▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Orfiril® 150, 150 mg, magensaftresistentes Dragee
Orfiril® 300, 300 mg, magensaftresistentes Dragee
Orfiril® 600, 600 mg, magensaftresistentes Dragee

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 magensaftresistentes Dragee enthält 150/300/600 mg **Natriumvalproat** (entsprechend 130,14/260,28/520,56 mg Valproinsäure).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Orfiril 300/600: 41,4 mg/82,8 mg Natrium pro Dragee.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

magensaftresistentes Dragee

Orfiril 150, Orfiril 300
Weißes bis schwach gelbliches, rundes, gewölbtes magensaftresistentes Dragee
Orfiril 600
Weißes bis schwach gelbliches, längliches, gewölbtes magensaftresistentes Dragee

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung von:

- Generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen
- fokalen und sekundär-generalisierten Anfällen
- zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z.B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatik sowie fokalen Anfällen mit sekundärer Generalisation, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.

Hinweis:
Bei Kleinkindern sind Valproinsäure-haltige Arzneimittel nur in Ausnahmefällen Mittel erster Wahl; Orfiril sollte nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst als Monotherapie angewendet werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter
Die Behandlung mit Valproat muss von einem in der Therapie von Epilepsie erfahrenen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. Valproat darf nur dann bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter angewendet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden.
Valproat wird entsprechend dem Valproat-Schwangerschaftsverhütungsprogramm verschrieben und abgegeben (Abschnitte 4.3 und 4.4).
Valproat sollte vorzugsweise als Monotherapie und in der niedrigsten wirksamen Dosis verschrieben werden, wenn möglich als Retardformulierung. Die tägliche Dosis sollte in mindestens zwei Einzeldosen aufgeteilt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Männer
Es wird empfohlen, dass Orfiril von einem in der Behandlung von Epilepsie erfahrenen Spezialisten eingeleitet und überwacht wird (siehe Abschnitte 4.4. und 4.6).

Dosierung
Die Dosierung ist individuell vom (Fach-)Arzt zu bestimmen und zu kontrollieren, wobei Anfallsfreiheit bei minimaler Dosierung, besonders in der Schwangerschaft, angestrebt werden sollte.

Es empfiehlt sich ein stufenweiser (einschleichender) Aufbau der Dosierung bis zur optimal wirksamen Dosis.

In der Monotherapie beträgt die **Initialdosis** 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 sollen deshalb nicht zu früh über mittlere Werte hinaus gesteigert werden.

Zur stufenweisen Steigerung der Dosis und für eine präzise Einstellung der Erhaltungsdosis steht Orfiril in verschiedenen Wirkstärken zur Verfügung: als magensaftresistentes Dragee mit 150 bzw. 300 bzw. 600 mg sowie als Lösung zum Einnehmen mit 60 mg/ml.

Die **mittlere Tagesdosis** beträgt während der Langzeitbehandlung im Allgemeinen **für:**

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

Entsprechend werden folgende orientierende Tagesdosen empfohlen:

Dosierungstabelle

Lebensalter	Körpergewicht (in kg)	Durchschnittl. Dosis (in mg/Tag[1])
Erwachsene	ab ca. 60	1200-2100
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40-60	600-1500
Kinder:[2]	ca. 5,5-7,5	150
3-6 Monate	ca. 7,5-10	150-300
6-12 Monate	ca. 10-15	300-450
1-3 Jahre	ca. 15-25	450-600
3-6 Jahre	ca. 25-40	600-1200
7-14 Jahre		

[1]bezogen auf mg Natriumvalproat

[2]**Hinweise:** Für Kinder bis zu 3 Jahren sollten vorzugsweise die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z.B. Lösung bzw. "Saft") verwendet werden.
Für Kinder bis zu 6 Jahren eignen sich besonders die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigerem Wirkstoffgehalt (z.B. Orfiril Saft oder Dragees zu 150 mg).

Wird Orfiril in **Kombination** oder als **Substitutionstherapie** zu einer früheren Medikation gegeben, muss die Dosis der bis dahin eingenommenen Antiepileptika, besonders die des Phenobarbitals, unverzüglich vermindert werden. Falls die vorausgegangene Medikation abgesetzt wird, hat dies ausschleichend zu erfolgen.

Da die enzyminduzierende Wirkung anderer Antiepileptika reversibel ist, ist etwa 4-6 Wochen nach der letzten Einnahme eines solchen Antiepileptikums der Serumspiegel der Valproinsäure zu kontrollieren und die Tagesdosis gegebenenfalls zu reduzieren.

Die Serumkonzentration (bestimmt vor der ersten Tagesdosis) sollte 100 µg Valproinsäure/ml nicht überschreiten.

Die Tagesdosis kann auf 2-4 Einzelgaben verteilt werden.

Folgende Tagesdosen werden empfohlen: siehe Dosierungstabelle

Patienten mit Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann es erforderlich sein, die Dosis zu verringern, oder bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten, die Dosis erhöhen. Valproat ist dialysierbar (siehe Abschnitt 4.9). Die Dosierung sollte entsprechend der klinischen Überwachung des Patienten angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die magensaftresistenten Dragees sollten möglichst 1 Stunde vor den Mahlzeiten (morgens nüchtern) unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser) eingenommen werden.

Die Dauer der Anwendung ist individuell verschieden und wird vom behandelnden Arzt festgelegt.

Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie.
Über die Einstellung, Behandlungsdauer und das Absetzen von Orfiril sollte im Einzelfall ein Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) entscheiden. Im Allgemeinen ist eine Dosisreduktion und ein Absetzen der Medikation frühestens nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwägen. Das Absetzen muss in schrittweiser Dosisreduktion 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.

4.3 Gegenanzeigen

Orfiril ist in folgenden Fällen kontraindiziert:
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Lebererkrankungen in der eigenen oder Familienanamnese sowie manifeste schwerwiegende Leber- und Pankreasfunktionsstörungen
- Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Ausgang während einer Valproinsäure-Therapie bei Geschwistern
- Porphyrie
- Blutgerinnungsstörungen

- bekannte Störungen des Harnstoffzyklus (siehe Abschnitt 4.4)
- bei einem unbehandelten systemischen primären Carnitinmangel (siehe Abschnitt 4.4 „Patienten mit Risiko für eine Hypocarnitinämie“).
- während der Schwangerschaft, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Valproat darf nicht angewendet werden bei Patienten, die unter mitochondrialen Erkrankungen leiden, die durch Mutationen in dem das mitochondriale Enzym Polymerase Gamma (POLG) kodierenden Kerngen verursacht sind, wie beispielsweise das Alpers-Huttenlocher-Syndrom, sowie bei Kindern im Alter unter zwei Jahren, bei denen der Verdacht auf eine POLG-verwandte Erkrankung (siehe Abschnitt 4.4) besteht.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

- Kleinkindern, bei denen die gleichzeitige Behandlung mit mehreren Antiepileptika erforderlich ist
- mehrfach behinderten Kindern und Jugendlichen mit schweren Anfallsformen.
- Knochenmarkschädigung
- metabolischen Erkrankungen, insbesondere angeborener Enzymopathie
- Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie
- systemischem Lupus erythematodes.

Leber- und Pankreasschädigung
Gelegentlich (≥ 1/1000 - < 1/100) sind schwere Schädigungen der Leber mit tödlichem Ausgang beobachtet worden. Am häufigsten betroffen waren Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren, die an schweren epileptischen Anfällen litten, besonders wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, mentale Retardierung oder eine angeborene Stoffwechselerkrankung einschließlich mitochondrialer Erkrankungen wie Carnitinmangel, Störungen des Harnstoffzyklus, POLG-Mutationen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4) oder degenerative Erkrankungen vorliegen. Bei dieser Patientengruppe sollte die Valproinsäure-Anwendung mit besonderer Vorsicht und als Monotherapie erfolgen. Die Erfahrung hat gezeigt, dass oberhalb dieser Altersgruppe (vor allem jenseits des 10. Lebensjahres) die Häufigkeit der Lebererkrankungen beträchtlich abnimmt.

In der Mehrzahl der Fälle wurden Leberschäden innerhalb der ersten 6 Monate der Therapie beobachtet, insbesondere zwischen der 2. und 12. Woche, und zumeist bei der gleichzeitigen Anwendung anderer Antiepileptika.

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

Klinische Symptome
Meistens zeigen sich klinische Auffälligkeiten (Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Abneigung gegen gewohnte Speisen, Abneigung gegen Valproinsäure, Müdigkeit, Schlappheit, Zunahme von Frequenz/Schwere der Anfälle, Hämatome/Epistaxis, Ödeme der Augenlider/unteren Extremitäten, Ikterus) schon vor der Veränderung von Laborwerten.

Besonders zu Behandlungsbeginn können die Leberenzyme auch unabhängig von einer Leberfunktionsstörung vorübergehend erhöht sein. Der klinischen Überwachung der Patienten kommt deshalb größere Bedeutung zu als den Laborbefunden.

Maßnahmen zur Früherkennung einer Leberschädigung:
Vor Behandlungsbeginn ausführliche klinische Untersuchungen (insbesondere hinsichtlich Stoffwechselstörungen, Hepatopathie, Pankreasaffektionen 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 assoziierten Faktoren. 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.

Bei Änderungen der Begleitmedikation (Dosissteigerung oder Hinzunahme), von denen bekannt ist, dass sie sich auf die Leber auswirken, sollte die Überwachung der Leberfunktion gegebenenfalls wieder aufgenommen werden (siehe auch Abschnitt 4.5 zum Risiko von Leberschädigungen durch Salicylate, andere Antikonvulsiva einschließlich Cannabidiol).

Eltern sind anzuweisen, bei klinischen Auffälligkeiten und unabhängig von diesem Zeitplan sofort den behandelnden Arzt zu informieren.

Laborkontrollen bei den Arztbesuchen:
Bei unauffälligem Kind: Blutbild mit Thrombozyten, SGOT und SGPT, bei jeder zweiten ärztlichen Untersuchung außerdem Gerinnungsparameter. Nach 12-monatiger Therapie ohne Auffälligkeiten sind nur noch 2-3 ärztliche Kontrollen pro Jahr erforderlich. Bei Jugendlichen (etwa ab dem 15. Lebensjahr) und Erwachsenen sind im ersten Halbjahr monatliche Kontrollen des klinischen

Befundes und der Laborparameter sowie in jedem Fall vor Therapiebeginn anzuraten. Diese Kontrollen sollten Blutbild (inklusive Thrombozyten), Leberwerte und Pankreasfunktionstests umfassen.

Ein sofortiger Therapieabbruch ist zu erwägen bei:
nicht erklärbarer Störung des Allgemeinbefindens, klinischen Zeichen einer Leber- oder Pankreasaffektion oder Blutungsneigung, mehr als 2-3facher Erhöhung der Lebertransaminasen auch ohne klinische Zeichen (Enzyminduktion durch evtl. Begleitmedikation bedenken), leichter (eineinhalb- bis zweifacher) Erhöhung der Lebertransaminasen bei gleichzeitigem, akut fieberhaftem Infekt, ausgeprägter Störung des Gerinnungsstatus.

Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie
Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Serum in Betracht gezogen werden und die Dosis ggf. reduziert werden.

Lupus erythematodes
Die Anwendung von Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln führt nur selten zu Reaktionen des Immunsystems. Trotzdem sollte bei Patienten, die Anzeichen eines Lupus erythematodes zeigen, der Einsatz nur unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.

Schwere Hautreaktionen und Angioödem
Schwere Hautreaktionen wie Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Erythema multiforme und Angioödem wurden im Zusammenhang mit der Behandlung mit Valproat berichtet. Patienten sollten über die Symptome schwerer Hautreaktionen informiert und engmaschig überwacht werden. Wenn Symptome schwerer Hautreaktionen oder eines Angioödems beobachtet werden, ist eine sofortige Abklärung erforderlich und die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn die Diagnose einer schweren Hautreaktion oder eines Angioödems bestätigt wird.

Störungen des Harnstoffzyklus und Risiko für eine Hyperammonämie
Unter der Behandlung mit valproinsäurehaltigen Präparaten kann es zu einem Anstieg des Ammoniakserumspiegels (Hyperammonämie) kommen. Deshalb sind beim Auftreten von Symptomen wie Apathie, Somnolenz, Erbrechen, Hypotension sowie bei der Zunahme der Anfallsfrequenz die Serumspiegel von Ammoniak und Valproinsäure zu bestimmen; ggf. ist die Dosis des Präparates zu reduzieren. Bei Verdacht auf eine bereits bestehende enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte bereits vor Beginn einer Valproinsäuretherapie eine genaue Abklärung eventueller Stoffwechselabweichungen erfolgen, um das Auftreten einer Hyperammonämie zu vermeiden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 „Patienten mit Risiko für eine Hypocarnitinämie“ und „Leber- und/oder Pankreasschädigung“).

Gastrointestinale Symptome
Zu beachten ist, dass zu Beginn einer Valproinsäure-Behandlung selten auch eine harmlose, meist vorübergehende Übelkeit, manchmal auch mit Erbrechen und Appetitlosigkeit, auftreten kann, die sich von selbst oder nach Dosisverringerung zurückbildet.

Gerinnungsstatus
Vor einem operativen oder zahnärztlichen Eingriff ist der Gerinnungsstatus zu überprüfen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten wird eine engmaschige Kontrolle des Quick-Wertes empfohlen.
Patienten mit vorausgegangener Knochenmarkschädigung müssen streng überwacht werden.

Gewichtszunahme
Patienten sollen auf eine mögliche Gewichtszunahme zu Beginn der Behandlung hingewiesen werden. Geeignete Maßnahmen zur Gewichtskontrolle sind zu ergreifen.

Absetzen der Therapie mit Valproinsäure
Das Absetzen von Valproinsäure oder die Umstellung auf ein anderes Antiepileptikum müssen schrittweise und mit besonderer Vorsicht erfolgen. Abrupte Änderungen der Dosierung können zu einer plötzlichen Verschlechterung der epileptischen Anfälle führen.
Bei der Beobachtung nicht-dosisabhängiger Nebenwirkungen ist das Absetzen des Arzneimittels angezeigt.

Beeinflussung von Labortests
Da Valproinsäure teilweise zu Ketonkörpern metabolisiert wird, sollte bei Diabetikern mit Verdacht auf Ketoazidose eine mögliche falsch-positive Reaktion eines Tests auf Ketonkörper-Ausscheidung berücksichtigt werden.

HIV-Replikation
In einzelnen Studien hat sich in vitro ein stimulierender Effekt von Natriumvalproat auf die Replikation von HI-Viren gezeigt. Dieser In-vitro-Effekt ist gering ausgeprägt und abhängig von den eingesetzten experimentellen Modellen und/oder individuellen Reaktionen gegenüber Natriumvalproat auf zellulärer Ebene. Klinische Konsequenzen dieser Beobachtungen sind nicht bekannt. Unabhängig davon sollten diese Ergebnisse bei HIV-positiven Patienten, die Natriumvalproat erhalten, in die Bewertung von Ergebnissen der routinemäßigen Bestimmung der Virusbelastung einbezogen werden.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten
Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, Placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Neben-

wirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Natriumvalproat nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Carbapeneme

Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure/Valproaten und Carbapenemen wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaftsverhütungsprogramm

Valproat hat ein hohes teratogenes Potenzial, und bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind, besteht ein hohes Risiko für angeborene Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitt 4.6).

Orfiril ist in folgenden Fällen kontraindiziert:

- während der Schwangerschaft, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).
- bei Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms:

Der verordnende Arzt muss sicherstellen,

- dass die jeweils individuellen Umstände der Patientin berücksichtigt werden, wobei sie in diesen Prozess mit einzubinden ist, um ihre Mitwirkung sicherzustellen, und dass Therapieoptionen besprochen werden und gewährleistet ist, dass sie sich der Risiken bewusst ist und die Maßnahmen verstanden hat, die zur Minimierung der Risiken erforderlich sind.
- dass alle Patientinnen hinsichtlich ihrer Gebärfähigkeit eingeschätzt werden.
- dass die Patientin die Risiken hinsichtlich angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen verstanden und bestätigt hat, einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, sich vor Beginn und (soweit erforderlich) während der Behandlung Schwangerschaftstests zu unterziehen.
- dass die Patientin bezüglich Empfängnisverhütung beraten wird und dass die Patientin in der Lage ist, während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden (weitere Informationen sind im Unterabschnitt „Empfängnisverhütung“ in diesem eingerahmten Warnhinweis zu finden).
- dass die Patientin die Notwendigkeit einer regelmäßigen (mindestens jährlichen) Überprüfung der Behandlung versteht, die von einem in der Behandlung von Epilepsie erfahrenen Spezialisten durchzuführen ist.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, ihren Arzt aufzusuchen, sobald sie eine Schwangerschaft plant, um eine rechtzeitige Diskussion und Umstellung auf alternative Behandlungsoptionen, noch vor der Empfängnis und vor Beendigung der Empfängnisverhütung, sicherzustellen.
- dass die Patientin die Notwendigkeit versteht, im Falle einer Schwangerschaft unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen.
- dass die Patientin den Leitfaden für Patienten erhalten hat.
- dass die Patientin bestätigt, dass sie die Gefahren und erforderlichen Vorsichtsmaßnahmen im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat verstanden hat (jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung).

Diese Bedingungen treffen auch auf Frauen zu, die zurzeit nicht sexuell aktiv sind, es sei denn, dem verordnenden Arzt liegen triftige Gründe vor, die eine mögliche Schwangerschaft ausschließen.

Mädchen

- Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass die Eltern/Betreuer von Mädchen die Notwendigkeit verstehen, den Spezialisten zu informieren, sobald beim Mädchen, das Valproat anwendet, die erste Regelblutung einsetzt.
- Der verordnende Arzt muss sicherstellen, dass die Eltern/Betreuer von Mädchen, bei denen die erste Regelblutung eingesetzt hat, umfassend über die Risiken hinsichtlich angeborener Fehlbildungen und neurologischer Entwicklungsstörungen informiert werden, einschließlich des Ausmaßes dieser Risiken für Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind.
- Bei Patientinnen, bei denen die erste Regelblutung eingesetzt hat, muss der verordnende Spezialist die Notwendigkeit der Therapie mit Valproat jährlich neu beurteilen und alternative Behandlungsoptionen in Erwägung ziehen. Stellt Valproat die einzige geeignete Behandlungsoption dar, müssen die notwendige Anwendung zuverlässiger Verhütungsmethoden und alle anderen Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms besprochen werden. Der Spezialist sollte alles daransetzen, Mädchen auf alternative Behandlungen umzustellen, bevor sie das Erwachsenenalter erreichen.

Schwangerschaftstest

Vor Beginn der Behandlung mit Valproat muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Um eine unbeabsichtigte Anwendung während einer Schwangerschaft auszuschließen, darf mit der Behandlung mit Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter erst begonnen werden, wenn ein zuvor durchgeführter Schwangerschaftstest (Blutplasma-basierter Schwangerschaftstest) negativ ausgefallen ist und das Ergebnis durch medizinisches Fachpersonal bestätigt wurde.

Empfängnisverhütung

Frauen im gebärfähigen Alter, denen Valproat verschrieben wird, müssen während der gesamten Dauer der Behandlung mit Valproat ununterbrochen zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Diese Patientinnen müssen umfassend über schwangerschaftsverhütende Maßnahmen informiert werden und sollten an eine Beratungsstelle zur Empfängnisverhütung verwiesen werden, wenn sie keine zuverlässigen Verhütungsmethoden anwenden. Mindestens eine zuverlässige Verhütungsmethode (vorzugsweise eine anwenderunabhängi-

ge Form der Verhütung wie etwa ein Intrauterinpessar oder Implantat) oder zwei einander ergänzende Formen der Empfängnisverhütung, einschließlich einer Barrieremethode, sind anzuwenden. Bei der Wahl der Verhütungsmethode sind die jeweils individuellen Umstände der Patientin zu berücksichtigen, wobei sie in diesen Prozess mit einzubinden ist, um ihre Mitwirkung und Einhaltung der gewählten Maßnahmen sicherzustellen. Selbst bei einer vorliegenden Amenorrhö muss die Patientin sämtliche Empfehlungen für eine zuverlässige Verhütung befolgen.

Östrogenhaltige Mittel

Die gleichzeitige Anwendung mit östrogenhaltigen Mitteln, einschließlich östrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva, kann zu einer verminderten Wirksamkeit von Valproat führen (siehe Abschnitt 4.5). Der verordnende Arzt sollte zu Beginn bzw. beim Beenden der Anwendung von östrogenhaltigen Mitteln das klinische Ansprechen (Anfallskontrolle) überwachen.

Auf der anderen Seite kommt es durch Valproat nicht zu einer verminderten Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva.

Jährliche Beurteilung der Behandlung durch einen Spezialisten

Der Spezialist hat mindestens einmal jährlich eine Beurteilung vorzunehmen, ob Valproat die geeignete Behandlung für die Patientin darstellt. Der Spezialist sollte das jährlich auszufüllende Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung zu Behandlungsbeginn und während jeder jährlichen Beurteilung mit der Patientin besprechen und sicherstellen, dass sie den Inhalt verstanden hat.

Schwangerschaftsplanung

Für die Indikation Epilepsie muss für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, ein in der Behandlung von Epilepsie erfahrener Spezialist die Therapie mit Valproat erneut beurteilen und alternative Behandlungsoptionen erwägen. Es sollte alles darangesetzt werden, vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisverhütung beendet wird auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen (siehe Abschnitt 4.6). Ist eine Umstellung nicht möglich, ist die Frau weiter zu den von Valproat ausgehenden Risiken für das ungeborene Kind aufzuklären, um sie bei der fundierten Entscheidungsfindung hinsichtlich der Familienplanung zu unterstützen.

Schwangerschaft

Wenn eine Frau während der Anwendung von Valproat schwanger wird, muss sie unverzüglich an einen Spezialisten überwiesen werden, damit die Behandlung mit Valproat erneut beurteilt und alternative Optionen erwogen werden können. Patientinnen, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt sind, sollten gemeinsam mit ihren Partnern an einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin überwiesen werden, damit er die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären kann (siehe Abschnitt 4.6).

Apotheker müssen sicherstellen,

- dass die Patientenkarte bei jeder Abgabe von Valproat ausgehändigt wird und dass die Patientinnen deren Inhalt verstehen.
- dass Patientinnen darüber informiert sind, die Anwendung von Valproat nicht abzubrechen und im Falle einer geplanten oder vermuteten Schwangerschaft unverzüglich einen Spezialisten aufzusuchen.

Schulungsmaterial

Um Angehörigen von Gesundheitsberufen und Patientinnen dabei zu helfen, eine Valproat-Exposition während der Schwangerschaft zu vermeiden, stellt der Zulassungsinhaber Schulungsmaterial zur Verfügung, das entsprechende Warnhinweise enthält sowie Leitlinien zur Anwendung von Valproat bei Frauen im gebärfähigen Alter und Einzelheiten zum Schwangerschaftsverhütungsprogramm. Allen Frauen im gebärfähigen Alter, die Valproat anwenden, ist ein Leitfaden für Patienten und eine Patientenkarte auszuhändigen.

Ein jährlich auszufüllendes Formular zur Bestätigung der Risikoaufklärung ist vom Spezialisten zu Behandlungsbeginn und während jeder jährlichen Beurteilung der Behandlung mit Valproat zu verwenden.

Anwendung bei männlichen Patienten

Eine retrospektive Beobachtungsstudie weist auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern hin, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden, im Vergleich zu Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.6).

Als Vorsichtsmaßnahme sollten verschreibende Ärzte männliche Patienten über dieses potenzielle Risiko informieren (siehe Abschnitt 4.6) und mit ihnen die Notwendigkeit besprechen, während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung für ihn und seine Partnerin in Betracht zu ziehen. Männliche Patienten sollten während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach Beendigung der Behandlung keine Samenspende durchführen.

Bei männlichen Patienten, die mit Valproat behandelt werden, sollte regelmäßig vom verschreibenden Arzt überprüft werden, ob Valproat weiterhin die geeignetste Behandlung für den Patienten ist. Bei männlichen Patienten, die planen ein Kind zu zeugen, sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen und mit dem männlichen Patienten besprochen werden. Die individuellen Umstände sollten im Einzelfall evaluiert werden. Es wird empfohlen, gegebenenfalls den Rat eines in der Behandlung von Epilepsie erfahrenen Spezialisten einzuholen.

Es stehen Schulungsmaterialien für Angehörige der Heilberufe und männliche Patienten zur Verfügung. Männlichen Patienten, die mit Valproat behandelt werden, sollte ein Leitfaden für Patienten ausgehändigt werden.

Patienten mit bekannter mitochondrialer Erkrankung bzw. mit Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung

Valproat kann die klinischen Anzeichen für zugrunde liegende mitochondriale Erkrankungen, die durch Mutationen der mitochondrialen DNA oder auch des kernkodierten POLG-Gens verursacht werden, auslösen oder verstärken. So wurde von Patienten mit angeborenen neurometabolischen Erkrankungen, die durch Mutationen im Gen für das mitochondriale Enzym Polymerase Gamma (POLG) verursacht werden, wie beispielsweise das Alpers-Huttenlocher-Syndrom, eine höhere Rate an durch Valproat induzierten Fällen von akutem Leberversagen und leberbedingten Todesfällen gemeldet.

POLG-verwandte Erkrankungen sollten vermutet werden bei Patienten mit entsprechender familiärer Belastung oder Symptomen, die auf eine POLG-verwandte Erkrankung hinweisen, einschließlich nicht geklärter Enzephalopathie, refraktärer Epilepsie (fokal, myoklonisch), Status epilepticus bei Vorstellung, Entwicklungsverzögerung, psychomotorischer Regression, axonaler sensomotorischer Neuropathie, Myopathie, zerebellarer Ataxie, Ophthalmoplegie oder komplizierter Migräne mit okzipitaler Aura. Die Untersuchung auf POLG-Mutationen sollte in Einklang mit der derzeitigen klinischen Praxis für die diagnostische Bewertung solcher Erkrankungen erfolgen (siehe Abschnitt 4.3).

Patienten mit Risiko für eine Hypocarnitinämie
Die Anwendung von Valproat kann das Auftreten oder die Verschlechterung einer Hypocarnitinämie auslösen, die zu einer Hyperammonämie führen kann (die wiederum zu einer hyperammonämischen Enzephalopathie führen kann). Andere Symptome wie Lebertoxizität, hypoketotische Hypoglykämie, Myopathie einschließlich Kardiomyopathie, Rhabdomyolyse, Fanconi-Syndrom wurden hauptsächlich bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Hypocarnitinämie oder einer bestehenden Hypocarnitinämie beobachtet. Ein erhöhtes Risiko für eine symptomatische Hypocarnitinämie unter Valproat-Behandlung besteht bei Patienten mit Stoffwechselstörungen einschließlich mitochondrialer Erkrankungen im Zusammenhang mit Carnitin (siehe auch Abschnitt 4.4 „Bekannte mitochondriale Erkrankung bzw. Verdacht auf eine mitochondriale Erkrankung“ und „Störungen des Harnstoffzyklus und Risiko für eine Hyperammonämie“), einer Beeinträchtigung der Carnitinaufnahme über die Nahrung, Patienten unter 10 Jahren, gleichzeitiger Anwendung von Pivalat-konjugierten Arzneimitteln oder anderer Antiepileptika.

Patienten sollten angewiesen werden, alle Anzeichen einer Hyperammonämie wie Ataxie, Bewusstseinsstörungen, Erbrechen unverzüglich zu melden. Eine Carnitinsupplementierung sollte in Betracht gezogen werden, wenn Symptome einer Hypocarnitinämie beobachtet werden.

Patienten mit systemischem primärem Carnitinmangel und einer behandelten Hypocarnitinämie dürfen nur mit Valproat behandelt werden, wenn der Nutzen der Valproat-Behandlung die Risiken bei diesen Patienten überwiegt und es keine therapeutische Alternative gibt. Bei diesen Patienten sollte eine
Carnitinüberwachung durchgeführt werden.

Patienten mit einem bestehenden Carnitin-Palmitoyl-Transferase-(CPT-)II-Mangel sollten auf das erhöhte Risiko einer Rhabdomyolyse unter der Behandlung mit Valproinsäure hingewiesen werden.
Bei diesen Patienten sollte eine Carnitinsupplementierung in Betracht gezogen werden.

Siehe auch Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9.

Verschlimmerung von Krampfanfällen
Wie bei anderen Antiepileptika kann es unter Valproat bei einigen Patienten anstelle einer Verbesserung zu einer reversiblen Verschlimmerung der Häufigkeit und Schwere von Krampfanfällen kommen (einschließlich Status epilepticus) oder es können neue Arten von Krampfanfällen auftreten. Die Patienten sollten darauf hingewiesen werden, im Falle einer Verschlimmerung der Krampfanfälle umgehend ihren Arzt zu kontaktieren.

Kinder und Jugendliche
Bei Kindern unter 3 Jahren wird im Falle einer Behandlung mit Orfiril eine Monotherapie empfohlen. Dabei ist vor Beginn der Therapie der potenzielle Nutzen gegenüber den möglichen Risiken wie Leberschädigungen oder Pankreatitis abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4 unter „Leber- und Pankreasschädigung“, siehe auch Abschnitt 4.5).

Natriumgehalt
Orfiril 150 enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dragee, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.
Orfiril 300 mg: Dieses Arzneimittel enthält 41,4 mg Natrium pro Dragee, entsprechend 2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.
Orfiril 600 mg: Dieses Arzneimittel enthält 82,8 mg Natrium pro Dragee, entsprechend 4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der Kombination von Orfiril mit anderen Antikonvulsiva ist zu beachten, dass wechselseitige Beeinflussungen der Wirkstoffkonzentrationen im Serum möglich sind.

a) Valproinsäure wird beeinflusst von:
Enzyminduzierende Antiepileptika wie Phenobarbital, Phenytoin, Primidon und Carbamazepin erhöhen die Valproinsäure-Ausscheidung und vermindern dadurch die Wirkung.
Bei gleichzeitiger Anwendung von Phenytoin oder Phenobarbital kann die Menge an Metaboliten von Valproinsäure zunehmen. Daher sollten Patienten, die mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, sorgfältig hinsichtlich Symptomen einer Hyperammonämie überwacht werden.
Felbamat erhöht dosisabhängig die Serumkonzentration von freier Valproinsäure linear um 18 %.

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

Ein Absinken der Serumkonzentrationen von Valproinsäure wurde beschrieben, wenn gleichzeitig Carbapeneme angewendet wurden, was zu einer 60-100%igen Senkung der Valproinsäurespiegel in etwa 2 Tagen führte. Aufgrund des raschen Eintritts und des Ausmaßes des Absinkens werden die Folgen einer Wechselwirkung zwischen Valproinsäure und Carbapenemen bei Patienten, die

stabil auf Valproinsäure eingestellt sind, als nicht kontrollierbar angesehen und eine gleichzeitige Anwendung sollte daher vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

Rifampicin kann den Valproinsäureserumspiegel erniedrigen, was zu einem fehlenden therapeutischen Effekt führt. Daher kann bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin eine Dosisanpassung von Valproinsäure notwendig sein.

Der Plasmaspiegel von Valproat wird bei gleichzeitiger Anwendung von Protease-Inhibitoren wie Lopinavir oder Ritonavir erniedrigt.

Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin kann den Plasmaspiegel von Valproat erniedrigen.

Östrogenhaltige Mittel, einschließlich östrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva:
Östrogene sind Induktoren von UDP-Glukuronosyltransferase-(UGT-)Isoenzymen, die an der Glukuronidierung von Valproat beteiligt sind. Sie können die Clearance von Valproat erhöhen mit der Folge erniedrigter Valproat-Serumkonzentrationen und somit einer möglicherweise verminderten Wirksamkeit von Valproat (siehe Abschnitt 4.4). Eine Kontrolle der Valproatserumspiegel sollte in Erwägung gezogen werden.
Auf der anderen Seite besitzt Valproat keinen enzyminduzierenden Effekt; demzufolge vermindert Valproat nicht die Wirksamkeit von Östrogenen bzw. Gestagenen bei Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva erhalten.

Metamizol kann bei gleichzeitiger Anwendung die Valproatserumspiegel erniedrigen, was möglicherweise zu einer verminderten klinischen Wirksamkeit von Valproat führen kann. Der verordnende Arzt sollte das klinische Ansprechen (Anfallskontrolle bzw. Kontrolle der Stimmungslage) überwachen und gegebenenfalls eine Überwachung der Valproatserumspiegel in Betracht ziehen.

Einige Fallberichte beschreiben eine signifikante Abnahme der Valproatserumspiegel nach Methotrexat-Gabe mit Auftreten von Krampfanfällen. Verordnende Ärzte sollten das klinische Ansprechen überwachen (Krampfanfallkontrolle oder Stimmungskontrolle) und gegebenenfalls die Überwachung der Valproatserumspiegel in Betracht ziehen.

b) Valproinsäure beeinflusst:
Von besonderer klinischer Bedeutung ist die Erhöhung der Phenobarbital-Konzentration durch Valproinsäure, was sich in einer starken Sedierung (besonders bei Kindern) äußern kann. Falls diese auftritt, muss die Phenobarbital- bzw. Primidondosis erniedrigt werden (Primidon wird z. T. zu Phenobarbital metabolisiert). Deshalb ist insbesondere innerhalb der ersten 15 Tage einer Kombinationstherapie eine sorgfältige Überwachung empfehlenswert.

Bei Therapie mit Phenytoin kann durch die zusätzliche Gabe von Orfiril oder einer Dosiserhöhung von Orfiril die Menge des freien Phenytoins ansteigen (Konzentration des nicht eiweißgebundenen, wirksamen Anteils), ohne dass der Serumspiegel des Gesamtphenytoins erhöht ist. Dadurch kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere einer Hirnschädigung, erhöht werden (siehe auch Abschnitt 4.8).

Der Serumspiegel von Phenytoin kann bei Kindern nach gleichzeitiger Verabreichung von Clonazepam und Valproinsäure erhöht werden.

In der Kombinationstherapie mit Valproinsäure und Carbamazepin wurden Symptome beschrieben, die möglicherweise auf die Potenzierung des toxischen Effektes von Carbamazepin durch Valproinsäure zurückzuführen sind. Der Serumspiegel des pharmakologisch aktiven Metaboliten Carbamazepin-10, 11-epoxid kann durch Valproinsäure bis in den toxischen Bereich erhöht werden, obwohl der Carbamazepin-Spiegel innerhalb des therapeutischen Bereichs bleibt. Klinisches Monitoring ist insbesondere zu Beginn der Kombinationstherapie angezeigt; die Dosis von Carbamazepin sollte bei Bedarf angepasst werden.

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

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

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

Valproinsäure kann den Serumspiegel von Felbamat um ca. 50 % erhöhen.

Auch der Metabolismus und die Proteinbindung von anderen Wirkstoffen wie Codein werden beeinflusst.

Valproinsäure kann die zentraldämpfende Wirkung von Arzneimitteln (z. B Barbiturate, Neuroleptika, Benzodiazepine, Antidepressiva, MAO-Hemmer) verstärken. Bei entsprechenden Kombinationen sollten die Patienten sorgfältig beobachtet und die Dosierungen ggf. angepasst werden.

Da Valproinsäure teilweise zu Ketonkörpern metabolisiert wird, sollte bei Diabetikern mit Verdacht auf Ketoazidose eine mögliche falsch-positive Reaktion eines Tests auf Ketonkörper-Ausscheidung berücksichtigt werden.

Die Konzentration von Nortriptylin im Plasma kann durch Valproinsäure erhöht werden. Daher wird eine klinische Überwachung empfohlen.

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

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Valproinsäure und Nimodipin behandelt werden, kann die Exposition gegenüber Nimodipin um 50 % ansteigen. Daher sollte im Falle einer Hypotonie die Nimodipin-Dosis reduziert werden.

Valproinsäure kann die Plasmakonzentration von Ethosuximid erhöhen, was mit einem erhöhten Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen verbunden ist. Bei gleichzeitiger Gabe der beiden Arzneimittel wird die Kontrolle des Plasmaspiegels von Ethosuximid empfohlen.

Valproinsäure kann die Plasmakonzentration von Olanzapin erniedrigen.

Valproinsäure kann den Plasmaspiegel von Rufinamid erhöhen. Dieser Anstieg ist von der Valproinsäurekonzentration abhängig. Insbesondere bei Kindern ist Vorsicht geboten, da der Effekt bei diesen stärker ist.

Valproinsäure kann zu einem erhöhten Blutspiegel von Propofol führen. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Valproat sollte eine Dosisreduktion von Propofol in Erwägung gezogen werden.

c) Sonstige:

Risiko für Leberschädigungen

Die gleichzeitige Anwendung von Salicylaten sollte bei Kindern unter 12 Jahren wegen des Risikos einer Lebertoxizität vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Anwendung von Valproat und mehreren Antikonvulsiva erhöht das Risiko von Leberschädigungen, insbesondere bei Kleinkindern (siehe Abschnitt 4.4). Die gleichzeitige Einnahme von Cannabidiol erhöht die Inzidenz eines Transaminasenanstiegs. In klinischen Studien bei Patienten aller Altersgruppen, die gleichzeitig Cannabidiol in einer Dosierung von 10 bis 25 mg/kg und Valproat erhielten, wurde bei 19 % der Patienten ein ALT-Anstieg um mehr als das Dreifache der oberen Grenze des Normalwerts festgestellt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Valproat mit anderen Antikonvulsiva mit potenzieller Hepatotoxizität, einschließlich Cannabidiol, sollte eine angemessene Überwachung der Leberfunktion erfolgen, und bei Auftreten signifikanter Anomalien in den Leberparametern sollte eine Dosisreduktion oder ein Absetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Es wird darauf hingewiesen, dass potentiell hepatotoxische Arzneimittel, wie auch Alkohol, die Lebertoxizität von Valproinsäure verstärken können.

Die gleichzeitige Gabe enzyminduzierender Arzneimittel kann mit einem erhöhten Risiko für Lebertoxizität und Hyperammonämie verbunden sein.

Bei gleichzeitiger Gabe von Valproinsäure und Topiramat ist über Enzephalopathie und/oder einen Anstieg des Ammoniakserumspiegels (Hyperammonämie) berichtet worden. Zu einer Hyperammonämie kann es auch bei Anwendung von Valproinsäure zusammen mit Acetazolamid kommen, wodurch das Risiko für eine Enzephalopathie erhöht sein kann.
Patienten, die mit diesen beiden Arzneistoffen behandelt werden, sollten sorgfältig hinsichtlich Anzeichen für eine hyperammonämische Enzephalopathie überwacht werden.

Pivalat-konjugierte Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Valproat und Pivalat-konjugierten Arzneimitteln (wie Cefditorenpivoxil, Adefovirdipivoxil, Pivmecillinam und Pivampicillin) sollte aufgrund eines erhöhten Risikos für eine Carnitindepletion vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4 „Patienten mit Risiko für eine Hypocarnitinämie“). Patienten, bei denen eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollten sorgfältig auf Anzeichen und Symptome einer Hypocarnitinämie überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Valproinsäure und Quetiapin kann das Risiko einer Neutropenie/Leukopenie erhöht sein.

Die Wirkung von empfängnisverhütenden Hormonpräparaten ("Pille") wird durch Valproinsäure nicht vermindert, da Valproinsäure keine enzyminduzierende Wirkung besitzt.

Bei einer Kombinationstherapie mit Lithium sollte die Plasmakonzentration beider Arzneistoffe regelmäßig überwacht werden.

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

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

Clozapin
Die gleichzeitige Behandlung mit Valproat und Clozapin kann das Risiko für eine Neutropenie und eine clozapininduzierte Myokarditis erhöhen. Falls die gleichzeitige Anwendung von Valproat und Clozapin erforderlich ist, ist eine sorgfältige Überwachung in Bezug auf beide Nebenwirkungen erforderlich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft und Frauen im gebärfähigen Alter

Behandlung von Epilepsie
- Valproat ist während der Schwangerschaft kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung.
- Valproat ist bei Frauen im gebärfähigen Alter kontraindiziert, es sei denn, die Bedingungen des Schwangerschaftsverhütungsprogramms werden eingehalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Teratogenität und Auswirkungen auf die Entwicklung durch eine Exposition im Mutterleib

Risiko einer Exposition gegenüber Valproat während der Schwangerschaft
Bei Frauen ist Valproat sowohl bei alleiniger Gabe als auch bei Gabe in Kombination mit anderen Arzneimitteln häufig mit Anomalien des Neugeborenen assoziiert. Die verfügbaren Daten zeigen ein erhöhtes Risiko für schwere angeborene Fehlbildungen und neurologische Entwicklungsstörungen sowohl im Rahmen einer Valproat-Monotherapie als auch in einer Kombinationstherapie, verglichen mit der nicht exponierten Bevölkerung.

Es wurde gezeigt, dass Valproat sowohl bei Tieren als auch beim Menschen die Plazentaschranke passiert (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Tieren: Teratogene Effekte wurden bei Mäusen, Ratten und Kaninchen nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.3). In präklinischen Studien zeigte sich bei Tieren, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zu nicht exponierten Tieren eine dosisabhängige Abnahme des fetalen Gewichts (siehe Abschnitt 5.3).

Angeborene Fehlbildungen durch eine Exposition im Mutterleib
Eine Metaanalyse (einschließlich Registern und Kohortenstudien) zeigte, dass es bei ca. 11 % der Kinder von Frauen, die an Epilepsie leiden und während der Schwangerschaft eine Monotherapie mit Valproat erhalten haben, zu schwerwiegenden angeborenen Fehlbildungen gekommen ist. Dieser Wert ist höher als das Risiko für schwerwiegende Fehlbildungen in der Allgemeinbevölkerung (ca. 2–3 %).

Das Risiko für schwerwiegende angeborene Fehlbildungen bei Kindern nach Exposition im Mutterleib im Rahmen einer Antiepileptika-Kombinationstherapie mit Valproat ist höher als im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Antiepileptika ohne Valproat.

Das Risiko ist in der Valproat-Monotherapie dosisabhängig, und verfügbare Daten legen eine Dosisabhängigkeit in der Kombinationstherapie nahe. Jedoch lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen.
Die verfügbaren Daten zeigen eine erhöhte Inzidenz von leichteren und schwerwiegenderen Fehlbildungen. Zu den häufigsten Arten von Fehlbildungen zählen Neuralrohrdefekte, faziale Dysmorphien, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Kraniostenose, Schädigungen des Herzens, der Nieren, des Urogenitaltraktes, der Extremitäten (einschließlich bilateraler Aplasie des Radius) sowie zahlreiche Anomalien verschiedener Körpersysteme.
Die Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib kann auch zu Hörstörungen oder Taubheit aufgrund von Fehlbildungen der Ohren und/oder der Nase (Sekundäreffekt) und/oder durch direkte toxische Effekte auf die Hörfunktion führen. Es wurden Fälle sowohl mit unilateraler als auch mit bilateraler Taubheit oder Hörstörung beschrieben. Über den Ausgang wurde nicht bei allen Fällen berichtet. Sofern der Ausgang berichtet wurde, war in den meisten Fällen keine Besserung eingetreten.
Im Mutterleib kann die Exposition gegenüber Valproat zu Augenfehlbildungen (einschließlich Kolobom, Mikrophthalmus) führen, die in Verbindung mit anderen angeborenen Fehlbildungen gemeldet wurden. Diese Augenfehlbildungen können das Sehvermögen beeinträchtigen.

Neurologische Entwicklungsstörungen durch eine Exposition im Mutterleib
Die Daten zeigen, dass es bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, zu unerwünschten Wirkungen in Hinblick auf deren geistige und körperliche Entwicklung kommen kann. Das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen (einschließlich Autismus) scheint dosisabhängig zu sein, wenn Valproat als Monotherapie angewendet wird, doch anhand der verfügbaren Daten lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen.

Bei Anwendung von Valproat in einer Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika während der Schwangerschaft war das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei den Nachkommen im Vergleich zu Kindern aus der Allgemeinbevölkerung oder von unbehandelten Müttern mit Epilepsie ebenfalls signifikant erhöht.

Über den genauen Schwangerschaftsabschnitt, in dem ein Risiko für diese Wirkungen besteht, gibt es keine gesicherten Erkenntnisse, und die Möglichkeit, dass das Risiko während der gesamten Schwangerschaft besteht, kann nicht ausgeschlossen werden.
Bei Anwendung von Valproat als Monotherapie zeigen Studien mit Vorschulkindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, dass es bei bis zu 30–40 % zu Verzögerungen in der frühkindlichen Entwicklung kommt. Sie fangen zum Beispiel später an zu sprechen und zu laufen, haben geringere geistige Fähigkeiten, eine geringe Sprachkompetenz (Sprechen und Verstehen) und leiden unter Gedächtnisproblemen.
Der Intelligenzquotient (IQ), der bei Kindern im Alter von 6 Jahren mit einer Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib bestimmt

wurde, war um durchschnittlich 7–10 Punkte niedriger als bei Kindern, die anderen Antiepileptika ausgesetzt waren. Obwohl die Bedeutung von Störfaktoren nicht ausgeschlossen werden kann, steht jedoch fest, dass das Risiko einer intellektuellen Beeinträchtigung bei Kindern, die Valproat ausgesetzt waren, unabhängig vom IQ der Mutter erhöht sein kann.
Über die langfristigen Auswirkungen liegen nur begrenzte Daten vor.
Die verfügbaren Daten aus einer populationsbasierten Studie zeigen, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zur nicht exponierten Studienpopulation ein erhöhtes Risiko für Störungen des autistischen Formenkreises (ca. 3-fach erhöht) und frühkindlichen Autismus (ca. 5-fach erhöht) aufweisen.

Zu klein für das Gestationsalter (SGA, Small for Gestational Age) durch Exposition im Mutterleib
Einige epidemiologische Studien weisen bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zu nicht exponierten oder Lamotrigin-exponierten Kindern auf ein erhöhtes Risiko hin, zu klein für das Gestationsalter geboren zu werden (SGA definiert als Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile, korrigiert für das Gestationsalter, stratifiziert nach Geschlecht). SGA wurde bei ungefähr 11–15 % der Kinder beobachtet, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, bei 8–9 % der Lamotrigin-exponierten Kinder und bei 5–10 % der nicht exponierten Kinder.
Die verfügbaren Daten beim Menschen erlauben keine Schlussfolgerung auf einen möglichen dosisabhängigen Effekt.

Verfügbare Daten aus einer anderen populationsbasierten Studie zeigen, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zur nicht exponierten Studienpopulation ein erhöhtes Risiko haben, eine Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) zu entwickeln (ca. 1,5-fach erhöht).

Wenn eine Frau eine Schwangerschaft plant
Bei der Indikation Epilepsie muss für den Fall, dass eine Frau beabsichtigt, schwanger zu werden, ein in der Behandlung von Epilepsie erfahrener Spezialist die Therapie mit Valproat erneut beurteilen und alternative Behandlungsoptionen erwägen. Es sollte alles darangesetzt werden, vor der Empfängnis und bevor die Empfängnisverhütung beendet wird auf eine geeignete alternative Behandlung umzustellen (siehe Abschnitt 4.4). Ist eine Umstellung nicht möglich, ist die Frau weiter zu den von Valproat ausgehenden Risiken für das ungeborene Kind aufzuklären, um sie bei der fundierten Entscheidungsfindung hinsichtlich der Familienplanung zu unterstützen.

Schwangere
Valproat ist während der Schwangerschaft zur Behandlung von Epilepsie kontraindiziert, es sei denn, es stehen keine geeigneten alternativen Behandlungen zur Verfügung (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).
Wenn eine Frau während der Anwendung von Valproat schwanger wird, muss sie unverzüglich an einen Spezialisten überwiesen werden, damit dieser alternative Behandlungsoptionen erwägen kann. Während der Schwangerschaft stellen bei der Mutter auftretende tonisch-klonische Anfälle und Status epilepticus, verbunden mit Hypoxie, ein besonderes Risiko dar, welches zum Tod der Mutter und des ungeborenen Kindes führen kann.
Wenn trotz der bekannten Risiken von Valproat während der Schwangerschaft und nach sorgfältiger Erwägung alternativer Behandlungen der Ausnahmefall eintritt, dass eine Schwangere Valproat zur Behandlung von Epilepsie erhalten muss, wird Folgendes empfohlen:

- Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis und Aufteilung der täglichen Valproat-Dosis in mehrere kleine Dosen, die über den Tag verteilt einzunehmen sind. Es kann ratsam sein, die Anwendung einer Retardformulierung anderen Darreichungsformen vorzuziehen, um hohe Spitzenkonzentrationen im Plasma zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Alle Patientinnen, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt sind, sollten gemeinsam mit ihren Partnern an einen Spezialisten mit Erfahrung in Embryonaltoxikologie oder Pränatalmedizin überwiesen werden, damit er die Auswirkungen der Exposition während der Schwangerschaft beurteilen und entsprechend aufklären kann. Eine spezielle pränatale Überwachung ist einzuleiten, um möglicherweise auftretende Neuralrohrdefekte oder andere Fehlbildungen zu erkennen. Eine Folsäure-Supplementierung vor der Schwangerschaft kann das Risiko für Neuralrohrdefekte, das bei allen Schwangerschaften besteht, möglicherweise senken. Jedoch lassen verfügbare Daten nicht darauf schließen, dass eine solche Supplementierung Geburtsfehler oder Fehlbildungen, die durch eine Exposition gegenüber Valproat bedingt sind, verhindert.

Frauen im gebärfähigen Alter
Östrogenhaltige Mittel
Östrogenhaltige Mittel, einschließlich östrogenhaltiger hormoneller Kontrazeptiva, können die Clearance von Valproat erhöhen mit der Folge erniedrigter Valproat-Serumkonzentrationen und somit einer möglicherweise verminderten Wirksamkeit von Valproat (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Risiken für Neugeborene

- In sehr seltenen Fällen wurde bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, über das Auftreten eines hämorrhagischen Syndroms berichtet. Dieses hämorrhagische Syndrom geht mit Thrombozytopenie, Hypofibrinogenämie und/oder einer Abnahme anderer Gerinnungsfaktoren einher. Es wurde darüber hinaus über Afibrinogenämie berichtet, die zum Tod führen kann. Dieses Syndrom muss jedoch von einer durch Phenobarbital und andere Enzyminduktoren hervorgerufene Abnahme der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren unterschieden werden. Daher sollten bei Neugeborenen Thrombozytenzahl, Fibrinogenspiegel im Plasma und Gerinnungsfaktoren untersucht sowie Gerinnungstests durchgeführt werden.

- Bei Neugeborenen, deren Mütter während des dritten Trimenons ihrer Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, wurde über Fälle von Hypoglykämie berichtet.
- Bei Neugeborenen, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, wurde über Fälle von Hypothyreose berichtet.
- Bei Neugeborenen, deren Mütter während des letzten Trimenons ihrer Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, kann es zu Entzugserscheinungen (insbesondere zu Agitiertheit, Reizbarkeit, Übererregbarkeit, Nervosität, Hyperkinesie, Tonusstörungen, Tremor, Krämpfe und Störungen bei der Nahrungsaufnahme) kommen.

Männer und das potenzielle Risiko neurologischer Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat behandelt wurden

Eine retrospektive Beobachtungsstudie in drei nordeuropäischen Ländern weist auf ein erhöhtes Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern (im Alter von 0 bis 11 Jahren) hin, deren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mit Valproat als Monotherapie behandelt wurden, im Vergleich zu Vätern, die mit Lamotrigin oder Levetiracetam als Monotherapie behandelt wurden, mit einer gepoolten adjustierten Hazard Ratio (HR) von 1,50 (95 %-Konfidenzintervall: 1,09-2,07). Das adjustierte kumulative Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen lag zwischen 4,0 % und 5,6 % in der Valproat-Monotherapie-Gruppe gegenüber 2,3 % und 3,2 % in der kombinierten Lamotrigin/Levetiracetam-Monotherapie-Gruppe. Die Studie war nicht groß genug, um Zusammenhänge mit spezifischen Subtypen neurologischer Entwicklungsstörungen zu untersuchen und zu den Limitationen der Studie gehörten eine mögliche Beeinflussung durch die Indikation und Unterschiede in der Nachbeobachtungszeit zwischen den Expositionsgruppen. Die mittlere Nachbeobachtungszeit von Kindern in der Valproat-Gruppe lag zwischen 5,0 und 9,2 Jahren im Vergleich zu 4,8 und 6,6 Jahren bei Kindern in der Lamotrigin/Levetiracetam-Gruppe. Insgesamt ist ein erhöhtes Risiko von neurologischen Entwicklungsstörungen bei Kindern von Vätern, die Valproat in den drei Monaten vor der Zeugung angewendet haben, möglich, jedoch kann ein kausaler Zusammenhang mit Valproat, nicht als belegt angesehen werden. Außerdem wurde in der Studie das Risiko für neurologische Entwicklungsstörungen bei Kindern, deren Väter die Behandlung mit Valproat mehr als drei Monate vor der Zeugung abgesetzt hatten, nicht untersucht (d. h. es wird eine neue Spermatogenese ohne Valproat-Exposition ermöglicht).

Als Vorsichtsmaßnahme sollten verschreibende Ärzte männliche Patienten über dieses potenzielle Risiko informieren und mit ihnen die Notwendigkeit besprechen, während der Anwendung von Valproat und für drei Monate nach Beendigung der Behandlung eine zuverlässige Empfängnisverhütung für ihn und seine Partnerin in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.4). Männliche Patienten sollten während der Behandlung und für mindestens drei Monate nach Beendigung der Behandlung keine Samenspende durchführen.

Bei männlichen Patienten, die mit Valproat behandelt werden, sollte regelmäßig vom verschreibenden Arzt überprüft werden, ob Valproat weiterhin die geeignetste Behandlung für den Patienten ist. Bei männlichen Patienten, die planen ein Kind zu zeugen, sollten andere Behandlungsoptionen in Betracht gezogen und mit dem männlichen Patienten besprochen werden. Die individuellen Umstände sollten im Einzelfall evaluiert werden. Es wird empfohlen, gegebenenfalls den Rat eines in der Behandlung von Epilepsie erfahrenen Spezialisten einzuholen.

Stillzeit

Valproat tritt in die Muttermilch in einer Konzentration zwischen 1 % und 10 % des mütterlichen Serumspiegels über. Bei gestillten Neugeborenen/Kindern von behandelten Müttern wurden hämatologische Störungen nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.8).
Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Orfiril verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Orfiril zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bei Frauen, die Valproat anwenden, wurde über Amenorrhoe, polyzystische Ovarien und erhöhte Testosteronspiegel berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die Verabreichung von Valproat kann auch die Fruchtbarkeit bei Männern beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8). Fertilitätsstörungen sind in einigen Fällen und frühestens 3 Monate nach dem Absetzen der Behandlung reversibel. Eine begrenzte Anzahl von Fallberichten deutet darauf hin, dass eine starke Dosisreduktion die Fertilität verbessern kann. In einigen anderen Fällen ist jedoch nicht bekannt, ob die männliche Unfruchtbarkeit reversibel war.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Zu Beginn einer Therapie mit Orfiril, bei höherer Dosierung oder in Kombination mit am Zentralnervensystem wirkenden Arzneimitteln können zentralnervöse Wirkungen wie z. B. Schläfrigkeit, Verwirrtheit das Reaktionsvermögen so weit verändern, dass – unabhängig von der Auswirkung des behandelten Grundleidens – die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen oder zur Durchführung von Tätigkeiten, die mit Sturz- oder Unfallgefahr einhergehen, beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholgenuss.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)

Sehr selten (< 1/10 000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Selten: myelodysplastisches Syndrom

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Häufig: Thrombozytopenie und Leukopenie, die sich oft unter Beibehalten der Medikation, aber immer nach Absetzen von Valproinsäure vollständig zurückbilden
Gelegentlich: Blutungen*[1]
Selten: makrozytäre Anämie, Makrozytose
Sehr selten: Beeinträchtigung der Knochenmarksfunktion, die zu Lymphopenie, Neutropenie, Panzytopenie, Anämie oder Aplasie der Roten Zelllinie führen kann
Nicht bekannt: Agranulozytose, erniedrigte Konzentration von Fibrinogen bzw. Faktor VIII

Erkrankungen des Immunsystems
Selten: Veränderungen in den immunologischen Abwehrmechanismen (Blutgefäßentzündung, Lupus erythematodes)
Nicht bekannt: allergische Reaktionen, Angioödem

Endokrine Erkrankungen
Gelegentlich: Hyperandrogenismus (Hirsutismus, Virilismus, Akne, Haarausfall mit dem bei Männern typischen Erscheinungsbild und/oder erhöhte Androgenspiegel)
Selten: Hypothyreose
Nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Sehr häufig: isoliert und mäßig ausgeprägte Hyperammonämie ohne Veränderung der Leberfunktionsparameter, die keinen Therapieabbruch erfordert. Zusätzlich sind jedoch Fälle berichtet, bei denen neurologische Symptome auftreten. In diesen Fällen sollten weitere Untersuchungen erfolgen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 „Störungen des Harnstoffzyklus und Risiko für eine Hyperammonämie“ und „Patienten mit Risiko für eine Hypocarnitinämie“).
Häufig: Gewichtszunahme*[2] (Risikofaktor für polyzystisch-ovarielles Syndrom, daher sorgfältige Überwachung nötig, siehe Abschnitt 4.4) oder Gewichtsabnahme*[2], erhöhter Appetit*[2] oder auch Appetitlosigkeit*[2]
Selten: Hyperinsulinämie, Adipositas
Sehr selten: Hyponatriämie
Nicht bekannt: Hypocarnitinämie (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4)

Psychiatrische Erkrankungen
Häufig: Aggression*[3], Agitiertheit*[3], Aufmerksamkeitsstörungen*[3]
Gelegentlich: Verwirrtheit*[1], Reizbarkeit*[1]
Selten: abnormales Verhalten*[3], psychomotorische Hyperaktivität*[3], Lernschwäche*[3]
Nicht bekannt: Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems
Häufig: Benommenheit*[2], Schläfrigkeit*[2], Tremor*[2] oder Parästhesien*[2], eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Nystagmus, Schwindelgefühl
Gelegentlich: Enzephalopathie*[4], Stupor*[5] und Lethargie bis hin zum transienten Koma, Kopfschmerzen*[1], Spastizität*[1], Ataxie*[1], Hyperaktivität*[1]
Selten: kognitive Störungen, Doppeltsehen
Nicht bekannt: Verschlechterung des Anfallsleidens, Sedierung, reversible extrapyramidale Störungen (z. B. Parkinsonismus), Demenz vergesellschaftet mit zerebraler Atrophie (nach Absetzen der Medikation reversibel)

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths
Nicht bekannt: Tinnitus, Hörverlust (reversibel oder irreversibel, Kausalzusammenhang nicht gesichert)

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums
Gelegentlich: Pleuraerguss (eosinophil)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
Häufig: Diarrhoe*[1], Erbrechen*[1], Zahnfleischerkrankungen (hauptsächlich Gingivahyperplasie), Stomatitis
Gelegentlich: bei Einnahme der magensaftresistenten Dragees Übelkeit und Magenschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung, meist vorübergehend), Hypersalivationen*[1]
Selten: Schädigung der Bauchspeicheldrüse (teilweise mit tödlichem Ausgang)

Leber- und Gallenerkrankungen
Häufig: Erhöhung der Leberenzyme
Gelegentlich: schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberfunktionsstörungen (dosisunabhängig, Risiko bei Kindern deutlich erhöht, insbesondere bei Kombinationstherapie, siehe auch Abschnitt 4.4)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes
Häufig: vorübergehender Haarausfall (beim Nachwachsen lockigeres Haar), Veränderungen in der Haarpigmentierung (z. B. Ergrauen), Nagel- und Nagelbetterkrankungen
Selten: Reaktionen der Haut (Exanthem, Erythema multiforme)
Nicht bekannt: schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom), Syndrom der Medikamentenreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), siehe auch „Erkrankungen des Immunsystems", Hirsutismus (z. B. aufgrund des polyzystischen Ovarialsyndroms), Hyperpigmentierung

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen
Selten: Rhabdomyolyse (siehe Abschnitt 4.4)
Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte unter dem Bild der Osteoporose bis hin zu pathologischen Frakturen bei Patienten, die Natriumvalproat über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den Natriumvalproat den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt.

Erkrankungen der Niere und der Harnwege
Häufig: Harninkontinenz
Selten: Fanconi-Syndrom (metabolische Acidose, Phosphaturie, Aminoacidurie, Glucosurie), der Mechanismus ist jedoch bis jetzt unklar.
Nicht bekannt: Enuresis, interstitielle Nephritis, Verschlechterung der Nierenfunktion, Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse
Selten: Amenorrhoe, Dysmenorrhoe, Polyzystisches Ovarialsyndrom, Unfruchtbarkeit bei Männern (siehe Abschnitt 4.6)
Nicht bekannt: gestörte Spermatogenese (mit reduzierter Spermienanzahl und/oder –motilität)

Kongenitale, familiaere und genetische Erkrankungen
Angeborene Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Gelegentlich: periphere Ödeme*[1]
Selten: Hypothermie

Untersuchungen
Selten: erhöhte Testosteronspiegel, erniedrigte Spiegel des insulinartigen Wachstumsfaktor-Bindungsproteins. Valproinsäure kann zu einer erniedrigten Konzentration von mindestens einem Gerinnungsfaktor führen sowie die sekundäre Phase der Plättchenaggregation hemmen und dadurch eine verlängerte Blutungszeit bedingen. Dies kann sich in veränderten Resultaten in Koagulationstests (wie verlängerte Prothrombinzeit, aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Thrombinzeit oder INR, siehe Abschnitt 4.4 und 4.6) zeigen.
Es kann zu einem Biotin/Biotinidase-Mangel kommen.
Nicht bekannt: veränderte Schilddrüsenfunktionsparameter (klinische Relevanz unklar),), erworbene Pelger-Huët-Anomalie
Erworbene Pelger-Huët-Anomalie wurde in Fällen mit und ohne myelodysplastischem Syndrom berichtet.

*[1] Besonders zu Beginn der Behandlung

*[2] Dosisabhängige Nebenwirkungen

*[3] Diese Nebenwirkungen wurden hauptsächlich bei Kindern beobachtet.

*[4] Gelegentlich wurde kurz nach Anwendung von Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln eine Enzephalopathie beobachtet, deren Pathogenese nicht geklärt ist, und die nach Absetzen des Arzneimittels reversibel ist. Dabei wurden in einigen Fällen ein erhöhter Ammoniakspiegel sowie bei Kombinationstherapie mit Phenobarbital ein Anstieg des Phenobarbitalspiegels beschrieben.
Selten wurde, vor allem bei höherer Dosierung oder in Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, auch über chronische Enzephalopathien mit neurologischer Symptomatik sowie Störungen höherer kortikaler Funktionen berichtet, deren Pathogenese ebenfalls nicht ausreichend geklärt wurde.

*[5] Gelegentlich wurden Fälle von Stupor und Lethargie bis hin zum transienten Koma beobachtet, die zum Teil mit einer erhöhten Anfallsfrequenz verbunden waren und deren Symptomatik sich bei Reduktion der Dosis oder Absetzen des Arzneimittels zurückbildete. Die Mehrzahl dieser Fälle trat bei einer Kombinationstherapie (insbesondere mit Phenobarbital) oder nach einer raschen Dosiserhöhung auf.

Bei einer **Langzeittherapie** mit Orfiril zusammen mit anderen Antiepileptika, insbesondere Phenytoin, kann es zu Zeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) kommen: vermehrte Krampfanfälle, Antriebslosigkeit, Stupor, Muskelschwäche (muskuläre Hypotonie), Bewegungsstörungen (Choreatiforme Dyskinesien) und schwere Allgemeinveränderungen im EEG.

Besondere Aufmerksamkeit muss im Laufe der Behandlung auf folgende Anzeichen einer Leberschädigung gerichtet werden:
Verringerung antiepileptischer Wirkung, die durch erneutes Auftreten oder Zunahme epileptischer Anfälle gekennzeichnet ist; länger andauernde Symptome wie körperliches Schwächegefühl, Teilnahmslosigkeit, Appetitlosigkeit, Übelkeit und wiederholtes Erbrechen oder unklare Oberbauchbeschwerden, vermehrte Gewebewassereinlagerung im ganzen Körper oder in Teilen davon, Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Unruhe oder Bewegungsstörungen.

Selten wurde auch eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse mit ähnlichen Beschwerden beobachtet. Hinsichtlich dieser Anzeichen sollten Säuglinge und Kleinkinder ärztlich engmaschig überwacht werden.

Sind die oben erwähnten Beschwerden anhaltend oder schwerwiegend, so sind neben einer gründlichen Untersuchung auch entsprechende Laboruntersuchungen vorzunehmen (s. Sonstige Hinweise 4.4).

Kinder und Jugendliche
Das Sicherheitsprofil von Valproat bei Kindern und Jugendlichen ist vergleichbar mit dem bei Erwachsenen. Einige Nebenwirkungen sind jedoch schwerwiegender oder treten hauptsächlich bei Kindern auf. Für Kleinkinder und Kinder unter 3 Jahren besteht ein besonderes Risiko schwerwiegender Leberschäden. Bei jungen Kindern besteht außerdem ein besonderes Risiko einer Pankreatitis. Diese Risiken nehmen mit zunehmendem Alter ab (siehe Abschnitt 4.4). Psychiatrische Störungen wie Aggression, Agitiertheit, Aufmerksamkeitsstörungen, abnormales Verhalten, psychomotorische Hyperaktivität und Lernschwäche werden hauptsächlich bei Kindern beobachtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bei jeder Beurteilung einer Intoxikation sollte an die Möglichkeit einer Mehrfach-Intoxikation z. B. durch Einnahme mehrerer Arzneimittel, beispielsweise in suizidaler Absicht, gedacht werden.

Valproinsäure besitzt bei therapeutischen Serumspiegeln (Bereich 50 – 100 µg/ml) eine relativ geringe Toxizität. Sehr selten sind akute Intoxikationen mit Valproinsäure bei Serumspiegeln über 100 µg/ml bei Erwachsenen als auch bei Kindern vorgekommen.

Einzelfälle akuter und chronischer Überdosierung mit tödlichem Ausgang sind aus der Literatur bekannt.

Symptome einer Überdosierung:
Das Vergiftungsbild ist gekennzeichnet durch Verwirrtheitszustände, Sedation bis hin zum Koma, Muskelschwäche und Hypo- bzw. Areflexie.
In Einzelfällen wurden Hypotension, Miosis, kardiovaskuläre wie respiratorische Störungen, zerebrales Ödem, metabolische Azidose, Hypernatriämie beobachtet.
Hohe Serumspiegel riefen bei Erwachsenen wie bei Kindern abnorme neurologische Störungen wie z. B. erhöhte Anfallsneigung und Verhaltensänderungen hervor.

Aufgrund des in der Valproatformulierung enthaltenen Natriumgehalts kann es bei Überdosierung zu einer Hypernatriämie kommen.

Maßnahmen bei Überdosierung:
Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.
Die klinischen Maßnahmen richten sich nach der Symptomatik. Die Vitalfunktionen sollen überwacht und ggf. unterstützt werden. Wenn möglich ist initial, möglichst innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme, die Gabe von Aktivkohle vorzunehmen. Eine Magenspülung wird nicht routinemäßig empfohlen. Hierbei ist intensivmedizinische Überwachung erforderlich. Es muss darauf geachtet werden, eine Aspiration zu verhindern; in einigen Fällen können Intubation und Bronchialtoilette erforderlich sein.

Hämodialyse und forcierte Diurese können wirksam sein. Die Peritonealdialyse ist wenig wirksam.

Über die Wirksamkeit der hämatogenen Kohleperfusion sowie der kompletten Plasmasubstitution und -transfusion liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor. Aus diesem Grund wird, besonders bei Kindern, eine intensive internistische Therapie ohne spezielle Detoxikationsverfahren, aber mit Kontrolle der Serumkonzentration empfohlen.

Die intravenöse Gabe von Naloxon zur Aufhellung der Bewusstseinstrübung ist als wirksam beschrieben worden. Im Falle von massiver Überdosierung wurden Hämodialyse und Hämoperfusion erfolgreich eingesetzt.

Im Falle einer Valproat-Überdosierung, die zu einer Hyperammonämie führt, kann Carnitin intravenös verabreicht werden, um zu versuchen, den Ammoniakspiegel zu normalisieren.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika, Fettsäurederivate
ATC-Code: N03A G01

Valproinsäure ist ein Antiepileptikum, das keine strukturelle Ähnlichkeit mit anderen antikonvulsiven Wirkstoffen zeigt. Als Wirkmechanismen von Valproinsäure wird eine Erhöhung der GABA-mediierten Inhibition durch einen präsynaptischen Effekt auf den GABA-Metabolismus und/oder eine direkte postsynaptische Wirkung auf die Ionenkanälchen oder neuronalen Membranen angenommen.

Es gibt Hinweise darauf, dass Natriumvalproat unempfindlich gegenüber Multidrug-Transportern ist. Multidrug-Transporter-Proteine entfernen Arzneistoffe aus dem Gehirn und können so die Antiepileptika-Konzentration am Wirkort erniedrigen. Die Überexpression von Multidrug-Transportern kann zu einer Pharmakoresistenz und somit zur Entwicklung eines therapieresistenten Status epilepticus oder einer therapierefraktären Epilepsie führen. Präklinische Studien und In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass Val-

proat nicht von Multidrug-Transportern aus dem Gehirn ausgeschleust wird (bzw. kein Substrat für MDT ist). Die Entwicklung einer Multidrug-Transporter-basierten Pharmakoresistenz für Valproat wird somit als unwahrscheinlich erachtet.

Valproinsäure ist in Wasser sehr schwer löslich (1:800), das Natriumsalz ist in Wasser sehr leicht löslich (1:0,4).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Gabe werden die Valproinsäure und ihr Natriumsalz im Gastrointestinaltrakt schnell und nahezu vollständig resorbiert.

Serumspiegel, Plasmaproteinbindung, Verteilung
Der Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration hängt von der galenischen Darreichungsform ab:
bei **Lösungen** wird sie innerhalb von 0,5 - 2 Stunden, bei **Tabletten** innerhalb 1 - 4 Stunden erreicht.
Bei **magensaftresistenten** Zubereitungen ergibt sich die maximale Serumkonzentration nach 2 - 8 Stunden mit einer Verzögerung von 1 - 4 Stunden. Hierbei wurden nach einer Dosis von 600 mg maximale Serumkonzentrationen zwischen 46 - 88 µg/ml gemessen.

Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Serumkonzentration.

Der mittlere therapeutische Bereich der Serumkonzentration wird mit 50 - 100 µg/ml angegeben. Oberhalb von 100 µg/ml ist vermehrt mit Nebenwirkungen bis hin zur Intoxikation zu rechnen. Der Steady-State-Serumspiegel wird in der Regel innerhalb von 3 – 4 Tagen erreicht.

In der Zerebrospinalflüssigkeit liegt die Valproinsäure-Konzentration bei 10 % der jeweiligen Serumkonzentration.

Das Verteilungsvolumen ist altersabhängig und beträgt in der Regel 0,13 - 0,23 l/kg, bei Jüngeren 0,13 - 0,19 l/kg.

Valproinsäure wird zu 90 - 95 % an Plasmaproteine gebunden, vornehmlich an Albumin. Bei höherer Dosierung nimmt die Eiweißbindung ab. Die Plasmaproteinbindung ist bei älteren Patienten sowie bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen niedriger. In einer Studie wurden erhöhte Werte freien Wirkstoffes (8,5 bis über 20 %) bei Patienten mit signifikant verminderter Nierenfunktion beobachtet.

Die Valproinsäuregesamtkonzentration, bestehend aus freiem und proteingebundenem Anteil, kann bei Vorliegen einer Hypoproteinämie jedoch im wesentlichen unverändert sein, sie kann aber auch aufgrund der vermehrten Metabolisierung des freien Anteils vermindert sein.

Metabolismus, Ausscheidung
Die Biotransformation erfolgt über Glukuronidierung sowie β-, ω- und ω$_1$-Oxidation. Den Hauptabbauweg bei der Biotransformation von Valproat stellt die Glukuronidierung dar (ungefähr 40 %), hauptsächlich über UGT1A6, UGT1A9 und UGT2B7. Etwa 20 % der applizierten Dosis treten nach renaler Exkretion als Ester-Glukuronid im Harn auf. Es existieren mehr als 20 Metabolite, wobei die der ω-Oxidation als hepatotoxisch angesehen werden. Weniger als 5 % der applizierten Dosis Valproinsäure erscheinen unverändert im Urin. Hauptmetabolit ist die 3-Keto-Valproinsäure, die zu 3 -60 % im Harn auftritt. Dieser Metabolit ist bei der Maus antikonvulsiv wirksam, beim Menschen ist die Wirkung noch nicht geklärt.

Plasmaclearance, Plasmahalbwertszeit
Die Plasmaclearance betrug in einer Studie 12,7 ml/min bei Patienten mit Epilepsie, bei Gesunden liegt sie bei 5 - 10 ml/min, bei Einnahme enzyminduzierender Antiepileptika erhöht sie sich.

Die Plasmahalbwertszeit liegt bei Monotherapie durchschnittlich bei 12 - 16 Stunden und bleibt auch bei Langzeittherapie konstant.

Bei **Kombination** mit anderen Arzneimitteln (z. B. Primidon, Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin) sinkt die Halbwertszeit, in Abhängigkeit von der Enzyminduktion, auf Werte zwischen 4 und 9 Stunden.

Kinder und Jugendliche über 10 Jahren weisen eine ähnliche Valproat-Clearance wie Erwachsene auf. Bei Kindern unter 10 Jahren variiert die systemische Clearance von Valproat mit dem Alter. Bei Neugeborenen und Kleinkindern bis zu einem Alter von 2 Monaten ist die Valproat-Clearance, verglichen mit der bei Erwachsenen, vermindert und ist direkt nach der Geburt am niedrigsten. In der wissenschaftlichen Literatur zeigt sich bei Kleinkindern unter 2 Monaten eine erhebliche Variabilität der Halbwertszeit, die von 1 bis 67 Stunden reichte. Bei Kindern von 2–10 Jahren ist die Valproat-Clearance 50 % höher als bei Erwachsenen.

Bei Leberkranken ist die Halbwertszeit verlängert. Im Falle von Überdosierung wurden Halbwertszeiten bis zu 30 Stunden beobachtet.

In der Schwangerschaft nimmt bei Zunahme des Verteilungsvolumens im dritten Trimenon die hepatische und renale Clearance zu, mit einem möglichen Abfall der Serumkonzentration bei gleich hoher Dosierung.

Ferner ist zu beachten, dass sich im Verlauf der Schwangerschaft die Plasmaproteinbindung verändert und der freie (therapeutisch wirkende) Anteil der Valproinsäure zunehmen kann.

Plazentagängigkeit/Übergang in die Muttermilch (siehe Abschnitt 4.6)
Valproat überwindet die Plazentaschranke bei Tieren und beim Menschen:

- Bei Tieren passiert Valproat die Plazentaschranke in ähnlichem Maße wie beim Menschen.

- Beim Menschen wurde in mehreren Publikationen die Konzentration von Valproat in der Nabelschnur von Neugeborenen bei der Geburt bewertet. Die Valproat-Serumkonzentration in der Nabelschnur, die diejenige des Fetus darstellt, war ähnlich oder etwas höher als bei den Müttern.

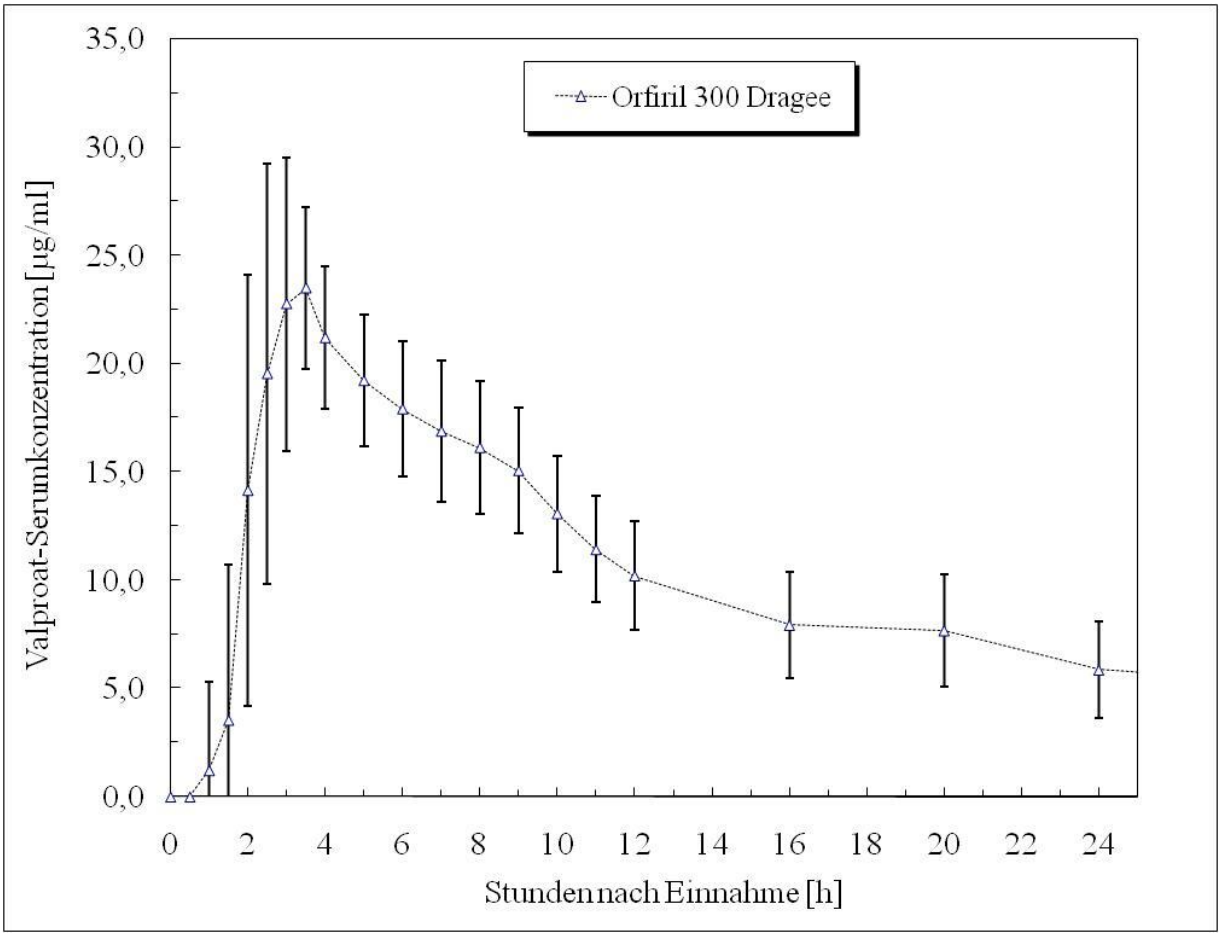
Valproat tritt in die Muttermilch in einer Konzentration zwischen 1 % und 10 % des mütterlichen Serumspiegels über.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz
Eine im Jahr 1990 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 14 Probanden (männlich, im Alter von 20-33 Jahren) nach Einmalgabe von Orfiril 300 Dragees ergab folgende Werte:

	Orfiril 300
maximale Plasmakonzentration (Cmax):	25,6 ± 3,9 µg/ml
Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration (tmax):	2,9 ± 0,5 h
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC):	455,2 ± 128,9 µg/mlxh

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Mittlere Serumspiegelverläufe in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden nach hohen oralen Dosen (250 mg/kg bei Ratten; 90 mg/kg bei Hunden) Atrophie der Hoden, Degeneration des Ductus deferens und eine insuffiziente Spermatogenese sowie Lungen- und Prostataveränderungen festgestellt.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial
Valproat war weder in Bakterien noch *in vitro* im Mouse-Lymphoma-Assay mutagen und induzierte keine DNA-Reparatur in Kulturen primärer Hepatozyten der Ratte. *In vivo* wurden jedoch bei teratogenen Dosen je nach Art der Verabreichung widersprüchliche Ergebnisse erzielt. Nach oraler Verabreichung, der häufigsten Art der Anwendung beim Menschen, induzierte Valproat keine Chromosomenaberrationen im Knochenmark von Ratten oder dominante letale Wirkungen bei Mäusen. Intraperitoneale Injektion

von Valproat erhöhte DNA-Strangbrüche und chromosomale Schäden bei Nagetieren. Darüber hinaus wurde in veröffentlichten Studien über einen erhöhten Schwesterchromatidaustausch bei Epilepsie-Patienten, die Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zu unbehandelten Gesunden berichtet. Beim Vergleich der Daten von mit Valproat behandelten Epilepsie-Patienten mit denen von unbehandelten Epilepsie-Patienten wurden jedoch widersprüchliche Ergebnisse erzielt. Die klinische Relevanz dieser DNA-/Chromosomenbefunde ist nicht bekannt. Die nicht-klinischen Daten zeigen keine besondere Gefährdung des Menschen auf der Grundlage konventioneller Studien zur Karzinogenität.

Reproduktionstoxizität
Valproat induzierte teratogene Effekte (Fehlbildungen multipler Organsysteme) bei Mäusen, Ratten und Kaninchen.
Bei Mäusen, Ratten und Kaninchen führte die Exposition gegenüber Valproat im Mutterleib zu einer dosisabhängigen Abnahme des fetalen Gewichts, intrauterinen Wachstumsrestriktion und Verringerung der Scheitel-Steiß-Länge im Vergleich zu nicht exponierten Tieren.
Es wurde über Verhaltensanomalien bei den Nachkommen der ersten Generation von Mäusen und Ratten nach *in utero*-Exposition berichtet. Einige Verhaltensänderungen wurden auch in der 2. Generation beobachtet; diese waren in der 3. Generation von Mäusen nach akuter *in utero*-Exposition der ersten Generation mit teratogenen Valproat-Dosen weniger ausgeprägt. Die zugrunde liegenden Mechanismen und die klinische Relevanz dieser Befunde sind unbekannt.

Tierstudien zeigen, dass eine *in utero*-Exposition von Valproat zu morphologischen und funktionellen Veränderungen des Hörsystems bei Ratten und Mäusen führt.

In Studien zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung wurden bei erwachsenen Ratten und Hunden nach oraler Verabreichung einer Dosis von 400 mg/kg/Tag bzw. 150 mg/kg/Tag Hodendegeneration/-atrophie oder Anomalien der Spermatogenese und eine Abnahme des Hodengewichts festgestellt, mit damit verbundenen NOAEL (*no observed adverse effect levels*) für Hodenbefunde von 270 mg/kg/Tag bei erwachsenen Ratten und 90 mg/kg/Tag bei erwachsenen Hunden.
Die Vergleiche der Sicherheitsabstände, basierend auf den extrapolierten AUC (*areas under the curve*) bei Ratten und Hunden, deuten darauf hin, dass es möglicherweise keinen Sicherheitsabstand gibt.
Bei jungen Ratten wurde eine Abnahme des Hodengewichts nur bei Dosen beobachtet, die die maximal tolerierte Dosis überstiegen (ab 240 mg/kg/Tag durch intraperitoneale oder intravenöse Verabreichung), ohne dass damit histopathologische Veränderungen einhergingen. Bei tolerierbaren Dosen (bis zu 90 mg/kg/Tag) wurden keine Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane festgestellt. Auf der Grundlage dieser Daten wurden jungendliche Tiere nicht als anfälliger für Hodenbefunde angesehen als erwachsene Tiere. Die Relevanz der Hodenbefunde für die pädiatrische Bevölkerung ist nicht bekannt.
In einer Fertilitätsstudie an Ratten veränderte Valproat in einer Dosierung von bis zu 350 mg/kg/Tag die männliche Fortpflanzungsleistung nicht. Allerdings wurde männliche Unfruchtbarkeit als unerwünschte Wirkung beim Menschen beobachtet (siehe Abschnitt 4.6 und 4.8).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumbehenat, Mikrokristalline Cellulose, Gelatine, Macrogol 6000, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.), Natriumdodecylsulfat, Polysorbat 80, Siliciumdioxid (methyliert), Talkum, Triacetin, Titandioxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre: Orfiril 150/300.
3 Jahre: Orfiril 600.

Diese Arzneimittel sollen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dose fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Orfiril 150
Polyethylen-Behältnis mit Schraubdeckel aus Polypropylen
50 magensaftresistente Dragees
100 magensaftresistente Dragees
200 magensaftresistente Dragees
Klinikpackung 1000 (10x100)

Orfiril 300
Polyethylen-Behältnis mit Schraubdeckel aus Polypropylen
50 magensaftresistente Dragees
100 magensaftresistente Dragees

200 magensaftresistente Dragees
Klinikpackung 500 (10x50)

Orfiril 600
Polyethylen-Behältnis mit Schraubdeckel aus Polypropylen
50 magensaftresistente Dragees
100 magensaftresistente Dragees
200 magensaftresistente Dragees
Klinikpackung 500 (10x50)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Telefon: (040) 5 91 01-525
Telefax: (040) 5 91 01-377

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Orfiril 150 1691.02.00
Orfiril 300 1691.01.00
Orfiril 600 1691.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
Orfiril 150 19.03.1982
Orfiril 300 19.03.1982
Orfiril 600 20.05.1981

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
Orfiril 150 20.11.2003
Orfiril 300 20.11.2003
Orfiril 600 20.11.2003

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. Weitere Informationen

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zu diesem Arzneimittel ist durch Scannen des QR-Codes auf der Fachinformation mit einem Smartphone verfügbar. Die gleichen Informationen finden Sie auch unter der folgenden Internetadresse: valproat-qr.desitin.de.