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 chrono 300 mg Retardtabletten
Orfiril chrono 500 mg Retardtabletten

Wirkstoffe: Natriumvalproat, Valproinsäure

WARNHINWEIS

Wird Orfiril chrono, Natriumvalproat, Valproinsäure während der Schwangerschaft eingenommen, kann es beim ungeborenen Kind zu schwerwiegenden Schädigungen führen. Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, müssen Sie während der gesamten Behandlung mit Orfiril chrono ohne Unterbrechung eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Ihr Arzt wird dieses mit Ihnen besprechen, Sie müssen aber auch den in Abschnitt 2 dieser Packungsbeilage angegebenen Anweisungen folgen.
Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, oder vermuten, schwanger zu sein.
Sie dürfen die Einnahme von Orfiril chrono nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert, da sich ansonsten Ihr Zustand verschlechtern kann.

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

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

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

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

Orfiril chrono ist ein Mittel zur Behandlung von Anfallsleiden (Antiepileptikum)

Orfiril chrono wird angewendet 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 (fokale Anfälle) und sich unter Umständen auf beide Hirnhälften ausbreiten (sekundär generalisierte Anfälle)
- Orfiril chrono kann bei anderen Anfallsformen, z. B. Anfällen mit einfacher oder 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 verabreicht werden, wenn diese Anfallsformen auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.

Hinweise:

Bei Umstellung von bisherigen (nicht retardierten) Darreichungsformen auf Orfiril chrono ist auf eine ausreichende Serumkonzentration von Valproinsäure zu achten.

Bei Kleinkindern ist Orfiril chrono nur in Ausnahmefällen Mittel der ersten Wahl zur Behandlung von Anfallsleiden; 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 (siehe Abschnitt 2. „Was sollten Sie vor der Einnahme von Orfiril chrono beachten?“, „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“).

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Orfiril chrono beachten?

Orfiril chrono darf nicht eingenommen werden

- wenn Sie allergisch gegen Valproinsäure, Natriumvalproat, Valproat-Seminatrium, Calciumvalproat-Dihydrat oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- bei Lebererkrankungen in der eigenen oder familiären Vorgeschichte sowie bestehenden schwerwiegenden Funktionsstörungen von 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 bekannten Störungen des Harnstoffzyklus (Störungen des Abbaus stickstoffhaltiger Stoffwechselprodukte
- bei Blutgerinnungsstörungen
- wenn Sie einen genetischen Defekt haben, der eine mitochondriale Erkrankung verursacht (z.B. Alpers-Huttenlocher-Syndrom)
- Wenn Sie schwanger sind, dürfen Sie Orfiril chrono nicht zur Behandlung von Epilepsie anwenden, es sei denn, es stehen keine anderen wirksamen Alternativen für Sie zur Verfügung.
- Wenn Sie eine Frau sind, die schwanger werden könnte, dürfen Sie Orfiril chrono nicht zur Behandlung von Epilepsie einnehmen, es sei denn, dass Sie während der gesamten Behandlung mit Orfiril chrono eine wirksame Methode zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) anwenden. Sie dürfen weder die Einnahme von Orfiril chrono noch Ihre Empfängnisverhütung beenden, bevor Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen haben. Ihr Arzt wird Sie weiter beraten (siehe unter “Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit – Wichtige Hinweise für Frauen“).

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt bevor Sie Orfiril chrono einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Orfiril chrono ist erforderlich

- bei einer früheren Schädigung des Knochenmarks; in diesem Fall ist eine strenge ärztliche Überwachung erforderlich (Blutbildkontrollen)
- bei systemischen Lupus erythematodes (eine Reaktion der körpereigenen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe)

- bei Stoffwechselerkrankungen insbesondere angeborenen Enzymmangelkrankheiten (siehe auch Abschnitt 2 „**Orfiril chrono darf nicht eingenommen werden**“). Bei einer Stoffwechselerkrankung, die durch einen Mangel an dem Enzym Carnitin-Palmitoyl-Transferase (CPT II) bedingt ist, ist unter der Behandlung mit valproinsäurehaltigen Arzneimitteln das Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden Muskelabbaus (Rhabdomyolyse) erhöht.
- bei eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Eiweißmangel im Blut kann eine Verringerung der Valproinsäure-Dosis erforderlich sein.
- vor einem chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriff (z. B. dem Ziehen eines Zahns). Da bei Einnahme von Orfiril chrono eine erhöhte Blutungsneigung bestehen kann, muss der behandelnde Arzt darüber informiert werden, dass Sie Orfiril chrono 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, muss die Blutgerinnung (INR-Wert) 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 chrono zusammen mit anderen Arzneimitteln“ und Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?)". Generell sollte bei Kindern unter 12 Jahren die gleichzeitige Einnahme von Orfiril chrono und Salicylaten (z. B. ASS, Aspirin) unterbleiben und bei Jugendlichen nur auf ausdrückliche ärztliche Anweisung erfolgen. Bei Fieber und Schmerzen sollte die gleichzeitige Gabe unterbleiben.
- bei einer bestehenden HIV-Infektion, da Orfiril chrono eventuell die Vermehrung von HI-Viren stimulieren kann
- wenn Ihnen bekannt ist, dass es in Ihrer Familie eine durch einen genetischen Defekt verursachte mitochondriale Erkrankung gibt.
- bei einer Verschlimmerung Ihrer Krampfanfälle. Wie bei anderen Arzneimitteln zur Behandlung von Epilepsie kann es auch unter der Behandlung mit Orfiril chrono zu einer Zunahme der Häufigkeit oder Schwere von Krampfanfällen kommen. Benachrichtigen Sie in diesem Fall umgehend Ihren Arzt.

