

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

▼ 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® Saft 60 mg/ml

Lösung zum Einnehmen

Wirkstoff: Natriumvalproat

### WARNHINWEIS

Wird Valproat während der Schwangerschaft eingenommen, kann es beim Kind zu Geburtsfehlern und frühkindlichen Entwicklungsstörungen kommen. Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, sollten Sie während der Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Ihr Arzt wird dieses mit Ihnen besprechen. Sie sollten aber auch den in Abschnitt 2 dieser Packungsbeilage angegebenen Anweisungen folgen. Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie schwanger werden oder vermuten, schwanger zu sein.

### 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® Saft und wofür wird er angewendet?
2. Was sollte Sie vor der Einnahme von Orfiril® Saft beachten?
3. Wie ist Orfiril® Saft einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Orfiril® Saft aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### 1. WAS IST ORFIRIL® SAFT UND WOFÜR WIRD ER ANGEWENDET?

Orfiril® Saft ist ein Mittel zur Behandlung von Anfallsleiden (Antiepileptikum). Orfiril® Saft 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® Saft 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® Saft 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® SAFT BEACHTEN?

#### Orfiril® Saft darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen Natriumvalproat, Methyl(4-hydroxybenzoat), Propyl(4-hydroxybenzoat) 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).

#### Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Orfiril® Saft einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Orfiril® Saft ist erforderlich

- bei einer früheren Schädigung des Knochenmarks; in diesem Fall ist eine strenge ärztliche Überwachung erforderlich (Blutbildkontrollen).
- bei systemischem Lupus erythematoses (eine Reaktion der körpereigenen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe).
- bei Stoffwechselerkrankungen, insbesondere angeborenen Enzymmangelkrankheiten. Während der Behandlung mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln kann es zu einem Anstieg des Ammoniakserumspiegels (Hyperammonämie) kommen. Suchen Sie deshalb bitte bei folgenden Symptomen wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Erbrechen, erniedrigtem Blutdruck oder bei Zunahme der Anfälle Ihren Arzt auf. Dieser sollte dann die Serumspiegel von Ammoniak und Valproinsäure bestimmen; ggf. ist die Dosis von Orfiril® Saft zu verringern. Bei Verdacht auf eine bereits bestehende enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte der Ammoniakserumspiegel bereits vor Beginn der Therapie mit Valproinsäure bestimmt werden.
- bei eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Eiweißmangel im Blut. In diesen Fällen muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Blut in Betracht gezogen werden und die Dosis entsprechend verringert werden.
- wenn Sie HIV-positiv sind.
- vor einem chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriff (z. B. dem Ziehen eines Zahns). Da bei Einnahme von Orfiril® Saft eine erhöhte Blutungsneigung bestehen kann, muss der behandelnde Arzt darüber informiert werden, dass Sie Orfiril® Saft 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® Saft zusammen mit anderen Arzneimitteln“ und 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).
- Zu Beginn der Behandlung kann eine Gewichtszunahme auftreten. Kontrollieren Sie regelmäßig Ihr Gewicht und vereinbaren Sie erforderlichenfalls mit Ihrem Arzt geeignete Maßnahmen.
- Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Natriumvalproat behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt solche Gedanken haben, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.
- Ihnen ist bekannt, dass es in Ihrer Familie eine durch einen genetischen Defekt verursachte mitochondriale Erkrankung gibt.

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

#### Warnhinweis:

Gelegentlich kommt es zu schwerwiegender (bis tödlich verlaufender) Schädigung der Leber oder selten der Bauchspeicheldrüse. Diese Schädigung tritt unabhängig von der Natriumvalproat-Dosis und fast ausschließlich in den ersten 6 Behandlungsmonaten auf. Betroffen sind vorwiegend Kinder unter 15 Jahren, besonders mehrfach behinderte Kinder, die zusätzlich andere Arzneimittel gegen Anfälle einnehmen.

Bei einer Leberschädigung zeigen sich meistens bereits vor einer Veränderung von Laborwerten klinische Auffälligkeiten wie Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Abneigung gegen gewohnte Speisen, Abneigung gegen Valproinsäure, Müdigkeit, Schläpheit, 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,  $\gamma$ -GT, alkalischer Phosphatase, Lipase,  $\alpha$ -Amylase im Blut, Blutzucker, Gesamteiweiß, Quick, PTT, Fibrinogen, Faktor VIII und -assozierte Faktoren vorgenommen werden. Die Patienten sind engmaschig zu überwachen (besonders bei Fieber). Die Eltern/Bezugspersonen sind auf Zeichen einer Leberschädigung (s.o.) hinzuweisen und in die Überwachung mit einzubeziehen.

