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

Orfiril® 300

300 mg, magensaftresistente Dragees

Wirkstoff: Natriumvalproat

WARNHINWEIS

Wird Orfiril 300, Natriumvalproat während der Schwangerschaft eingenommen, kann es beim ungeborenen Kind zu schwerwiegenden Schädigungen führen. Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie während der gesamten Behandlung mit Orfiril 300 ohne Unterbrechung eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Ihr Arzt wird dieses mit Ihnen besprechen, Sie müssen aber auch den in Abschnitt 2 dieser Packungsbeilage angegebenen Anweisungen folgen.

Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, oder vermuten, schwanger zu sein.

Sie dürfen die Einnahme von Orfiril 300 nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert, da sich ansonsten Ihr Zustand verschlechtern kann.

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Orfiril 300 und wofür wird es angewendet?

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

- Anfällen, die von beiden Gehirnhälften ausgehen (generalisierte Anfälle, z. B. Absencen, myoklonische und tonisch-klonische Anfälle).
- Anfällen, die von einem umschriebenen Gebiet des Gehirns ausgehen (fokalen Anfällen) und sich unter Umständen auf beide Hirnhälften ausbreiten (sekundär generalisierte Anfälle).

– Orfiril 300 kann bei anderen Anfallsformen, z. B. fokalen Anfällen mit einfacher und gemischter (komplexer) Symptomatik sowie bei Anfällen, die sich von einem umschriebenen 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.
– wenn Sie einen genetischen Defekt haben, der eine mitochondriale Erkrankung verursacht (z.B. Alpers-Huttenlocher-Syndrom).
– wenn bei Ihnen eine Störung des Harnstoffzyklus (bestimmte Stoffwechselerkrankung) vorliegt.
– wenn bei Ihnen ein unbehandelter Carnitinmangel (eine sehr seltene Stoffwechselerkrankung) vorliegt.
– Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Orfiril 300 nicht zur Behandlung von Epilepsie anwenden, es sei denn, es stehen keine anderen wirksamen Alternativen für Sie zur Verfügung.
– Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, dürfen Sie Orfiril 300 nicht zur Behandlung von Epilepsie einnehmen, es sei denn, dass Sie während der gesamten Behandlung mit Orfiril 300 eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Sie dürfen weder die Einnahme von Orfiril 300 noch Ihre Empfängnisverhütung beenden, bevor Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Ihr Arzt wird Sie weiter beraten (siehe unter “Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit – Wichtige Hinweise für Frauen“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Orfiril 300 einnehmen.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt
– Bei Symptomen für eine Leber- und/oder Bauchspeicheldrüsenschädigung (siehe unter „Leber- und/oder Bauchspeicheldrüsenschädigung“).
Das Risiko einer Leberschädigung ist erhöht, wenn Orfiril 300 von Kindern unter 3 Jahren, Personen, die gleichzeitig andere Antiepileptika einnehmen oder andere neurologische oder Stoffwechselerkrankungen und schwere Formen der Epilepsie haben, eingenommen wird.
– Wenn Sie oder Ihr Kind Probleme wie Gleichgewichts- und Koordinationsstörungen, Abgeschlagenheit oder verminderte Aufmerksamkeit, Erbrechen entwickeln, informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt. Dies kann auf einen erhöhten Ammoniakspiegel in Ihrem Blut zurückzuführen sein.
– Bei einer Verschlimmerung Ihrer Krampfanfälle. Wie bei anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsie kann es auch unter der Behandlung mit Orfiril 300 zu einer Zunahme der Häufigkeit oder Schwere von Krampfanfällen kommen. Benachrichtigen Sie in diesem Fall umgehend Ihren Arzt.
– Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Orfiril 300 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.

Sprechen Sie vor Behandlungsbeginn mit Ihrem Arzt,
– 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).
– wenn bei Ihnen der Verdacht auf Stoffwechselstörungen besteht, insbesondere angeborener Enzymmangelkrankheiten wie eine Störung des Harnstoffzyklus, da dadurch ein Risiko eines erhöhten Ammoniakspiegels im Blut besteht.
– wenn Sie eine seltene Erkrankung namens „Carnitin-Palmitoyl-Transferase-(CPT-)II-Mangel“ haben, da bei Ihnen ein erhöhtes Risiko für Muskelerkrankungen besteht.
– wenn Ihnen bekannt ist oder Ihr Arzt vermutet, dass es in Ihrer Familie eine durch einen genetischen Defekt verursachte mitochondriale Erkrankung gibt, da dadurch das Risiko einer Leberschädigung besteht.

- wenn bei Ihnen die Aufnahme von Carnitin, das in Fleisch und Milchprodukten enthalten ist, über die Nahrung beeinträchtigt ist, insbesondere bei Kindern unter 10 Jahren
- wenn bei Ihnen ein Carnitinmangel besteht und Sie Carnitin einnehmen
- 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.