Unter der Therapie mit Orfiril chrono kann eine Gewichtszunahme auftreten. Kontrollieren Sie regelmäßig Ihr Gewicht, und vereinbaren Sie erforderlichenfalls mit Ihrem Arzt geeignete Maßnahmen, um diese möglichst gering zu halten. Gewichtszunahme kann ein Risikofaktor für zystisch vergrößerte Eierstöcke (polyzystisches Ovarialsyndrom) sein (siehe auch Abschnitt 4. „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Orfiril chrono kann Schilddrüsenhormone aus der Plasmaeiweißbindung verdrängen, so dass diese rascher abgebaut werden und somit fälschlicherweise ein Verdacht auf eine Schilddrüsenunterfunktion entstehen kann.

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

Frauen im gebärfähigen Alter
Sie sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie schwanger oder im gebärfähigen Alter sind, es sei denn, Ihr Arzt hat es Ihnen ausdrücklich empfohlen. Wenn Sie im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie Valproinsäure 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.

Warnhinweis:

Leber- und/oder Pankreasschädigung

Gelegentlich sind schwere (bis tödlich verlaufende) Schädigungen der Leber, selten auch der Bauchspeicheldrüse aufgetreten. Diese Schädigungen treten unabhängig von der Orfiril chrono-Dosis auf.
Am häufigsten betroffen sind Kinder unter 15 Jahren, insbesondere Säuglinge und Kinder unter 3 Jahren mit schweren Anfallsformen, besonders, wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, geistige Zurückgebliebenheit oder bekannte Stoffwechselstörungen vorliegen.
Bei diesen Patienten sollte Orfiril chrono möglichst als alleiniges Arzneimittel gegen Anfallsleiden eingenommen werden.
In der Mehrzahl der Fälle wurden die Leberschäden in den ersten 6 Behandlungsmonaten beobachtet.

Daher ist insbesondere während der ersten 6 Behandlungsmonate eine engmaschige ärztliche Überwachung der Patienten erforderlich.

Bei einer Schädigung der Leber oder der Bauchspeicheldrüse zeigen sich klinische Auffälligkeiten häufig vor einer Veränderung der Blutwerte.

Patienten bzw. deren Eltern/Bezugspersonen sollen bei Auftreten der folgenden Beschwerden sofort Kontakt mit dem behandelnden Arzt aufnehmen, da diese Anzeichen einer Schädigung der Leber- oder Bauchspeicheldrüse sein können:

- Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fieber, Abneigung gegen gewohnte Speisen, Abneigung gegen Orfiril chrono
- Müdigkeit, Schlappheit, Teilnahmslosigkeit, Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Unruhe, Bewegungsstörungen, körperliches Schwächegefühl
- Zunahme von Häufigkeit oder Schwere der Anfälle
- auffällig häufig blaue Flecken/Nasenbluten
- Wassereinlagerungen an den Augenlidern oder Beinen
- Gelbsucht

Störungen des Harnstoffzyklus (Hyperammonämie)
Unter der Behandlung mit valproinsäurehaltigen Arzneimitteln kann es zu einem Anstieg des Ammoniakserumspiegels (Hyperammonämie) kommen. Suchen Sie deshalb beim Auftreten von 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 Orfiril chrono abzusetzen. Bei Verdacht auf eine bereits bestehende enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte bereits vor Beginn einer Valproinsäuretherapie eine genaue Abklärung eventueller Stoffwechselabweichungen erfolgen (siehe Abschnitt 2 „**Orfiril chrono darf nicht eingenommen werden**“).

Ältere Menschen
Bei älteren Patienten können die unter den Nebenwirkungen aufgeführten Störungen des Magen-Darm-Traktes und zentralnervösen 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.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Siehe “Hinweise“ in Abschnitt 1. „**Was ist Orfiril chrono und wofür wird es angewendet?**“

Einnahme von Orfiril chrono zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen.

<u>Die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von Orfiril chrono werden verstärkt durch</u>

- Felbamat (Mittel gegen Anfallsleiden), das dosisabhängig die Serumkonzentrationen von freier Valproinsäure erhöht
- Cimetidin (Mittel gegen Magengeschwüre)
- Erythromycin (Mittel gegen bakterielle Infektionen)
- Acetylsalicylsäure (z. B. Aspirin, ASS: Mittel gegen Fieber und Schmerzen); die Konzentration an freier Valproinsäure im Serum wird erhöht, zudem kann die Blutungsneigung erhöht sein.