Eltern und behandelnder Arzt sollten in den ersten 6 Behandlungsmonaten engen direkten oder telefonischen Kontakt halten:

Erster Kontaktpunkt 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

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Orfiril® Saft ist erforderlich bei

- Kleinkindern, die gleichzeitig andere Arzneimittel gegen Anfallsleiden einnehmen
- mehrfach behinderten Kindern und Jugendlichen mit schweren Anfallsformen. Bei Kindern und Jugendlichen sind dosisunabhängig, besonders bei gleichzeitiger Einnahme von anderen Antiepileptika, gelegentlich schwerwiegende Leberschäden, in einzelnen Fällen mit tödlichem Ausgang beobachtet worden. Die beobachteten Leberfunktionsstörungen traten vor allem innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate, insbesondere zwischen den 2. und 12. Behandlungswoche auf und wurden am häufigsten bei Säuglingen und Kleinkindern beobachtet, die an schweren epileptischen Anfällen litten/oder wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, geistige Behinderung und/oder eine angeborene Stoffwechselerkrankung vorlag. Bei dieser Patientengruppe sollte die Einnahme von Orfiril® Saft 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® Saft 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® Saft 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.

#### Verschlechterung des Anfallsleidens

Wie bei der Einnahme anderer Antiepileptika auch, kann es unter der Behandlung mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln zur Verschlechterung des Anfallsleidens kommen.

#### Einnahme von Orfiril® Saft 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® Saft werden verstärkt durch

- Felbammat (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® Saft 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® Saft beachten?“)

#### Die Wirkung von Orfiril® Saft wird abgeschwächt durch

- andere Arzneimittel 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.
- Rifampin (Mittel gegen Tuberkulose)

#### Die Wirkung von Orfiril® Saft 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® Saft verstärkt die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von Arzneimitteln wie

- Phenobarbital (durch Erhöhung der Serumkonzentration von Phenobarbital), was sich insbesondere bei Kindern in verstärkter Müdigkeit äußern kann.
- Phenytoin (durch Verminderung der Bindung des Phenytoins an Plasmaprotein); hierdurch kann das Risiko von Nebenwirkungen, insbesondere einer Hirnschädigung, erhöht sein (Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich“ beachten).
- Primidon
- Carbamazepin
- Felbammat; der Serumspiegel von Felbammat 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® Saft das Risiko von Hautreaktionen erhöht ist.
- Neuroleptika (Mittel gegen seelische Erkrankungen)
- Benzodiazepine (angst- und spannungslösende Arzneimittel) wie Diazepam (durch Erhöhung des freien Diazepams, verminderten Abbau und verminderte Ausscheidung) und Lorazepam (insbesondere durch verminderte Ausscheidung).
- Barbiturate (Beruhigungsmittel)
- MAO-Hemmer (Arzneimittel gegen Depressionen) und andere Arzneimittel gegen Depressionen.
- Codein (u. a. in Hustenmitteln enthalten)
- Zidovudin (Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen)
- Nimodipin (Mittel zur Behandlung von altersbedingten Hirnleistungsstörungen)
- Ethosuximid (Mittel gegen Anfallsleiden)
- Gerinnungshemmern (z. B. Vitamin-K-Antagonisten), so dass die Blutungsneigung erhöht sein kann.

Bei Kindern kann der Serumspiegel von Phenytoin (anderes Arzneimittel gegen Anfälle) bei gleichzeitiger Verabreichung von Clonazepam (Benzodiazepin; angst- und spannungslösendes Arzneimittel sowie Arzneimittel gegen Anfälle) und Valproinsäure erhöht werden.

Insbesondere bei der Kombination von Orfiril® Saft 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® Saft kombiniert werden. Bei gleichzeitiger Behandlung mit Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln und Clonazepam (Arzneimittel gegen Anfälle) trat bei Patienten mit Anfall vom Absence-Typ (spezielle von beiden Gehirnhälften ausgehende Anfallsform) in der Vorgeschichte ein Absence-Status (längerdauernder Dämmerzustand) auf. Bei einer Patientin mit schizoauffektiver 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® Saft zu einer erhöhten Blutungsneigung führen (siehe auch Abschnitt „Kinder“ unter 2. „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“)

- Bei Diabetikern kann eine Untersuchung auf Keton-Körper im Urin falsch positiv ausfallen, da Valproinsäure selbst teilweise zu Keton-Körpern verstoffwechselt wird.

- Andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel belasten, können das Risiko der Entstehung von Leberschäden erhöhen.

- Bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln, die den Abbau von Valproinsäure in der Leber beschleunigen, ist das Risiko der Entstehung von Leberschäden sowie eines Anstiegs des Ammoniakspiegels im Blut (Hyperammonämie) erhöht.

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

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

- Die Wirkung von empfängnisverhütenden Hormonpräparaten („Pille“) wird durch Orfiril® Saft nicht vermindert.

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

#### Einnahme von Orfiril® Saft zusammen mit Getränken und Alkohol

Alkoholkonsum kann die Wirkung von Orfiril® Saft beeinflussen und die Nebenwirkungen verstärken. Meiden Sie deshalb den Genuss von Alkohol während der Behandlung.

Sie sollten möglichst keine kohlenstoffhaltigen Getränke wie z. B. Mineralwasser zusammen mit Orfiril® Saft einnehmen.

#### Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

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

- Valproat kann das ungeborene Kind schädigen, wenn eine Frau das Arzneimittel während der Schwangerschaft einnimmt.
- 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.

- Das Arzneimittel kann schwerwiegende Geburtsfehler verursachen und die Entwicklung des Kindes während des Wachstums beeinträchtigen. Zu den beobachteten 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 sowie Gliedmaßendefekte.

- 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 10 von 100 Neugeborenen mit einem Geburtsfehler 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 Mutter während der Schwangerschaft Valproat eingenommen hat, 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 exponiert waren, und es gibt einige Hinweise, dass bei diesen Kindern das Risiko für die Entwicklung von Symptomen einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) erhöht ist.

- Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, sollte Ihnen Ihr Arzt Valproat nur dann verschreiben, wenn keine andere Behandlung bei Ihnen wirkt.

- 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, sollten Sie Ihr Arzneimittel erst absetzen, wenn Sie dies mit Ihrem Arzt besprochen und sich auf einen Plan zur Umstellung auf ein anderes Arzneimittel (falls dies möglich ist) verständigt haben.

- 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 frühe Fehlgeburt verringern, das bei allen Schwangerschaften existiert. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sie das Risiko für Geburtsfehler senkt, das mit der Einnahme von Valproat verbunden ist.

#### ERSTVERORDNUNG

Wenn Ihnen Valproat zum ersten Mal verschrieben wurde, hat Ihnen Ihr Arzt die Risiken für das ungeborene Kind erklärt, falls Sie schwanger werden. Sobald Sie im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie sicherstellen, dass Sie während der gesamten Behandlung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie eine Beratung zur geeigneten Verhütungsmethode benötigen.

#### Kernbotschaften:

- Stellen Sie sicher, dass Sie eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.
- Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

#### FORTSETZUNG DER BEHANDLUNG OHNE KIDNERWUNSCH

Wenn Sie die Behandlung mit Valproat fortsetzen, aber nicht planen, ein Kind zu bekommen, müssen Sie sicherstellen, dass Sie eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, falls Sie eine Beratung zur geeigneten Verhütungsmethode benötigen.

#### Kernbotschaften:

- Stellen Sie sicher, dass Sie eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden.
- Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

#### FORTSETZUNG DER BEHANDLUNG BEI KINDERWUNSCH

Wenn Sie die Behandlung mit Valproat fortsetzen und schwanger werden wollen, dürfen Sie weder Valproat noch Ihr Verhütungsmittel absetzen, bevor Sie nicht mit Ihrem verordnenden Arzt darüber gesprochen haben. Sie sollten ein ausführliches Gespräch mit Ihrem Arzt führen, bevor Sie schwanger werden, damit Sie einige Maßnahmen ergreifen können, 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 muss Ihr Arzt Ihre Valproat-Dosis verändern oder Sie auf ein anderes Arzneimittel umstellen, bevor Sie versuchen, schwanger zu werden.