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

Leber- und/oder Bauchspeicheldrüsenschädigung
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, Schlappheit, Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Teilnahmslosigkeit, Unruhe und Bewegungsstörungen, körperliches Schwächegefühl, Zunahme von Häufigkeit/Schwere der Anfälle, auffällig häufig blaue Flecken/Nasenbluten, Wassereinlagerungen in den Augenlidern oder Beinen und Gelbsucht.
In seltenen Fällen wurde auch eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse mit ähnlichen Beschwerden beobachtet.
Besonders zu Behandlungsbeginn können die Leberenzyme auch unabhängig von einer Leberfunktionsstörung vorübergehend erhöht sein. Der klinischen Überwachung der Patienten kommt deshalb größere Bedeutung zu als den Laborbefunden.

Maßnahmen zur Früherkennung einer Leberschädigung:
Vor Behandlungsbeginn sollte eine ausführliche klinische Untersuchung (insbesondere hinsichtlich Stoffwechselstörungen, Erkrankung der Leber oder Bauchspeicheldrüse und Gerinnungsstörungen) und laborchemische Bestimmung von Blutbild mit Thrombozyten, Bilirubin, SGOT, SGPT, γ-GT, alkalischer Phosphatase, Lipase, α-Amylase im Blut, Blutzucker, Gesamteiweiß, Quick, PTT, Fibrinogen, Faktor VIII und – assoziierte 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 (Enzyminduktion durch evtl. 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 der Laborwerte sowie in jedem Fall vor Therapiebeginn zu empfehlen.

Kinder und Jugendliche
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.

Die gleichzeitige Einnahme von Orfiril 300 und Acetylsalicylsäure sollte bei fieberhaften Erkrankungen bei Säuglingen und Kindern unterbleiben und bei Jugendlichen nur auf ausdrückliche ärztliche Anweisung erfolgen.
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).
– Protease-Inhibitoren wie Lopinavir oder Ritonavir (Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen)
– Colestyramin (Mittel zur Senkung der Blutfette)
– Östrogenhaltige Mittel (einschließlich bestimmter empfängnisverhütender Hormonpräparate)
– Metamizol (Mittel zur Behandlung von Schmerzen und Fieber)
– Methotrexat (zur Behandlung von Krebs- oder entzündlichen Erkrankungen).

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 Plasmaeiweiß); 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 (u.a. Nortriptylin).
- Codein (u. a. in Hustenmitteln enthalten)
- Zidovudin (Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen)
- Nimodipin (Mittel zur Behandlung von altersbedingten Hirnleistungsstörungen)
- Ethosuximid (Mittel gegen Anfallsleiden)
- Gerinnungshemmern (z. B. Vitamin-K-Antagonisten), so dass die Blutungsneigung erhöht sein kann.
- Rufinamid (Mittel gegen Anfallsleiden), insbesondere bei Kindern ist Vorsicht geboten
- Propofol (Mittel zur Narkose)

Bei Kindern kann der Serumspiegel von Phenytoin (anderes Arzneimittel gegen Anfälle) bei gleichzeitiger Verabreichung von Clonazepam (Benzodiazepin; angst- und spannungslösendes Arzneimittel sowie Arzneimittel gegen Anfälle) und Valproinsäure erhöht werden. Insbesondere bei der Kombination von Orfiril 300 mit anderen Arzneimitteln gegen Krampfanfälle, Depressionen und seelische Erkrankungen können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Daher dürfen diese Arzneimittel nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt mit Orfiril 300 kombiniert werden.
Bei gleichzeitiger Behandlung mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln und Clonazepam (Arzneimittel gegen Anfälle) 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 fiebersenkendes Arzneimittel) kann bei gleichzeitiger Einnahme mit Orfiril 300 zu einer erhöhten Blutungsneigung führen (siehe auch Abschnitt "Kinder" unter 2. "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen" und 4. "Welche Nebenwirkungen sind möglich?").
- Bei Diabetikern kann eine Untersuchung auf Keton-Körper im Urin falsch positiv ausfallen, da Valproinsäure selbst teilweise zu Keton-Körpern verstoffwechselt wird.
- Andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel belasten, können das Risiko der Entstehung von Leberschäden erhöhen, wie beispielsweise Cannabidiol (zur Behandlung von Epilepsie und anderen Erkrankungen).
- 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 Topiramat (Mittel gegen Anfallsleiden) ist über Anzeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) und/oder einen Anstieg des Ammoniakspiegels im Blut berichtet worden.
- Wird Orfiril 300 zusammen mit Acetazolamid (Mittel zur Behandlung von grünem Star [Glaukom]) angewendet, kann es zu einem Anstieg des Ammoniakspiegels im Blut mit dem Risiko einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) kommen.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Valproinsäure mit Lithium (Mittel zur Behandlung manisch-depressiver Erkrankungen) sollten die Blutspiegel beider Arzneistoffe regelmäßig gemessen werden.
- Die Wirkung von empfängnisverhütenden Hormonpräparaten ("Pille") wird durch Orfiril 300 nicht vermindert.
- Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und Quetiapin (ein Arzneimittel zur Behandlung psychischer Störungen) kann das Risiko einer verminderten Anzahl an weißen Blutkörperchen (Leukopenie, Neutropenie) erhöhen.
- Orfiril 300 kann die Plasmakonzentration von Olanzapin (ein Arzneimittel zur Behandlung psychischer Störungen) erniedrigen.
- Einige Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen, die Pivalate enthalten (z. B. Pivampicillin, Adevofirdipivoxil), können bei gleichzeitiger Anwendung mit Valproat das Risiko für einen Carnitinmangel erhöhen.