Die Wirkung von Orfiril chrono wird abgeschwächt durch
- andere Arzneimittel gegen Anfälle wie Phenobarbital, Phenytoin, Primidon und Carbamazepin (wird auch bei bipolaren Störungen eingesetzt), durch beschleunigte Valproinsäure-Ausscheidung
- Mefloquin (Mittel gegen Malaria), das Valproinsäure verstärkt abbaut und darüber hinaus eine mögliche krampfauslösende Wirkung hat
- Carbapeneme (Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen, wie z. B. Imipenem, Panipenem, Meropenem). Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und Carbapenemen sollte vermieden werden, weil dadurch die Wirksamkeit von Valproinsäure vermindert werden kann. Teilen Sie Ihrem Arzt mit, wenn Sie eines der vorgenannten Arzneimittel einnehmen.
- Rifampicin (Mittel gegen Tuberkulose)
- Protease-Inhibitoren wie Lopinavir oder Ritonavir (Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen)
- Colestyramin (Mittel zur Senkung der Blutfette)
- Östrogenhaltige Mittel (einschließlich bestimmter empfängnisverhütender Hormonpräparate)

Die Wirkung von Orfiril chrono 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 chrono verstärkt die Wirkung und teilweise die Nebenwirkungen von
- Arzneimitteln gegen Anfälle wie:
  - Phenobarbital (durch Erhöhung der Serumkonzentrationen von Phenobarbital), was sich insbesondere bei Kindern in verstärkter Müdigkeit äußern kann
  - Phenytoin (durch Verminderung der Bindung des Phenytoins an Plasmaeiweiß); hierdurch kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere einer Hirnschädigung, erhöht sein ("Nebenwirkungen" beachten)
  - Primidon
  - Carbamazepin und sein wirksames Stoffwechselprodukt Carbamazepin-10, 11-epoxid (pharmakologisch aktiver Metabolit)
  - Felbamat; der Serumspiegel von Felbamat kann durch gleichzeitige Einnahme von Valproinsäure verdoppelt werden.
  - Lamotrigin (durch Hemmung des Abbaus von Lamotrigin). Es besteht der Verdacht, dass bei einer Kombination von Lamotrigin mit Orfiril chrono das Risiko von Hautreaktionen erhöht ist.
  - Ethosuximid
- 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)
- Arzneimittel gegen Depressionen
- MAO-Hemmer (Arzneimittel zur Behandlung der Parkinson-Krankheit oder von Depressionen)
- Codein (u.a. in Hustenmitteln enthalten)
- Zidovudin (Mittel zur Behandlung von HIV-Infektionen)
- Nimodipin (Mittel zur Behandlung von altersbedingten Hirnleistungsstörungen)
- Arzneimittel mit gerinnungshemmender Wirkung (z. B. Vitamin-K-Antagonisten), da die Blutungsneigung erhöht sein kann
- Rufinamid (Mittel gegen Anfallsleiden), insbesondere bei Kindern ist Vorsicht geboten

- Propofol (Mittel zur Narkose)

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

Insbesondere bei der Kombination von Orfiril chrono mit anderen im zentralen Nervensystem (Gehirn) wirkenden Arzneimitteln, wie z. B. Arzneimitteln gegen Krampfanfälle, Depressionen und andere seelische Erkrankungen, können schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten. Daher dürfen diese Arzneimittel nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt mit Orfiril chrono kombiniert werden.

Sonstige

- Es gibt Hinweise darauf, dass bei gleichzeitiger Einnahme von Topiramat das Risiko für Nebenwirkungen, die durch Orfiril chrono bedingt sind, ansteigt; dies gilt insbesondere für eine Erkrankung des Gehirns (Enzephalopathie) und/oder einen Anstieg des Ammoniakspiegels im Blut (Hyperammonämie).
- Wird Orfiril chrono zusammen mit Acetazolamid (Mittel zur Behandlung von grünem Star [Glaukom]) angewendet, kann es zu einem Anstieg des Ammoniakspiegels im Blut mit dem Risiko einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) kommen.
- Bei gleichzeitiger Gabe von Valproinsäure mit Lithium (Mittel zur Behandlung manisch-depressiver Erkrankungen) sollten die Blutspiegel beider Arzneistoffe regelmäßig gemessen werden.
- Bei Diabetikern kann eine Untersuchung auf Keton-Körper im Urin falsch ausfallen, da Valproinsäure selbst teilweise zu Keton-Körpern verstoffwechselt wird.
- Andere Arzneimittel, die den Leberstoffwechsel belasten, können das Risiko der Entstehung von Leberschäden erhöhen.
- Die Wirkung von empfängnisverhütenden Hormonpräparaten ("Pille") wird durch Orfiril chrono nicht vermindert.
- Bei gleichzeitiger Behandlung mit valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und Clonazepam (Arzneimittel gegen Anfälle) trat bei Patienten mit Anfällen vom Absence-Typ (spezielle von beiden Gehirnhälften ausgehende Anfallsform) in der Vorgeschichte ein Absence-Status (längerdauernder Dämmerzustand) auf.
- Die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure und Quetiapin (ein Arzneimittel zur Behandlung psychischer Störungen) kann das Risiko einer verminderten Anzahl an weißen Blutkörperchen (Leukopenie, Neutropenie) erhöhen.
- Orfiril chrono kann die Plasmakonzentration von Olanzapin (ein Arzneimittel zur Behandlung psychischer Störungen) erniedrigen.
- Bei einer Patientin mit schizoaffektiver Störung (seelische Störung) trat bei gleichzeitiger Behandlung mit Valproinsäure, Sertralin (Antidepressivum) und Risperidon (Neuroleptikum) eine Katatonie (Zustand starren Verharrens, der durch Außenreize nicht zu beenden ist) auf.