Wenn Sie schwanger werden, werden Sie sowohl in Hinblick auf die Behandlung Ihrer zugrundeliegenden Erkrankung als auch auf die Entwicklung Ihres ungeborenen Kindes engmaschig überwacht.

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 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:

- Setzen Sie Ihr Verhütungsmittel nicht ab, bevor Sie mit Ihrem Arzt gesprochen haben und gemeinsam einen Plan erarbeitet haben, um sicherzustellen, dass Ihre Epilepsie gut eingestellt ist und die Risiken für Ihr Baby minimiert wurden.
- Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

#### UNGEPLANTE SCHWANGERSCHAFT BEI FORTSETZUNG DER BEHANDLUNG

Bei Babys von Müttern, die mit Valproat behandelt wurden, besteht ein schwerwiegendes Risiko für Geburtsfehler und Entwicklungsprobleme, die zu schwerwiegenden Behinderungen führen können. Wenn Sie Valproat einnehmen und vermuten, schwanger zu sein oder wenn Sie schwanger sein könnten, wenden Sie sich bitte umgehend an Ihren Arzt. Setzen Sie Ihre Arzneimittel nicht ab, bevor Ihr Arzt Sie dazu aufgefordert hat.

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:

- Informieren Sie Ihren Arzt umgehend, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.
- Setzen Sie Valproat nicht ab, bevor Ihr Arzt Sie dazu aufgefordert hat.

#### Lesen Sie sich bitte unbedingt die Patienteninformationsschüre durch und unterzeichnen Sie das Formular zur Bestätigung der Risikoauflösung, die Ihnen auszuhandigen und von Ihrem Arzt oder Apotheker mit Ihnen zu besprechen sind.

#### Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Zu Beginn einer Behandlung mit Orfiril® Saft und bei höherer Dosierung oder gleichzeitiger Einnahme anderer, ebenfalls am Zentralnervensystem wirkender Arzneimittel können zentralnervöse Wirkungen, wie z. B. Schläfrigkeit oder



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

### Orfiril® enthält Methyl(4-hydroxybenzoat), Propyl(4-hydroxybenzoat) und Natrium

Methyl(4-hydroxybenzoat) und Propyl(4-hydroxybenzoat), im Orfiril® Saft enthalten, können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, auslösen.

Eine Applikationsspritze (5 ml) Orfiril® Saft enthält 1,8 mmol (41,4 mg) Natrium. Wenn Sie eine kohlsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

### 3. WIE IST ORFIRIL® SAFT 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® Saft 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*	Anzahl Applikationsspritzen/Tag
Erwachsene	ab ca. 60	1200 – 2100	4 – 7
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40 – 60	600 – 1500	2 – 5
Kinder			
3 – 6 Monate	ca. 5,5 – 7,5	150	½
6 – 12 Monate	ca. 7,5 – 10	150 – 300	½ – 1
1 – 3 Jahre	ca. 10 – 15	300 – 450	1 – 1½
3 – 6 Jahre	ca. 15 – 25	450 – 600	1½ – 2
7 – 14 Jahre	ca. 25 – 40	600 – 1200	2 – 4

\* bezogen auf mg Natriumvalproat.

Wird Orfiril® Saft 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® Saft ist gegebenenfalls zu vermindern.

Die Konzentration von Valproinsäure im Blutsrum (bestimmt vor der ersten Tagesdosis) sollte 100 µg/ml nicht überschreiten.

#### Besondere Patientengruppen

Bei Patienten mit verminderter Nierenfunktion und Eiweißmangel im Blut ist der Anstieg an freier Valproinsäure im Serum in Betracht zu ziehen und die Dosis ggf. zu verringern. Entscheidend für eine Dosisanpassung sollte jedoch das klinische Bild und nicht der Valproinsäurespiegel im Serum sein.

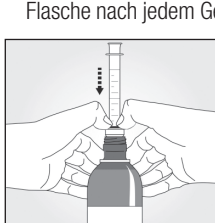
**Wie viel von Orfiril® Saft und wie oft sollten Sie Orfiril® Saft einnehmen?**  
Die erforderliche Dosis und die Häufigkeit der Einnahme werden vom behandelnden Arzt genau festgelegt.

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.

#### Entnahme der verordneten Dosis

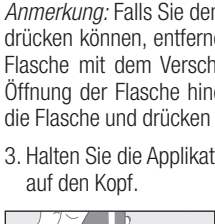
1. Öffnen Sie den Verschluss und bewahren Sie den Verschluss auf, um die Flasche nach jedem Gebrauch wieder verschließen zu können.