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

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

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit
Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen,

schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wichtige Hinweise für Frauen

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

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

– Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, oder wenn Sie schwanger sind.
– Valproat birgt ein Risiko, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Je höher die Dosis, desto höher das Risiko, es sind jedoch alle Dosen risikobehaftet, einschließlich der Anwendung von Valproat in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsie.
– Das Arzneimittel kann schwerwiegende Geburtsfehler verursachen und nach der Geburt die körperliche und geistige Entwicklung des Kindes während des Wachstums beeinträchtigen. Zu den am häufigsten gemeldeten Geburtsfehlern zählen *Spina bifida* (bei der die Knochen der Wirbelsäule nicht normal ausgebildet sind), Gesichts- und Schädeldeformationen, Missbildungen des Herzens, der Nieren, der Harnwege, der Sexualorgane, Gliedmaßendefekte sowie mehrere damit verbundene Fehlbildungen, die mehrere Organe und Körperteile betreffen. Geburtsfehler können zu Behinderungen führen, die schwerwiegend sein können.
– Über Hörprobleme oder Taubheit wurde bei Kindern berichtet, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren.
– Bei Kindern, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren, wurden Fehlbildungen der Augen in Verbindung mit anderen angeborenen Fehlbildungen festgestellt. Diese Augenfehlbildungen können das Sehvermögen beeinträchtigen.
– Wenn Sie Valproat während der Schwangerschaft einnehmen, haben Sie ein höheres Risiko als andere Frauen, ein Kind mit Geburtsfehlern zu bekommen, die eine medizinische Behandlung erfordern. Da Valproat seit vielen Jahren angewendet wird, ist bekannt, dass bei Frauen, die Valproat einnehmen, ungefähr 11 von 100 Neugeborenen mit Geburtsfehlern zur Welt kommen. Im Vergleich dazu sind es 2-3 von 100 Neugeborenen bei Frauen ohne Epilepsie.
– Schätzungen zufolge kann es bei bis zu 30-40 % der Kinder im Vorschulalter, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, zu Problemen in der frühkindlichen Entwicklung kommen. Die betroffenen Kinder lernen langsamer laufen und sprechen, sind geistig weniger leistungsfähig als andere Kinder und haben Sprach- und Gedächtnisprobleme.
– Autistische Störungen werden häufiger bei Kindern diagnostiziert, die Valproat ausgesetzt waren. Es gibt einige Belege dafür, dass Kinder, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) haben.
– Bevor Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel verschreibt, wird er Ihnen erklären, was Ihrem Baby zustoßen kann, wenn Sie unter Einnahme von Valproat schwanger werden. Wenn Sie zu einem späteren Zeitpunkt entscheiden, dass Sie ein Kind bekommen möchten, dürfen Sie die Einnahme Ihres Arzneimittels oder Ihre Empfängnisverhütung nicht beenden, bevor Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen haben.
– Wenn Sie ein Elternteil oder eine Betreuungsperson eines Mädchens sind, das mit Valproat behandelt wird, müssen Sie den Arzt informieren, sobald bei Ihrem Kind, das Valproat anwendet, die erste Regelblutung einsetzt.
– Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Einnahme von Folsäure, wenn Sie versuchen, schwanger zu werden. Folsäure kann das allgemeine Risiko für *Spina bifida* und eine frühe Fehlgeburt verringern, das bei allen Schwangerschaften besteht. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sie das Risiko für Geburtsfehler senkt, das mit der Einnahme von Valproat verbunden ist.