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

Einnahme von Orfiril chrono zusammen mit Nahrungsmitteln und Alkohol

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

Sie sollten möglichst keine sauren Getränke oder eisgekühlte Speisen gleichzeitig mit Orfiril chrono einnehmen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Wichtige Hinweise für Frauen

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

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

- Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie beabsichtigen, schwanger zu werden, oder wenn Sie schwanger sind.
- Valproat birgt ein Risiko, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Je höher die Dosis, desto höher das Risiko, es sind jedoch alle Dosen risikobehaftet.
- 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. Über Hörprobleme oder Taubheit wurde bei Kindern berichtet, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren.
- 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 Geburtsfehlern zur Welt kommen. Im Vergleich dazu sind es 2-3 von 100 Neugeborenen bei Frauen ohne Epilepsie.
- Schätzungen zufolge kann es bei bis zu 30-40 % der Kinder im Vorschulalter, deren Mütter während der Schwangerschaft Valproat eingenommen haben, zu Problemen in der frühkindlichen Entwicklung kommen. Die betroffenen Kinder lernen langsamer laufen und sprechen, sind geistig weniger leistungsfähig als andere Kinder und haben Sprach- und Gedächtnisprobleme.
- Autistische Störungen werden häufiger bei Kindern diagnostiziert, die Valproat ausgesetzt waren. Es gibt einige Belege dafür, dass Kinder, die während der Schwangerschaft Valproat ausgesetzt waren, ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) haben.
- Bevor Ihr Arzt Ihnen dieses Arzneimittel verschreibt, wird er Ihnen erklären, was Ihrem Baby zustoßen kann, wenn Sie unter Einnahme von Valproat schwanger werden. Wenn Sie zu einem späteren Zeitpunkt entscheiden, dass Sie ein Kind bekommen möchten, dürfen Sie die Einnahme Ihres Arzneimittels oder Ihre Empfängnisverhütung nicht beenden, bevor Sie darüber mit Ihrem Arzt gesprochen haben.
- Wenn Sie ein Elternteil oder eine Betreuungsperson eines Mädchens sind, das mit Valproat behandelt wird, müssen Sie den Arzt informieren, sobald bei Ihrem Kind, das Valproat anwendet, die erste Regelblutung einsetzt.
- Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Einnahme von Folsäure, wenn Sie versuchen, schwanger zu werden. Folsäure kann das allgemeine Risiko für Spina bifida und eine frühe Fehlgeburt verringern, das bei allen Schwangerschaften besteht. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sie das Risiko für Geburtsfehler senkt, das mit der Einnahme von Valproat verbunden ist.

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

○ ICH BEGINNE MIT DER BEHANDLUNG MIT ORFIRIL CHRONO

○ ICH NEHME ORFIRIL CHRONO EIN UND BEABSICHTIGE NICHT, SCHWANGER ZU WERDEN

○ ICH NEHME ORFIRIL CHRONO EIN UND BEABSICHTIGE, SCHWANGER ZU WERDEN

○ ICH BIN SCHWANGER UND NEHME ORFIRIL CHRONO EIN

ICH BEGINNE MIT DER BEHANDLUNG MIT ORFIRIL CHRONO

Wenn Ihnen Orfiril chrono zum ersten Mal verschrieben wurde, hat Ihnen Ihr Arzt die Risiken für das ungeborene Kind erklärt, falls Sie schwanger werden. Sobald Sie alt genug sind, um schwanger werden zu können, müssen Sie sicherstellen, dass Sie während der gesamten Behandlung mit Orfiril chrono ohne Unterbrechung eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder wenden Sie sich an eine Beratungsstelle zur Familienplanung, falls Sie eine Beratung zur geeigneten Verhütungsmethode benötigen.

Kernbotschaften:

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

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

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

Kernbotschaften:

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

ICH NEHME ORFIRIL CHRONO EIN UND BEABSICHTIGE, SCHWANGER ZU WERDEN

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

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

Kernbotschaften:
- Sie dürfen die Einnahme von Orfiril chrono nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.
- Setzen Sie Ihre Methoden zur Schwangerschaftsverhütung (Kontrazeption) nicht ab, bevor Sie mit Ihrem Arzt gesprochen haben und gemeinsam einen Plan erarbeitet haben, um sicherzustellen, dass Ihre Erkrankung gut eingestellt ist und die Risiken für Ihr Baby minimiert wurden.
- Zuerst müssen Sie einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren. Während dieses Besuchs wird Ihr Arzt sich davon überzeugen, dass Sie alle Risiken und Ratschläge zur Anwendung von Valproat während der Schwangerschaft kennen und diese verstanden haben.
- Ihr Arzt wird, lange bevor Sie schwanger werden, versuchen, Sie auf ein anderes Arzneimittel umzustellen, oder die Behandlung mit Orfiril chrono beenden.
- Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

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

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

Kernbotschaften:
- Sie müssen unverzüglich einen Termin mit Ihrem Arzt vereinbaren, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein.

- Sie dürfen die Einnahme von Orfiril chrono nur dann beenden, wenn Ihr Arzt Sie dazu auffordert.
- Kümmern Sie sich darum, dass Sie an einen Spezialisten überwiesen werden, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist, damit dieser die Notwendigkeit alternativer Behandlungsoptionen prüfen kann.
- Sie müssen über die Risiken von Orfiril chrono während der Schwangerschaft ausführlich aufgeklärt werden, einschließlich der fruchtschädigenden Wirkungen (Teratogenität) und der Auswirkungen auf die Entwicklung bei Kindern.
- Kümmern Sie sich darum, dass Sie zur pränatalen Überwachung an einen Spezialisten überwiesen werden, damit möglicherweise auftretende Missbildungen erkannt werden können.

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

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

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

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen:

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

Besonders zu Beginn einer Behandlung mit Orfiril chrono, bei höherer Dosierung und/oder gleichzeitiger Einnahme anderer, ebenfalls am Zentralnervensystem angreifenden Arzneimitteln, 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 wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol.

Valproat chrono Desitin enthält Natrium

Valproat chrono Desitin 300 mg: Dieses Arzneimittel enthält 41,4 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Retardtablette. Dies entspricht 2 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.
Valproat chrono Desitin 500 mg: Dieses Arzneimittel enthält 69,0 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Retardtablette. Dies entspricht 3,5 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie ist Orfiril chrono 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.
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 Behandlungs- oder Dosisänderungen vornehmen, um den Behandlungserfolg nicht zu gefährden.

Die Behandlung mit Orfiril chrono muss von einem Arzt eingeleitet und überwacht werden, der auf die Behandlung von Epilepsie spezialisiert ist.

Durch Retardierung des Wirkstoffs von Orfiril chrono werden Spitzenkonzentrationen im Blut vermieden und ein gleichmäßigerer Wirkstoffspiegel über den Tag erreicht.

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

Lebensalter	Körpergewicht (in kg)	durchschnittliche Dosis in mg/Tag[1]	Anzahl Retardtablette/Tag	
			Orfiril chrono 300 mg	**Orfiril chrono 500 mg**
Erwachsene	ab ca. 60	1200-2100	4-7	2-4
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40-60	1000-1500	3-5	2-3
Kinder[2]				
3-6 Jahre	ca. 15-25	450-600	1½-2	1
6-14 Jahre	ca. 25-40	750-1200	2½-4	1½-2

[1] Bezogen auf mg Natriumvalproat
[2]Für Kinder von 3-6 Jahren eignen sich besonders die zur Verfügung stehenden Valproinsäure-haltigen Darreichungsformen mit niedrigem Wirkstoffgehalt (z. B. Lösung bzw. "Saft" oder Tabletten zu 150 mg).

Wird Orfiril chrono 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 des Phenobarbitals, unverzüglich vermindert werden. Falls die vorausgegangene Medikation abgesetzt wird, hat dies ausschleichend zu erfolgen.
Die Konzentration von Valproinsäure im Blutserum (bestimmt vor der ersten Tagesdosis) sollte 100 µg/ml nicht überschreiten.

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 chrono ist gegebenenfalls zu vermindern.

Die Tagesdosis wird auf 1-2 Einzelgaben verteilt.
Folgende Tagesdosen werden empfohlen: siehe Dosierungstabelle oben. Die erforderliche Anzahl wird im Einzelfall vom behandelnden Arzt genau festgelegt.
Bitte halten Sie sich an seine Anweisungen, da das Arzneimittel sonst nicht richtig wirken kann.

Die bisherige Behandlung mit konventionellen Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln wird durch Orfiril chrono schrittweise ersetzt, bis die Behandlung mit Einzelgaben von Orfiril chrono fortgeführt werden kann.
Die Umstellung wird vom Arzt individuell vorgenommen.
Für die Wahl der Dosisstärke und Einnahmehäufigkeit sind der Serumspiegel und das klinische Bild ausschlaggebend.

Zur stufenweisen Steigerung der Dosis und für eine präzise Einstellung der Erhaltungsdosis stehen verschiedene Dosisstärken zur Verfügung: Orfiril chrono 300 mg Retardtabletten mit 200 mg Natriumvalproat und 87 mg Valproinsäure (insgesamt entsprechend 300 mg Natriumvalproat) und Orfiril chrono 500 mg Retardtabletten mit 333 mg Natriumvalproat und 145 mg Valproinsäure (insgesamt entsprechend 500 mg Natriumvalproat).

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.

Art der Anwendung

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

Dauer der Anwendung

Die Behandlung von Anfallsleiden ist grundsätzlich eine Langzeitbehandlung.
Über die Einstellung, Behandlungsdauer, Dosierung und das Absetzen von Orfiril chrono sollte im Einzelfall ein Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) in Abhängigkeit vom individuellen Krankheitsverlauf entscheiden.
Im Allgemeinen ist eine Dosisverringerung und ein Absetzen des Arzneimittels frühestens nach zwei- bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwägen.
Das Absetzen muss schrittweise 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 chrono zu stark oder zu schwach ist.

Wenn Sie eine größere Menge von Orfiril chrono eingenommen haben, als Sie sollten

Bei jedem Anwendungsfehler ist sofort ein Arzt zu informieren.
Wenn Sie zu viel von Orfiril chrono eingenommen haben, nehmen Sie oder ihre Angehörige sofort Kontakt zu einem Arzt auf (z. B. Vergiftungsnotruf).
Die in Abschnitt 4. "Welche Nebenwirkungen sind möglich?" genannten unerwünschten Erscheinungen können bei einer Überdosierung im verstärkten Maße auftreten. Typische Symptome einer Überdosierung können sein:
Verwirrtheit, Schläfrigkeit, Koma mit verminderter Muskelspannung, verminderte Reflexe, Pupillenverengung sowie eingeschränkte Atem- oder Herzfunktion.

Darüber hinaus riefen hohe Dosen bei Erwachsenen wie bei Kindern neurologische Störungen wie erhöhte Anfallsneigung oder Verhaltensänderungen hervor.

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 (innerhalb von 30 Minuten nach der Einnahme) durch eine medizinisch geschulte Person Erbrechen ausgelöst bzw. Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle vorgenommen werden. Eine intensive medizinische Überwachung kann im Einzelfall erforderlich sein.

Wenn Sie die Einnahme von Orfiril chrono 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 in seiner Anwendung vorgeschrieben ist.

Wenn Sie die Einnahme von Orfiril chrono abbrechen

Sie dürfen auf keinen Fall die Behandlung mit Orfiril chrono eigenmächtig unterbrechen oder vorzeitig 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 Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

<u>Sehr häufig: kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen</u>
- Erhöhung des Ammoniakspiegels im Blut (Hyperammonämie); eine mäßig ausgeprägte, isoliert auftretende Hyperammonämie ist üblicherweise vorübergehend und erfordert keinen Therapieabbruch.
  Eine Hyperammonämie kann jedoch mit Beschwerden wie Erbrechen, Gangunsicherheit, Teilnahmslosigkeit, zunehmender Bewusstseinstrübung, erniedrigtem Blutdruck oder Zunahme der Anfallsfrequenz begleitet sein (siehe auch Kapitel 2, Abschnitt „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Orfiril chrono ist erforderlich“).

<u>Häufig: kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen</u>
- Blutbildveränderungen auf Grund einer vorübergehenden Unterdrückung des Knochenmarks
- Blutplättchenmangel (Thrombozytopenie) einhergehend mit Blutergüssen und Blutungsneigung, Verminderung der Anzahl der weißen Blutkörperchen (Leukopenie). Diese Blutbildveränderungen bilden sich oft unter Beibehalten der Medikation, aber immer nach Absetzen von Orfiril chrono vollständig zurück.
- unregelmäßige Menstruation
- Aggression[1], Unruhe[1], Aufmerksamkeitsstörungen[1]
- eingeschränktes Erinnerungsvermögen, Augenzittern (Nystagmus), Schwindelgefühl
- Zittern der Hände[2], Missempfindungen (Parästhesien)[2], Kopfschmerzen[3], Müdigkeit, Schläfrigkeit[2], Teilnahmslosigkeit, Benommenheit[2]
- Koordinationsstörungen (Ataxie), z. B. Gangunsicherheit[3]
- Erhöhung der Leberwerte im Blut

- vorübergehender Haarausfall (beim Nachwachsen lockigeres Haar), Veränderungen der Haarfarbe (z.B. Grauwerden der Haare), Dünnerwerden des Haares
- Nagel- und Nagelbetterkrankungen
- Gewichtszunahme[2] (siehe Kapitel 2, Abschnitt „Was sollten Sie vor der Einnahme von Orfiril chrono beachten?“), gesteigerter Appetit[2] oder Gewichtsabnahme[2], Appetitverlust[2]
- Zahnfleischerkrankung (hauptsächlich Zahnfleischwucherung)
- ungewolltes Wasserlassen (Harninkontinenz)

Gelegentlich: kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen
- Blutungen[3]
- Hyperaktivität[3], Gereiztheit[3], Verwirrtheit[3].
- 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.
- Eine Erkrankung des Gehirns (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.
- Bei einer Langzeitbehandlung mit Orfiril chrono zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Anfallsleiden kann es zu Zeichen einer Hirnschädigung (Enzephalopathie) kommen, die mit vermehrten Krampfanfällen, Antriebslosigkeit, körperlicher Erstarrung (Stupor) Muskelschwäche, Bewegungsstörungen und Veränderungen im EEG einhergehen kann.
- Muskelsteifigkeit (Spastizität) [3]
- Übelkeit[3], Erbrechen[3], gesteigerter Speichelfluss[3], Durchfall[3], Magenschmerzen[3]; diese Beschwerden bilden sich von selbst oder nach Verringerung der Dosis von Orfiril chrono zurück
- schwerwiegende, bis tödlich verlaufende Leberfunktionsstörungen, die unabhängig von der Dosis von Orfiril chrono auftreten. Bei Kindern, besonders bei zusätzlicher gleichzeitiger Einname von anderen Arzneimitteln gegen Anfälle ist das Risiko einer Leberschädigung deutlich erhöht (siehe Kapitel 2, Abschnitt „Was sollten Sie vor der Einnahme von Orfiril chrono beachten?“).
- Ansammlung von Gewebsflüssigkeit in Armen und Beinen (periphere Ödeme) [3]
- vermehrte Behaarung bei Frauen, Vermännlichung, Akne, Haarausfall mit dem bei Männern typischen Erscheinungsbild und/oder erhöhte Androgenspiegel

Selten: kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen
- Fehlbildung der Vorläuferzellen für Blutzellen im Rückenmark (myelodysplastisches Syndrom)
- Bildung vergrößerter roter Blutkörperchen in normaler (Makrozytose) oder verminderter Zahl (makrozytäre Anämie)
- Verringerung der Vorstufe eines Gerinnungsfaktors im Blut (Fibrinogenmangel)
- Reaktionen der körpereigegen Abwehr gegen eigenes Bindegewebe (SLE; systemischer Lupus erythematodes), Blutgefäßentzündung (Vaskulitis)
- schwerwiegender Muskelabbau (Rhabdomyolyse)
- abnormales Verhalten[1], Lernschwäche[1], geistige und körperliche (psychomotorische) Überaktivität[1]
- leichte Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit (kognitive Störung)
- Schmerzen während der Menstruation, fehlende Menstruation, zystisch vergrößerte Eierstöcke (polyzystisches Ovarialsyndrom), erhöhte Testosteronspiegel
- Auftreten einer bestimmten Nierenfunktionsstörung (Fanconi-Syndrom), die sich nach Absetzen von Orfiril chrono wieder zurückbildet
- Stoffwechselerkrankung, die durch eine Störung der Bildung des roten Blutfarbstoffes verursacht wird (Porphyrie)
- Erhöhung des Ammoniakspiegels im Blut, einhergehend mit Störungen des Nervensystems (siehe Abschnitt „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“).

- erhöhte Insulinspiegel im Blut (Hyperinsulinämie)
- Fettleibigkeit
- erniedrigte Blutspiegel eines bestimmten Proteins (insulinartiges Wachstumsfaktor-Bindungsprotein)
- vorübergehender oder bleibender Hörverlust, wobei ein ursächlicher Zusammenhang mit Orfiril chrono nicht erwiesen ist
- chronische Erkrankungen des Gehirns (Enzephalopathie) mit Störungen der Gehirnfunktionen einschließlich der geistigen Leistungsfähigkeit (vor allem bei höherer Dosierung oder in Kombinatinstherapie mit anderen Arzneimitteln gegen Anfälle)
- Schädigung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis, siehe Kapitel 2, Abschnitt „Was sollten Sie vor der Einnahme von Orfiril chrono beachten?“), teilweise mit tödlichem Ausgang,
- Entzündung der Mundschleimhaut (Stomatitis)
- Hautreaktionen, wie z. B. Hautausschlag (exanthematöser Hautausschlag); Hautausschlag mit roten (nässenden) unregelmäßigen Flecken (Erythema (exsudativum) multiforme)
- Unfruchtbarkeit bei Männern
- Unterfunktion der Schilddrüse
- herabgesetzte Konzentration mindestens eines Gerinnungsfaktors und Störung der Plättchenfunktion mit veränderten Laborwerten in Bezug auf die Blutgerinnung (siehe auch Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ und „Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit“)
- Vitamin-B-Mangel (Biotin-Mangel)
- Doppeltsehen

<u>Sehr selten: kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen</u>
- Verminderung verschiedener weißer Blutkörperchen (Lymphopenie, Neutropenie) bis hin zu schweren Blutbildveränderungen, z. B. schwerwiegender Mangel an weißen Blutkörperchen einhergehend mit plötzlichem hohem Fieber, starken Halsschmerzen und Eiterbläschen im Mund (Agranulozytose), schwerwiegende Blutarmut (Anämie, Aplasie der roten Zelllinie)
- Verminderung aller Blutzellen (Panzytopenie)
- zu viele weiße Blutzellen im Blut (Lymphozytose)
- Verlängerung der Blutungszeit aufgrund einer eingeschränkten Bildung von Blutgerinnseln (Mangel an Faktor VIII/von Willebrand Faktor) (siehe auch Kapitel 2.2 „Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Orfiril chrono ist erforderlich“)
- verminderte Natrium-Konzentration im Blut
- Fälle von verminderter Körpertemperatur wurden berichtet.
- Halluzinationen
- ausgeprägte Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit (Demenz), einhergehend mit einer Schrumpfung des Gehirngewebes, die sich nach Absetzen von Orfiril chrono zurückbilden
- Parkinson-Syndrom (Zittern der Muskeln, eingeschränkte Bewegungen, so genanntes Maskengesicht, etc.), das sich nach Absetzen von Orfiril chrono zurückbildet.
- Ohrgeräusche (Tinnitus)
- schwere, akute (Überempfindlichkeits-)Reaktionen, die von Fieber und Hautbläschen/Hautabschälung begleitet werden (toxische epidermale Nekrolyse)
- schwere Überempfindlichkeitsreaktionen mit (hohem) Fieber, roten Flecken auf der Haut, Gelenkschmerzen und/oder Augenentzündungen (Stevens-Johnson-Syndrom)
- nächtliches Einnässen bei Kindern

<u>Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar</u>
- extrapyramidale Störungen (Bewegungsstörungen, die die Steuerung der Muskeltätigkeit durch das Gehirn betreffen)
- Schwellung von Gesicht, Zunge oder anderen Körperteilen, die zu Atemnot führen kann (Angioödem)
- allergische Reaktionen
- Syndrom mit Hautreaktionen, geschwollenen Lymphknoten, Fieber und möglicher Beteiligung weiterer Organe (DRESS)
- Erkrankung mit Wasserretention im Blut und verringerter Urinausscheidung (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion, SIADH)

- veränderte Schilddrüsenfunktionswerte im Blut (klinische Bedeutung unklar)
- Flüssigkeitsansammlung unter dem Rippenfell (eosinophiler Pleuraerguss)
- 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
- 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.

[1] Diese Nebenwirkungen wurden hauptsächlich bei Kindern beobachtet.
[2] Dosisabhängige Nebenwirkungen.
[3] Besonders zu Beginn der Behandlung.

Bei **nicht-dosisabhängigen** Nebenwirkungen ist das Absetzen des Arzneimittels erforderlich. Besteht der Verdacht, dass eine schwere Leberfunktionsstörung oder eine Schädigung der Bauchspeicheldrüse vorliegt, muss der Arzt Orfiril chrono sofort absetzen. Vorbeugend sollten auch Arzneimittel mit gleichem Stoffwechselabbau, die zu ähnlichen Nebenwirkungen führen können, abgesetzt werden. In Einzelfällen kann das klinische Bild trotzdem fortschreiten.

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

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

5. Wie ist Orfiril chrono aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel und auf der Blisterpackung nach "Verwendbar bis" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Orfiril chrono enthält:

Die Wirkstoffe sind: Natriumvalproat und Valproinsäure.

Orfiril chrono 300 mg
1 Retardtablette enthält 199,8 mg Natriumvalproat und 87 mg Valproinsäure (insgesamt entsprechend 300 mg Natriumvalproat).

Orfiril chrono 500 mg
1 Retardtablette enthält 333 mg Natriumvalproat und 145 mg Valproinsäure (insgesamt entsprechend 500 mg Natriumvalproat).

Die sonstigen Bestandteile sind: Hypromellose 4000 mPa·s, Hypromellose 15000 mPa·s, Acesulfam-Kalium, Siliciumdioxid-Hydrat, Natriumdodecylsulfat, Dibutyldecandioat, basisches Butylmethacrylat-Copolymer (Ph. Eur.), Magnesiumstearat (Ph. Eur.) pflanzlich, Titandioxid.

Wie Orfiril chrono aussieht und Inhalt der Packung:
Weiße, längliche, beidseitig gewölbte Filmtablette mit beidseitiger Bruchrille. Die Filmtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

Orfiril chrono 300 mg Retardtabletten sind in Blisterpackungen mit 50, 100 und 200 Retardtabletten erhältlich.

Orfiril chrono 500 mg Retardtabletten sind in Blisterpackungen mit 50, 100 und 200 Retardtabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Telefon: (040) 591 01-525
Telefax: (040) 591 01-377

Mitvertreiber:
Declimed GmbH
Obenhauptstraße 14
22335 Hamburg

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im.

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

[einzufügender QR-Code www.bfarm.de/valproat]