2. Stellen Sie die Flasche aufrecht auf einen Tisch. Drücken Sie den Plastikadapter mit der Applikationsspritze, so weit Sie können fest in die Öffnung der Flasche.

**Anmerkung:** Falls Sie den Adapter nicht vollständig in die Öffnung der Flasche drücken können, entfernen Sie die Applikationsspritze und schrauben Sie die Flasche mit dem Verschluss zu. Dadurch wird der Adapter komplett in die Öffnung der Flasche hineingedrückt. Für die Entnahme der Dosis öffnen Sie die Flasche und drücken Sie die Applikationsspritze wieder auf den Adapter.

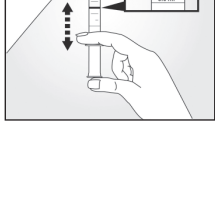
3. Halten Sie die Applikationsspritze fest und drehen Sie die Flasche vorsichtig auf den Kopf.



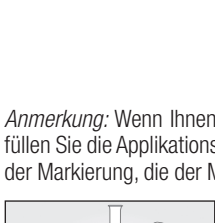
4. Ziehen Sie den Kolben der Applikationsspritze langsam heraus, so dass sich die Applikationsspritze mit Orfiril Saft füllt. Drücken Sie dann den Kolben wieder komplett zurück um mögliche große Luftblasen zu entfernen, die sich in der Applikationsspritze befinden könnten.

5. Entnahme der verordneten Dosis: Ziehen Sie den Kolben langsam heraus, bis der Beginn des dickeren Teils des Kolbens genau auf gleicher Höhe mit der Markierung auf der Applikationsspritze ist, die Ihrer verordneten Dosis entspricht.

**Anmerkung:** Wenn Ihnen mehr als 5 ml pro Einnahme verschrieben wurden, füllen Sie die Applikationsspritze vollständig so oft wie benötigt und/oder bis zu der Markierung, die der Menge der restlichen Dosis entspricht.



6. Drehen Sie die Flasche und die Applikationsspritze vorsichtig wieder um. Entfernen Sie die Applikationsspritze, indem Sie diese vorsichtig aus dem Adapter herausdrehen. Der Adapter verbleibt in der Flasche.



7. Die Arzneimittel-Dosis kann unmittelbar vor der Einnahme mit einem kleinen Glas Wasser gemischt werden. Rühren Sie um und trinken Sie das Glas vollständig aus. Die Arzneimittel-dosis kann auch in Milchbrei eingerührt werden.



8. Alternativ kann die Dosis direkt aus der Applikationsspritze eingenommen werden. Der Patient sollte dabei aufrecht sitzen und der Spritzenkolben sollte so langsam in die Applikationsspritze gedrückt werden, dass der Patient dabei gut schlucken kann.



9. Schrauben Sie den Verschluss nach jedem Gebrauch wieder auf die Flasche.

10. Die Applikationsspritze nach jedem Gebrauch gründlich mit fließendem Wasser durchspülen und reinigen.

1 Applikationsspritze (5 ml Lösung) Orfiril® Saft enthält 300 mg Natriumvalproat.

½ Applikationsspritze (2,5 ml Lösung) enthält 150 mg Natriumvalproat.

#### Wie und wann sollten Sie Orfiril® Saft einnehmen?

Der Orfiril® Saft sollte möglichst zu den Mahlzeiten mit einem halben Glas Wasser eingenommen werden. Es wird empfohlen, keine kohlsäurehaltigen Getränke wie z. B. Mineralwasser mit dem Orfiril® Saft einzunehmen.

#### Wie lange sollten Sie Orfiril® Saft einnehmen?

Die Behandlung von Anfallsleiden ist grundsätzlich eine Langzeitbehandlung. Über die Einstellung, Behandlungsdauer, Dosierung und das Absetzen von Orfiril® Saft sollte ein Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) in Abhängigkeit vom individuellen Krankheitsverlauf entscheiden.

Im Allgemeinen ist eine Dosisverringerung und ein Absetzen des Arzneimittels frühzeitig nach zwei- bis dreiwöchiger 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® Saft zu stark oder zu schwach ist.