Bitte wählen Sie von den nachfolgend aufgeführten Situationen diejenigen aus, die auf Sie zutreffen, und lesen Sie den entsprechenden Text durch:

– ICH BEGINNE MIT DER BEHANDLUNG MIT ORFIRIL 300
– ICH NEHME ORFIRIL 300 EIN UND BEABSICHTIGE NICHT, SCHWANGER ZU WERDEN
– ICH NEHME ORFIRIL 300 EIN UND BEABSICHTIGE, SCHWANGER ZU WERDEN
– ICH BIN SCHWANGER UND NEHME ORFIRIL 300 EIN

ICH BEGINNE MIT DER BEHANDLUNG MIT ORFIRIL 300

Wenn Ihnen Orfiril 300 zum ersten Mal verschrieben wurde, hat Ihnen Ihr Arzt die Risiken für das ungeborene Kind erklärt, falls Sie schwanger werden. Sobald Sie alt genug sind, um schwanger werden zu können, müssen Sie sicherstellen, dass Sie während der gesamten Behandlung mit Orfiril 300 ohne Unterbrechung eine

wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder wenden Sie sich an eine Beratungsstelle zur Familienplanung, falls Sie eine Beratung zur geeigneten Verhütungsmethode benötigen.

Kernbotschaften:
- Vor Beginn der Behandlung mit Orfiril 300 müssen Sie mit Hilfe eines Schwangerschaftstests eine Schwangerschaft ausschließen, wobei Ihr Arzt dieses Ergebnis bestätigen muss.
- Während der gesamten Behandlung mit Orfiril 300 müssen Sie eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über geeignete Methoden zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption). Ihr Arzt wird Ihnen Informationen zur Verhütung einer Schwangerschaft geben und Sie eventuell weiter an einen Spezialisten zur diesbezüglichen Beratung verweisen.
- Einige empfängnisverhütende Hormonpräparate (z. B. „Pille“, die Östrogene enthält) können Ihren Valproatspiegel im Blut erniedrigen. Bitte klären Sie mit Ihrem Arzt, welche Methode zur Empfängnisverhütung für Sie am geeignetsten ist.
- Sie müssen regelmäßig (mindestens einmal im Jahr) einen Spezialisten aufsuchen, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist. Während dieses Besuchs wird Ihr Arzt sich davon überzeugen, dass Sie alle Risiken und Ratschläge zur Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft kennen und diese verstanden haben.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden.
- Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

ICH NEHME ORFIRIL 300 EIN UND BEABSICHTIGE NICHT, SCHWANGER ZU WERDEN

Wenn Sie die Behandlung mit Orfiril 300 fortsetzen und nicht beabsichtigen, schwanger zu werden, müssen Sie sicherstellen, dass Sie während der gesamten Behandlung mit Orfiril 300 ohne Unterbrechung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder wenden Sie sich an eine Beratungsstelle zur Familienplanung, falls Sie eine Beratung zur geeigneten Verhütungsmethode benötigen.

Kernbotschaften:
- Während der gesamten Behandlung mit Orfiril 300 müssen Sie eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Maßnahmen zur Empfängnisverhütung (Kontrazeption). Ihr Arzt wird Ihnen Informationen zur Verhütung einer Schwangerschaft geben und Sie eventuell weiter an einen Spezialisten zur diesbezüglichen Beratung verweisen.
- Einige empfängnisverhütende Hormonpräparate (z. B. „Pille“, die Östrogene enthält) können Ihren Valproatspiegel im Blut erniedrigen. Bitte klären Sie mit Ihrem Arzt, welche Methode zur Empfängnisverhütung für Sie am geeignetsten ist.
- Sie müssen regelmäßig (mindestens einmal im Jahr) einen Spezialisten aufsuchen, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist. Während dieses Besuchs wird Ihr Arzt sich davon überzeugen, dass Sie alle Risiken und Ratschläge zur Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft kennen und diese verstanden haben.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden.
- Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

ICH NEHME ORFIRIL 300 EIN UND BEABSICHTIGE, SCHWANGER ZU WERDEN

Wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, müssen Sie zuerst einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren.
Sie dürfen weder die Einnahme von Orfiril 300 noch Ihre Empfängnisverhütung beenden, bevor Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Ihr Arzt wird Sie weiter beraten.
Bei Babys von Müttern, die mit Valproat behandelt wurden, besteht ein schwerwiegendes Risiko für Geburtsfehler und Entwicklungsprobleme, die zu schwerwiegenden Behinderungen führen können. Ihr Arzt wird Sie an einen Spezialisten überweisen, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist, damit dieser bereits frühzeitig alternative Behandlungsoptionen prüfen kann. Ihr Spezialist kann einige Maßnahmen ergreifen, damit Ihre Schwangerschaft so reibungslos wie möglich verläuft und die Risiken für Sie und Ihr ungeborenes Kind so weit wie möglich gesenkt werden können.
Eventuell wird Ihr Spezialist, lange bevor Sie schwanger werden, die Dosis von Orfiril 300 verändern oder Sie auf ein anderes Arzneimittel umstellen oder die Behandlung mit Orfiril 300 beenden. Damit wird sichergestellt, dass Ihre Erkrankung stabil bleibt.
Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Einnahme von Folsäure, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden. Folsäure kann das allgemeine Risiko für *Spina bifida* und eine frühe Fehlgeburt verringern, das bei allen Schwangerschaften besteht. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sie das Risiko für Geburtsfehler senkt, das mit der Einnahme von Valproat verbunden ist.

