25 mg Natriumvalproat/kg KG/Tag
<u>Erwachsene</u> und ältere Patienten	20 mg Natriumvalproat/kg KG/Tag

Bei wiederholter Kurzinfusion bzw. kontinuierlicher Infusion darf eine maximale Tagesdosis von 2400 mg Natriumvalproat nicht überschritten werden.

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

Initialbolus von 10 – 20 mg/kg Körpergewicht Natriumvalproat innerhalb von 5 – 10 Minuten. Nach der Initialdosis erfolgt dann eine kontinuierliche Infusion mit maximal 6 mg/kg KG/Tag. Falls der Patient Lamotrigin oder Felbamate einnimmt, sollte die Erhaltungsdosis 100 mg Natriumvalproat/Tag nicht überschreiten. Die Infusionsdauer sollte mindestens 24 Stunden betragen.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hypoproteinämie muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Blut in Betracht gezogen und die Dosis ggf. reduziert werden. Entscheidend für eine Dosisanpassung sollte jedoch das klinische Bild sein, da eine Bestimmung der Valproinsäuregesamtkonzentration im Serum zu falschen Schlussfolgerungen führen kann.

Die Maximaldosis (über 24 Stunden) darf nur im Ausnahmefall auf ausdrückliche Anweisung des Arztes angewendet werden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie den Eindruck haben, dass die Wirkung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung zu stark oder zu schwach ist.

#### Art der Anwendung

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung ist nur zur intravenösen Infusion bestimmt. Intramuskuläre, subkutane, intraarterielle, paravasale oder perivenöse Gaben sind wegen möglicher Gewebsschäden zu vermeiden.

##### a) Kurzinfusion

Die Injektionslösung soll langsam (über ca. 45 Minuten) ausschließlich intravenös (in wiederholten Gaben als Kurzinfusion) verabreicht werden.

Weitere Angaben zur Infusionsgeschwindigkeit und -dauer sind der Dosierungsanleitung (s.o.) zu entnehmen.

b) Die Injektionslösung kann auch als Zusatz in folgenden Infusionslösungen als kontinuierliche Infusion verabreicht werden:

- in 0,9 %iger isotonischer Natriumchloridlösung (Kochsalzlösung) oder
- in 5 %iger Glucoselösung

Weitere Angaben zur Infusionsgeschwindigkeit und -dauer sind der Dosierungsanleitung (s.o.) zu entnehmen.

Die Verdünnung muss unter aseptischen Bedingungen durchgeführt werden. Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme bestimmt. Reste der Lösung sollen verworfen werden.

Die zu verabreichende Lösung ist vor Anwendung visuell auf Verunreinigungen, Ausfällungen oder Farbveränderungen zu kontrollieren.

#### Dauer der Anwendung

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung wird so früh wie möglich, meist innerhalb weniger Tage wieder durch eine orale Darreichungsform eines natriumvalproat-haltigen Arzneimittels ersetzt.

In der Regel kann damit 6 bis 8 Stunden nach Beenden der Kurzinfusion/Dauerinfusion begonnen werden.

**Wenn Sie eine größere Menge von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung angewendet haben, als Sie sollten:**

Es können die unter Nebenwirkungen genannten unerwünschten Wirkungen verstärkt auftreten. Im Falle einer Überdosierung sollte so bald wie möglich ein Arzt/Notarzt zu Rate gezogen und, wenn möglich, das Arzneimittel sowie diese Gebrauchsinformation vorgelegt werden.

**Wenn Sie eine Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung vergessen haben:**

Wenden Sie keinesfalls die doppelte Dosis an. Bitte wenden Sie zum nächsten vorgesehenen Zeitpunkt die Dosis an, wie es Ihr Arzt verordnet hat.

**Wenn Sie die Anwendung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung abbrechen:**

Sollten Sie die Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung unterbrechen oder beenden wollen, besprechen Sie dies vorher mit Ihrem Arzt. Beenden Sie nicht eigenmächtig ohne ärztliche Beratung die medikamentöse Behandlung. Sie können damit den Therapieerfolg gefährden. Die Dauer der Behandlung und die Höhe der Dosis sind individuell verschieden und werden von Ihrem Arzt festgelegt.

#### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten können. Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

**Sehr häufig:** mehr als 1 von 10 Behandelten

**Häufig:** weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten

**Gelegentlich:** weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten

**Selten:** weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10000 Behandelten

**Sehr selten:** weniger als 1 von 10000 Behandelten, oder unbekannt

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

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

Gelegentlich traten schmerzhafte und entzündliche Reaktionen oder nur entzündliche Reaktionen allein oder Brennen an der Injektionsstelle auf sowie Kopfschmerzen, Übelkeit ohne Erbrechen, Benommenheit und Geschmacksstörungen; seltener Bauchschmerzen, unspezifischer Schmerz, Durchfall, Übelkeit mit Erbrechen, Schluckauf und Tremor. Über Schwindel wurde berichtet.

In Einzelfällen wurde metabolische Acidose beobachtet.

Darüber hinaus wurde über einzelne Fälle von Hyperammonämie, Enzephalopathie, Konfusion, Thrombozytopenie und Konvulsion berichtet, die jedoch nicht mit der parenteralen Verabreichung von Natriumvalproat ursächlich assoziiert sind (siehe Nebenwirkungen unter oraler Gabe).

Bei versehentlich intraarterieller, paravasaler oder intramuskulärer bzw. subkutaner Applikation ist mit Gewebsschäden zu rechnen.

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

Sehr häufig kann eine isoliert und mäßig ausgeprägte Hyperammonämie ohne Veränderung der Leberfunktionsparameter auftreten, die keinen Abbruch der Behandlung erfordert.

Dosisabhängig werden häufig Gewichtszunahme oder -abnahme, erhöhter Appetit oder auch Appetitlosigkeit, Benommenheit, Schläfrigkeit, vorübergehender Haarverlust (beim Nachwachsen lockigeres Haar) sowie Veränderungen der Haarfarbe (z. B. Grauwerden der Haare), Tremor oder Parästhesien beobachtet.

Gelegentlich werden Hyperosalivation, Diarrhoe, periphere Ödeme, Blutungen, Kopfschmerzen, Spastizität, Ataxie, Reizbarkeit, Hyperaktivität, Verwirrtheit, besonders zu Beginn der Therapie, berichtet.

Ebenfalls gelegentlich wurden Fälle von Stupor bis hin zum vorübergehenden Koma beobachtet, die zum Teil mit einer erhöhten Anfallsfrequenz verbunden waren und deren Erscheinungsbild sich bei der Verringerung der Dosis oder Absetzen des Arzneimittels zurückbildete. Die Mehrzahl dieser Fälle trat bei einer Kombinationstherapie (insbesondere mit Phenobarbital) oder nach einer raschen Dosiserhöhung auf.

Gelegentlich wurden zu Beginn der Behandlung gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Magenschmerzen) beobachtet, die sich trotz Beibehalten der Therapie nach wenigen Tagen zurückbildeten.

Weiterhin wurden Tinnitus, Halluzinationen sowie bei Kindern Enuresis beobachtet.

Häufig tritt eine Thrombozytopenie oder Leukopenie auf, die sich oft unter Beibehalten der Medikation, aber immer nach Absetzen von Natriumvalproat vollständig zurückbildet.

Sehr selten kann eine Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion zu Lymphopenie, Neutropenie, Pancytopenie oder Anämie führen.

Natriumvalproat kann zu einer erniedrigten Konzentration von Fibrinogen und/oder Faktor VIII führen sowie die sekundäre Phase der Plättchenaggregation hemmen und dadurch eine verlängerte Blutungszeit bedingen.

Die Anwendung von Natriumvalproat führte seltener zu Reaktionen der Haut (Hautausschlag, Erythema multiforme) und zu Veränderungen in den immunologischen Abwehrmechanismen (Vaskulitis, Lupus erythematoses). Daneben wurde in Ausnahmefällen von schweren Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom) berichtet.

Von allergischen Reaktionen sowie vom Auftreten des Syndroms der Medikamentenreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) wurde berichtet.

Eine Amenorrhoe kann seltener auftreten; seltener wurde über erhöhte Testosteronspiegel und polyzystische Ovarien berichtet.

Gelegentlich wurde kurz nach Anwendung von Natriumvalproat eine dosisunabhängige Enzephalopathie beobachtet, deren Pathogenese nicht geklärt ist und die nach Absetzen des Arzneimittels reversibel ist. Dabei wurden in einigen Fällen erhöhte Ammoniakplasmaspiegel sowie bei Kombinationstherapie mit Phenobarbital ein Anstieg des Phenobarbitalspiegels beschrieben.

Selten wurden, vor allem bei höherer Dosierung oder in Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, auch chronische Enzephalopathien mit neurologischer Symptomatik sowie Störungen höherer kortikaler Funktionen berichtet, deren Entstehungsmechanismus ebenfalls nicht ausreichend geklärt wurde.

Über das Auftreten von unerwünscht starker Beruhigung und reversiblen extrapyramidalen Störungen (Bewegungsstörungen, die die Steuerung der Muskel-tätigkeit durch das Gehirn beeinflussen) während der Behandlung mit Valproinsäure wurde berichtet.

Selten wurde über ein nach Absetzen von Natriumvalproat reversibles Fanconi-Syndrom (metabolische Acidose, Phosphaturie, Aminoacidurie, Glucosurie) in der Literatur berichtet.

Selten kann es zu einer Hyperinsulinämie, einem erniedrigten Spiegel des insulinartigen Wachstumsfaktor-Bindungsproteins sowie Hypothermie (Absenkung der Körpertemperatur) kommen.

Sehr selten kann es zu einer Hyponatriämie kommen. Vom Auftreten des Syndroms der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH) wurde berichtet.

Über veränderte Schilddrüsenfunktionswerte im Blut wurde berichtet. Die klinische Bedeutung dieser Veränderungen ist unklar.

Über Fälle von Osteoporose wurde berichtet.

Gelegentlich kommt es zu einem vorübergehenden Koma, das in einigen Fällen mit einer Zunahme von Anfällen assoziiert ist.

Über Fälle von eosinophilem Pleuraerguss (Flüssigkeitsansammlung unter dem Rippenfell) wurde berichtet.

Über einen vorübergehenden oder auch bleibenden Hörverlust wurde berichtet, wobei ein ursächlicher Zusammenhang mit der Einnahme von Natriumvalproat nicht gesichert ist.

Bei einer Langzeittherapie (die in der Regel nur für die oralen Darreichungsformen in Betracht kommt) zusammen mit anderen Antiepileptika, insbesondere Phenytoin, kann es zu Zeichen einer Enzephalopathie kommen: vermehrte Krampfanfälle, Antriebslosigkeit, Stupor, muskuläre Hypotonie, choreatiforme Dyskinesien und schwere Allgemeinveränderungen im EEG.

Häufig kommt es zu einer Erhöhung der Leberwerte im Blut. Gelegentlich kommen dosisunabhängig schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberfunktionsstörungen vor. Bei Kindern ist, besonders bei zusätzlicher gleichzeitiger Einnahme anderer Antiepileptika, das Risiko einer Leberschädigung deutlich erhöht.

Selten ist über eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse, teilweise mit tödlichem Ausgang, berichtet worden.

Einzelfälle von Demenz, vergesellschaftet mit zerebraler Atrophie, die nach Absetzen der Medikation reversibel waren, wurden ebenfalls berichtet.

*Besondere Aufmerksamkeit muss auf folgende Anzeichen einer Leberschädigung gerichtet werden:*

Verringerung antiepileptischer Wirkung, die durch Wiederauftreten oder Zunahme von epileptischen Anfällen gekennzeichnet ist; länger andauernde Symptome wie Teilnahmslosigkeit, körperliches Schwächegefühl, Appetitlosigkeit, Übelkeit oder wiederholtes Erbrechen, unklare Oberbauchbeschwerden, vermehrte Ödeme im ganzen Körper oder in Teilen davon, Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Unruhe und Bewegungsstörungen. In seltenen Fällen wurden auch Schädigungen der Bauchspeicheldrüse mit ähnlichen Beschwerden beobachtet. Hinsichtlich dieser Anzeichen sollten Säuglinge und Kleinkinder ärztlich engmaschig überwacht werden. Sind die oben erwähnten Beschwerden anhaltend oder schwerwiegend, so sind neben einer gründlichen Untersuchung auch entsprechende Laboruntersuchungen vorzunehmen.

**5. WIE IST ORFIRIL® 100 MG/ML INJEKTIONS-LÖSUNG AUFZUBEWAHREN?**

Bewahren Sie das Arzneimittel so auf, dass es für Kinder unzugänglich ist.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und dem Behältnis angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats.

#### Aufbewahrungsbedingungen:

Nicht einfrieren!

#### Hinweise auf Haltbarkeit nach Anbruch:

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.

Das Arzneimittel darf nicht entsorgt werden im Abwasser oder Haushaltsmüll. Fragen Sie Ihren Apotheker wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

#### 6. WEITERE INFORMATIONEN

##### Das 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**

5 farblose one-point-cut (OPC) Glasampullen mit 3 bzw. 10 ml Injektionslösung

##### Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH

Weg beim Jäger 214 · D-22335 Hamburg

Telefon: (040) 5 91 01 525 · Telefax: (040) 5 91 01 377

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im August 2010.**

##### Weitere Darreichungsformen

Beutel mit Retard-Minitabletten

Orfiril® long 500 mg und Orfiril® long 1000 mg

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