#### Wenn Sie eine größere Menge Orfiril® Saft eingenommen haben, als Sie sollten

Die unter den „Nebenwirkungen“ genannten unerwünschten Erscheinungen können bei einer Überdosierung in verstärktem Maße auftreten, z. B. erhöhte Anfälligkeit für Infektionen und Verhaltensauffälligkeiten 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® Saft 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® Saft abbrechen

Sie dürfen auf keinen Fall die Behandlung mit Orfiril® Saft eigenmächtig unterbrechen oder beenden.

Sie können damit den Behandlungserfolg gefährden und erneut epileptische Anfälle auslösen. Bitte sprechen Sie vorher mit Ihrem Arzt, wenn Unverträglichkeiten oder eine Änderung in Ihrem Krankheitsbild eintreten.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

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

Zu beachten ist, dass zu Beginn der Behandlung mit Orfiril® Saft **gelegentlich** auch eine harmlose, meist vorübergehende Übelkeit – manchmal auch mit Erbrechen und Appetitlosigkeit einhergehend – auftreten kann, die sich von selbst oder nach Dosisverringerung zurückbildet.

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

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

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

- Verminderung der Anzahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder der weißen Blutkörperchen (Leukopenie), die sich oft unter Beibehalten der Medikation, aber immer nach Absetzen von Orfiril® Saft vollständig zurückbildet
- Gewichtszunahme oder -abnahme\*, erhöhter Appetit\* oder auch Appetitlosigkeit\*
- Benommenheit\*, Schläfrigkeit\*, Zittern\* oder Gefühlsstörungen in Form von Kribbeln oder Taubheitsgefühlen der Haut\*
- Erhöhung der Leberwerte im Blut
- vorübergehender Haarausfall\* (beim Nachwachsen lockigeres Haar) sowie Veränderungen der Haarfarbe\* (z. B. Grauerwerden der Haare)
- besonders zu Beginn der Behandlung leichte Störungen im Magen-Darm-Bereich (Übelkeit, Magenschmerzen), die sich gewöhnlich trotz Fortsetzung der Behandlung nach wenigen Tagen zurückbildeten
- Durchfall (besonders zu Behandlungsbeginn)

**Gelentliche Nebenwirkungen (betrifft 1 bis 10 Behandelte von 1.000) sind:**

- Blutungen
- schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberfunktionsstörungen (dosisunabhängig). Bei Kindern, besonders bei zusätzlicher gleichzeitiger Einnahme mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle ist das Risiko der Leberschädigung deutlich erhöht (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).
- Kopfschmerzen, Muskelverspannungen, Gangunsicherheit, Reizbarkeit, übersteigerte Aktivität oder Verwirrtheit (besonders zu Beginn der Behandlung)
- körperliche Erstarrung bei wachem Bewusstsein (Stupor) und Lethargie, bis hin zum vorübergehenden Koma, z. T. mit einer erhöhten Anfallshäufigkeit, bei einer Verringerung der Dosis oder einem Absetzen des Arzneimittels reversibel. Die Mehrzahl dieser Fälle trat bei einer Kombinationstherapie (insbesondere mit Phenobarbital) oder nach einer raschen Dosiserhöhung auf.
- organische Hirnerkrankung (Enzephalopathie), deren Ursache und Entstehungsmechanismus nicht geklärt sind, und die sich nach Absetzen des Arzneimittels zurückbilden kann. Dabei wurden in einigen Fällen erhöhte Ammoniakspiegel sowie bei Kombinationstherapie mit Phenobarbital (einem anderen Arzneimittel gegen Anfälle) ein Anstieg des Phenobarbitalspiegels beschrieben.
- übermäßige Speichelbildung (besonders zu Behandlungsbeginn)
- vermehrte Einlagerung von Gewebewasser (Ödeme), besonders zu Beginn der Behandlung

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

- Reaktionen der körpereigenen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe (Lupus erythematosus) und Blutgefäßentzündung (Vaskulitis)
- Nierenfunktionsstörung (Fanconi-Syndrom), die sich nach Absetzen des Arzneimittels wieder zurückbildet
- erhöhte Insulinspiegel im Blut (Hyperinsulinämie)
- erniedrigte Blutzuckerwerte bestimmter Proteine (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
- Absinken der Körpertemperatur (Hypothermie)
- 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