Kernbotschaften:
- Sie dürfen die Einnahme von Orfiril 300 nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.
- Setzen Sie Ihre Methoden zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) nicht ab, bevor Sie mit Ihrem Arzt gesprochen haben und gemeinsam einen Plan erarbeitet haben, um sicherzustellen, dass Ihre Erkrankung gut eingestellt ist und die Risiken für Ihr Baby minimiert wurden.
- Zuerst müssen Sie einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren. Während dieses Besuchs wird Ihr Arzt

sich davon überzeugen, dass Sie alle Risiken und Ratschläge zur Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft kennen und diese verstanden haben.
– Ihr Arzt wird, lange bevor Sie schwanger werden, versuchen, Sie auf ein anderes Arzneimittel umzustellen, oder die Behandlung mit Orfiril 300 beenden.
– Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

ICH BIN SCHWANGER UND NEHME ORFIRIL 300 EIN
Sie dürfen die Einnahme von Orfiril 300 nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert, da sich ansonsten Ihr Zustand verschlechtern kann. Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein. Ihr Arzt wird Sie weiter beraten.
Bei Babys von Müttern, die mit Valproat behandelt wurden, besteht ein schwerwiegendes Risiko für Geburtsfehler und Entwicklungsprobleme, die zu schwerwiegenden Behinderungen führen können.
Sie werden an einen Spezialisten überwiesen, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist, damit dieser alternative Behandlungsoptionen prüfen kann.
Für den Ausnahmefall, dass Orfiril 300 während der Schwangerschaft die einzig geeignete Behandlungsoption darstellt, werden sowohl die Behandlung Ihrer Grunderkrankung als auch die Entwicklung Ihres ungeborenen Kindes sehr engmaschig überwacht. Sie und Ihr Partner können hinsichtlich einer Schwangerschaft unter Valproat beraten und unterstützt werden.
Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Einnahme von Folsäure. Folsäure kann das allgemeine Risiko für *Spina bifida* und eine frühe Fehlgeburt verringern, das bei allen Schwangerschaften besteht. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sie das Risiko für Geburtsfehler senkt, das mit der Einnahme von Valproat verbunden ist.

Kernbotschaften:
– Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.
– Sie dürfen die Einnahme von Orfiril 300 nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.
– Kümmern Sie sich darum, dass Sie an einen Spezialisten überwiesen werden, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist, damit dieser die Notwendigkeit alternativer Behandlungsoptionen prüfen kann.
– Sie müssen über die Risiken von Orfiril 300 während der Schwangerschaft ausführlich aufgeklärt werden, einschließlich der Teratogenität (Geburtsfehler) und körperlicher und geistiger Entwicklungsstörungen bei Kindern.
– Kümmern Sie sich darum, dass Sie zur pränatalen Überwachung an einen Spezialisten überwiesen werden, damit möglicherweise auftretende Fehlbildungen erkannt werden können.

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

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

Fortpflanzungsfähigkeit
Dieses Arzneimittel kann Ihre Zeugungsfähigkeit beeinträchtigen. Fallberichte zeigten, dass sich diese Effekte nach dem Absetzen des Wirkstoffs gewöhnlich zurückbilden bzw. nach einer Reduzierung der Dosis zurückbilden können. Brechen Sie Ihre Behandlung nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt darüber gesprochen zu haben.

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 Arznei-mittel, können zentralnervöse Wirkungen wie z. B. Schläfrigkeit oder Verwirrtheit, das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass – unabhängig von der Auswirkung des zu behandelnden Grundleidens – die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von elektrischen Werkzeugen und Maschinen vermindert ist. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Orfiril 300 enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält 41,4 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Dragee. Dies entspricht 2 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Orfiril 300 einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.
Zum Einnehmen.
Die Behandlung mit Orfiril 300 muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist.
Die empfohlene Dosis beträgt:

Die Dosierung ist individuell vom (Fach-)Arzt zu bestimmen und zu kontrollieren, wobei Anfallsfreiheit bei möglichst niedriger Dosierung, besonders auch in der Schwangerschaft, angestrebt werden sollte.
Ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt dürfen Sie keine Dosierungsänderungen vornehmen, um den Behandlungserfolg nicht zu gefährden.
Es empfiehlt sich ein stufenweiser (einschleichender) Aufbau der Dosierung bis zur optimal wirksamen Dosis.
Bei alleiniger Gabe (Monotherapie) beträgt die Anfangsdosis in der Regel 5 - 10 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht, die alle 4 - 7 Tage um etwa 5 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht erhöht werden sollte.
Die volle Wirkung ist in einigen Fällen erst nach 4 - 6 Wochen zu beobachten. Die Tagesdosen sollten deshalb nicht zu früh über mittlere Werte hinaus gesteigert werden.
Die mittlere Tagesdosis beträgt während der Langzeitbehandlung im Allgemeinen:

– 30 mg **Valproinsäure**/kg Körpergewicht/Tag für Kinder
– 25 mg **Valproinsäure**/kg Körpergewicht/Tag für Jugendliche
– 20 mg **Valproinsäure**/kg Körpergewicht/Tag für Erwachsene und ältere Patienten.

Entsprechend werden folgende orientierende Tagesdosen empfohlen: s. Dosierungstabelle

Dosierungstabelle

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

*1 bezogen auf mg Natriumvalproat
*2 **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.
Andere Arzneimittel gegen Anfallsleiden beschleunigen den Abbau von Valproinsäure. Werden diese Medikamente abgesetzt, steigt die Valproinsäure-Konzentration im Blut langsam an, so dass die Valproinsäure-Konzentration über einen Zeitraum von 4-6 Wochen kontrolliert werden muss. Die Tagesdosis von Orfiril 300 ist gegebenenfalls zu vermindern.
Die Konzentration von Valproinsäure im Blutserum (bestimmt vor der ersten Tagesdosis) sollte 100 µg/ml nicht überschreiten.

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.

Patienten mit Nierenproblemen
Ihr Arzt entscheidet möglicherweise, Ihre Dosierung anzupassen.

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 Dosisverringerung und ein Absetzen des Arzneimittels frühestens nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwägen.
Das Absetzen muss durch schrittweise Dosisverringerung 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 Entfernung des Wirkstoffes aus dem Organismus und Stützung der lebenswichtigen Funktionen beschränken.
Wenn möglich, sollte frühzeitig durch einen Arzt (innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme) Erbrechen ausgelöst bzw. eine Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle vorgenommen werden. Eine intensive medizinische Überwachung 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 nehmen Sie dann Ihr Arzneimittel weiter so ein, wie es Ihr Arzt vorgeschrieben hat.

Wenn Sie die Einnahme von Orfiril 300 abbrechen
Sie dürfen auf keinen Fall die Behandlung mit Orfiril 300 eigenmächtig unterbrechen oder beenden.
Sie können damit den Behandlungserfolg gefährden und erneut epileptische Anfälle auslösen. Bitte sprechen Sie vorher mit Ihrem Arzt, wenn Unverträglichkeiten oder eine Änderung in Ihrem Krankheitsbild eintreten.
Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.
Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen schwerwiegend wird oder länger als einige Tage anhält; Sie benötigen möglicherweise eine medizinische Behandlung.
Zu beachten ist, dass zu Beginn der Behandlung mit Orfiril 300 gelegentlich auch eine harmlose, meist vorübergehende Übelkeit – manchmal auch mit Erbrechen und Appetit-losigkeit einhergehend – auftreten kann, die sich von selbst oder nach Dosisverringerung zurückbildet.

Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen
- Erhöhung des Ammoniakserumspiegels im Blut (Hyperammonämie); eine mäßig ausgeprägte, isoliert auftretende Hyperammonämie ist üblicherweise vorübergehend und erfordert keinen Therapieabbruch. Eine Hyperammonämie kann jedoch mit Beschwerden wie Erbrechen, Gangunsicherheit, Teilnahmslosigkeit, zunehmender Bewusstseinstrübung, erniedrigtem Blutdruck oder Zunahme der Anfallsfrequenz begleitet sein (siehe auch Kapitel 2, Abschnitt „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Informieren Sie bei diesen Symptomen unverzüglich Ihren Arzt. Möglicherweise benötigen Sie dringend ärztliche Betreuung.

Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen
- Verminderung der Anzahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder der weißen Blutkörperchen (Leukopenie), die sich oft unter Beibehalten der Medikation, aber immer nach Absetzen von Orfiril 300 vollständig zurückbildet
- Gewichtszunahme oder –abnahme*, erhöhter Appetit* oder auch Appetitlosigkeit*
- Aggression#, Unruhe#, Aufmerksamkeitsstörungen#
- eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Augenzittern (Nystagmus), Schwindelgefühl
- Benommenheit*, Schläfrigkeit*, Zittern* oder Gefühlsstörungen in Form von Kribbeln oder Taubheitsgefühlen der Haut*
- Erhöhung der Leberwerte im Blut
- vorübergehender Haarausfall* (beim Nachwachsen lockigeres Haar) sowie Veränderungen der Haarfarbe* (z.B. Grauwerden der Haare)
- Nagel- und Nagelbetterkrankungen
- Durchfall oder Erbrechen (besonders zu Behandlungsbeginn)
- Zahnfleischerkrankung (hauptsächlich Zahnfleischwucherung), Entzündung der Mundschleimhaut (wunde Stellen, Schwellungen, Geschwüre und brennendes Gefühl im Mund)
- ungewolltes Wasserlassen (Harninkontinenz)

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
- spontane Blutergüsse oder 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
- vermehrte Behaarung bei Frauen, Vermännlichung, Akne, Haarausfall mit dem bei Männern typischen Erscheinungsbild und/oder erhöhte Androgenspiegel
- Reaktionen der Haut (Hautausschlag, Erythema multiforme)
- Schmerzen während der Menstruation, unregelmäßige Regelblutungen oder Ausbleiben der Menstruation, zystisch vergrößerte Eierstöcke (polyzystisches Ovarialsyndrom)
- erhöhte Spiegel des männlichen Sexualhormons Testosteron
- Unfruchtbarkeit bei Männern, die sich gewöhnlich nach Absetzen der Behandlung zurückbildet bzw. sich nach einer Reduzierung der Dosis zurückbilden kann. Brechen Sie Ihre Behandlung nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt darüber gesprochen zu haben.
- Unterfunktion der Schilddrüse, die zu Müdigkeit oder Gewichtszunahme führen kann
- Blutgerinnungsstörungen, erkennbar an veränderten Laborwerten in Bezug auf die Blutgerinnung (siehe auch Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“)
- verminderter Vitamin-B_7-Spiegel im Körper (Biotin-Mangel)
- Doppeltsehen

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen
- Fehlbildung der Vorläuferzellen für Blutzellen im Rückenmark (myelodysplastisches Syndrom, zeigt sich im Blutbild)
- Bildung vergrößerter roter Blutkörperchen in normaler (Makrozytose) oder verminderter Zahl (makrozytäre Anämie)
- Reaktionen der körpereigenen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe mit Anzeichen wie Gelenkschmerzen, Fieber, Erschöpfung und Hautausschlag (Lupus erythematodes, siehe auch Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“) und Blutgefäßentzündung (Vaskulitis)
- schwerwiegender Muskelabbau, einhergehend mit Muskelschwäche und Muskelschmerzen (Rhabdomyolyse)
- abnormales Verhalten#, Lernschwäche#, geistige und körperliche (psychomotorische) Überaktivität#
- leichte Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit (kognitive Störung)
- Ausscheidung großer Mengen Urin und Durstgefühl (Fanconi-Syndrom)
- erhöhte Insulinspiegel im Blut (Hyperinsulinämie)
- Fettleibigkeit
- erniedrigte Blutspiegel eines bestimmten Proteins (insulinartiges Wachstumsfaktor-Bindungsprotein)
- chronische Erkrankungen des Gehirns (Enzephalopathie) mit Störungen der Gehirnfunktionen einschließlich der geistigen Leistungsfähigkeit (vor allem bei höherer Dosierung oder in Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle)
- Schädigung der Bauchspeicheldrüse, teilweise mit tödlichem Ausgang
- Absenkung der Körpertemperatur (Hypothermie)

Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen
- 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 (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 Reaktionen der Haut: Blasenbildung, Hautablösung oder Blutungen der Haut (einschließlich Lippen, Augen, Mund, Nase, Genitalien, Hände oder Füße) mit oder ohne Ausschlag, manchmal mit grippeähnlichen Symptomen wie Fieber, Schüttelfrost oder Muskelschmerzen (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)
- Sehen, Fühlen oder Hören von Dingen, die nicht vorhanden sind (Halluzinationen)
- ausgeprägte Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit (Demenz), einhergehend mit einer Schrumpfung des Gehirngewebes, die sich nach Absetzen des Arzneimittels zurückbilden
- unerwünscht starke Beruhigung
- reversible Bewegungsstörungen, die die Steuerung der Muskeltätigkeit durch das Gehirn betreffen, wie z.B. unkontrollierbare Muskelkontraktionen (extrapyramidale Störungen)
- Ohrenklingen (Tinnitus)
- vorübergehender oder auch bleibender Hörverlust (Zusammenhang mit der Einnahme von Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln nicht gesichert)
- Atembeschwerden und Schmerzen aufgrund einer Entzündung des Brustfells bzw. Flüssigkeitsansammlung unter dem Rippenfell (eosinophiler Pleuraerguss)
- Einnässen oder verstärkter Harndrang
- Verschlechterung des Anfallsleidens
- gestörte Spermienproduktion (mit reduzierter Spermienanzahl und/ oder –beweglichkeit)
- übermäßiges Haarwachstum bei Frauen im Gesicht und am Körper (Hirsutismus), welches aufgrund von zystisch vergrößerten Eierstöcken (polyzystisches Ovarialsyndrom) entstehen kann
- Nierenversagen (Anzeichen kann eine verminderte Harnmenge sein). Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt, wenn diese schwerwiegende Nebenwirkung auftritt. Möglicherweise benötigen Sie dringend ärztliche Betreuung.
- Entzündung des Nierengewebes (interstitielle Nephritis), Verschlechterung der Nierenfunktion
- erniedrigte Carnitinspiegel (bei Untersuchungen des Blutes oder der Muskeln)

* Diese Nebenwirkungen sind dosisabhängig.
# Diese Nebenwirkungen wurden hauptsächlich bei Kindern beobachtet.
† Dies zeigt sich im Blutbild und äußert sich manchmal durch Anzeichen wie Fieber und Atembeschwerden.

Bei einer **Langzeittherapie** mit Orfiril 300 zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle, insbesondere Phenytoin, kann es zu einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) kommen, einhergehend mit vermehrten Krampfanfällen, Antriebslosigkeit, Fällen von körperlicher Erstarrung bei wachem Bewusstsein (Stupor), Muskelschwäche (muskuläre Hypotonie), Bewegungsstörungen (Choreatiforme Dyskinesien) und schweren Allgemeinveränderungen im EEG.
Es wurden Fälle von Verringerungen der Knochendichte (Osteopenie und Osteoporose) bis hin zu Knochenbrüchen berichtet. Bitte beraten Sie sich mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie Antiepileptika über eine lange Zeit anwenden, wenn bei Ihnen eine Osteoporose festgestellt wurde oder wenn Sie gleichzeitig Kortison oder andere Steroidhormone einnehmen.
Sollten Sie eine oder mehrere der oben genannten Nebenwirkungen bei sich beobachten, so benachrichtigen Sie Ihren Arzt, damit er über den Schweregrad und die gegebenenfalls erforderlichen Maßnahmen entscheiden kann.
Bei **nicht dosisabhängigen** Nebenwirkungen ist durch den Arzt das Absetzen des Arzneimittels erforderlich.
Besteht der Verdacht, dass eine schwere Leberfunktionsstörung oder eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse vorliegt, muss der Arzt Orfiril 300 sofort absetzen.
Vorbeugend sollten auch Arzneimittel mit gleichem Stoffwechselabbau, die zu ähnlichen Nebenwirkungen führen können, abgesetzt werden. In Einzelfällen kann das klinische Bild trotzdem fortschreiten.

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern
Einige Nebenwirkungen von Valproat treten bei Kindern häufiger auf oder sind schwerwiegender als bei Erwachsenen. Dies beinhaltet Leberschäden, Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), Aggression, Unruhe, Aufmerksamkeitsstörungen, abnormales Verhalten, Überaktivität und Lernschwäche.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Orfiril 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 niemals über das Abwasser (z.B. nicht über die Toilette oder das Waschbecken). Fragen Sie in Ihrer Apotheke, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei. Weitere Informationen finden Sie unter www.bfarm.de/arzneimittelentsorgung.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Orfiril 300 enthält:
Der Wirkstoff ist: Natriumvalproat
1 magensaftresistentes Dragee enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend 260,28 mg Valproinsäure)
Die sonstigen Bestandteile sind:
Calciumbehenat (DAB), Mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Macrogol 6000, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph. Eur.), Polysorbat 80, Natriumdodecylsulfat, 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, 100 und 200 magensaftresistenten Dragees erhältlich.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
DESITIN Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Telefon: (040) 5 91 01-525
Telefax: (040) 5 91 01-377

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im August 2023.

Detaillierte und aktuelle Informationen zu diesem Arzneimittel erhalten Sie über das Scannen des QR-Codes mit Ihrem Smartphone. Die gleiche Information ist auch über nachfolgende URL
verfügbar:

valproat-qr.desitin.de

Die Angaben in dieser Gebrauchsinformation wurden zwischenzeitlich möglicherweise aktualisiert. Eine aktuelle digitale Version dieser Gebrauchsinformation können Sie durch einen einfachen Scan des Barcodes oder des Data Matrix Codes auf der Arzneimittelpackung mit der App „Gebrauchsinformation 4.0“ auf dem Smartphone abrufen. Zudem finden Sie die gleichen Informationen auch unter https://www.gebrauchsinformation4-0.de/.

PatientenInfo-Service /