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

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

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

- Hemmung der Blutgerinnung (Funktion der Blutplättchen, Mangel bestimmter Proteine im Blut) mit verlängerter Blutungszeit
- schwerwiegender Mangel bestimmter weißer Blutzellen (Agranulozytose)
- Schwellung von Gesicht, Zunge oder anderen Körperteilen, die zu Atemnot führen kann (Angioödem)
- allergischen Reaktionen
- Syndrom mit Hautreaktionen, geschwellenen Lymphknoten, Fieber und möglicher Beteiligung weiterer Organe (DRESS)
- schwere Haut- und Schleimhautreaktionen mit Blasenbildung (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom), siehe auch „Einnahme von Orfiril® Saft zusammen mit anderen Arzneimitteln“
- Erkrankung mit Wasserretention im Blut und verringerter Urinausscheidung (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, SIADH)
- veränderte Schilddrüsenfunktionswerte im Blut (klinische Bedeutung unklar)
- Sinnestäuschungen (Halluzinationen)
- Hirnleistungsstörung (Demenz), einhergehend mit einer Schrumpfung des Gehirngewebes, die sich nach Absetzen des Arzneimittels zurückbildet
- unerwünscht starke Beruhigung
- reversible Bewegungsstörungen, die die Steuerung der Muskeltätigkeit durch das Gehirn beeinflussen (extrapyramidale Störungen)
- Ohrenklingen (Tinnitus)
- vorübergehender oder auch bleibender Hörverlust (Zusammenhang mit der Einnahme von Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln nicht gesichert)
- Flüssigkeitsansammlung unter dem Rippenfell (eosinophiler Pleuraerguss)
- Bettnässen bei Kindern
- Verschlechterung des Anfallsleidens
- gestörte Spermienproduktion (mit reduzierter Spermienanzahl und/ oder -beweglichkeit)
- übermäßiges Haarwachstum bei Frauen im Gesicht und am Körper (Hirsutismus), welches aufgrund von zystisch vergrößerten Eierstöcken (polyzystisches Ovarialsyndrom) entstehen kann
- Nierenversagen, Entzündung des Nierengewebes (interstitielle Nephritis), Verschlechterung der Nierenfunktion

\* Diese Nebenwirkungen sind dosisabhängig.

Bei einer **Langzeittherapie** mit Orfiril® Saft 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 (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.

Die Parabene Methyl(4-hydroxybenzoat) und Propyl(4-hydroxybenzoat), die im Orfiril® Saft enthalten sind, können Überempfindlichkeitsreaktionen, auch Spätreaktionen, verursachen.

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® Saft 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.

#### 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® SAFT AUFBEWAHREN?

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.

Nicht über 25 °C lagern.

Orfiril® Saft ist nach Anbruch der Flasche 12 Wochen haltbar.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie folgende bemerken: Nach Trübung oder Farbveränderung ist Orfiril® Saft auch vor Ablauf des angegebenen Verfalldatums nicht mehr verwendbar.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

### 6. INHALT DER PACKUNG UND WEITERE INFORMATIONEN

#### Was Orfiril® Saft enthält:

Der Wirkstoff ist: Natriumvalproat

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 60 mg Natriumvalproat (entsprechend 52,06 mg Valproinsäure), 1 Applikationsspritze Saft (5 ml) enthält 300 mg Natriumvalproat (entsprechend 260,28 mg Valproinsäure).

Die sonstigen Bestandteile sind:

Aroma, Carmin (E 120), Hypermellose, Methyl(4-hydroxybenzoat) (E 218), Propyl(4-hydroxybenzoat) (E 216), Natriumcyclamat, Saccharin-Natrium, Trometamol, Salzsäure (zur pH-Wert Einstellung), gereinigtes Wasser.

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

Eine klare bis leicht trübe, rote, leicht viskose Flüssigkeit mit Vanillearoma.

Orfiril® Saft ist in Packungen mit 250 ml Lösung zum Einnehmen (N2) erhältlich. Jeder Packung liegt eine 5 ml Applikationsspritze mit Adapter bei.

#### 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 September 2015.**

#### Weitere Darreichungsformen

Orfiril® long 150 mg (Hartkapseln, retardiert)

Orfiril® long 300 mg (Hartkapseln, retardiert)

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

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

Orfiril® 150 (magensaftresistente Dragees)

Orfiril® 300 (magensaftresistente Dragees)

Orfiril® 600 (magensaftresistente Dragees)

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung