

▼ 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® long 150 mg, Hartkapseln, retardiert
Orfiril® long 300 mg, Hartkapseln, retardiert
Orfiril® long 500 mg, Retard-Minitabletten
Orfiril® long 1000 mg, Retard-Minitabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Hartkapsel, retardiert enthält 150 bzw. 300 mg **Natriumvalproat** (entsprechend 130,14 bzw. 260,28 mg Valproinsäure).

1 Einzeldosis (Beutel) Retard-Minitabletten enthält 500 bzw. 1000 mg **Natriumvalproat** (entsprechend 433,80 bzw. 867,60 mg Valproinsäure).

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Orfiril® long 300 mg: 41,4 mg Natrium pro Kapsel.

Orfiril® long 500 mg/1000 mg: 69,0 mg/137,9 mg Natrium pro Beutel.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Orfiril® long 150 mg u. Orfiril® long 300 mg: Hartkapseln, retardiert

150 mg: Kapselunterteil transparent farblos, Kapseloberteil transparent blau

300 mg: Kapselunterteil transparent farblos, Kapseloberteil transparent grün

Orfiril® long 500 mg u. Orfiril® long 1000 mg: Beutel mit weißen Retard-Minitabletten (Durchmesser ca. 2 mm)

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
- und 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.
- Behandlung von manischen Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Die weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die auf Natriumvalproat bei der Behandlung der akuten Manie angesprochen haben.

Hinweise:

Die Umstellung von bisherigen (nicht retardierten) Valproinsäure-haltigen Darreichungsformen auf Orfiril® long kann 1 : 1 innerhalb von 1–2 Tagen erfolgen. Dabei ist auf eine ausreichende Serumkonzentration von Valproinsäure zu achten.

Bei Kleinkindern sind Valproinsäure-haltige Arzneimittel nur in Ausnahmefällen Mittel erster Wahl zur Behandlung der Epilepsie; Orfiril® long sollte nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst als Monotherapie angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Mädchen, weibliche Jugendliche, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangere Frauen
Die Behandlung mit Orfiril® long muss von einem in der Therapie von Epilepsie oder bipolaren Störungen erfahrenen Spezialisten eingeleitet und überwacht werden. Diese sollte nur dann eingeleitet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6) und Nutzen und Risiken sollten in regelmäßigen Untersuchungen weiterhin sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Orfiril® long sollte vorzugsweise als Monotherapie und in der niedrigsten wirksamen Dosis verschrieben werden, wenn möglich als Retardformulierung, um hohe Spitzenkonzentrationen im Plasma zu vermeiden. Die tägliche Dosis sollte in mindestens zwei Einzeldosen aufgeteilt werden.

Dosierung

Epilepsie

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.

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:

Siehe unten stehende Tabelle

Für die auf den einzelnen Patienten abgestimmte Dosierung steht neben Orfiril® long die weitere Darreichungsform Orfiril® Saft zur Verfügung.

Wird Orfiril® long in Kombination oder als Substitutionstherapie zu einer früheren Medikation gegeben, muss die Dosis der bis dahin eingenommenen Antiepileptika, besonders 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 die Serumkonzentration 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 wird auf 1–2 Einzelgaben verteilt. Die erforderliche Anzahl wird im Einzelfall vom behandelnden Arzt genau festgelegt.

Manische Episoden bei bipolaren Störungen:

Erwachsene:

Die tägliche Dosis sollte individuell vom behandelnden Arzt festgelegt und kontrolliert werden. Die initial empfohlene tägliche Dosis beträgt 750 mg. Zudem zeigte in klinischen Studien eine Anfangsdosis von

Dosierungstabelle:

Lebensalter	Körpergewicht (in kg)	Durchschnittliche Dosis (in mg/Tag) ¹	Anzahl (beispielhaft)
Erwachsene	ab ca. 60	1000–2500	2–5 Beutel zu 500 mg
Jugendliche ab 14 Jahre	ca. 40–60	600–1500	2–5 Kapseln zu 300 mg
Kinder ² :			
6–12 Monate	ca. 7,5–10	150–300	1–2 Kapseln zu 150 mg
1–3 Jahre	ca. 10–15	300–450	2–3 Kapseln zu 150 mg
3–6 Jahre	ca. 15–25	450–600	3–4 Kapseln zu 150 mg
6–14 Jahre	ca. 25–40	600–1200	2–4 Kapseln zu 300 mg

Hinweise:

¹ bezogen auf mg Natriumvalproat

² 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 von 3–6 Jahren eignen sich besonders die zur Verfügung stehenden Darreichungsformen mit niedrigem Wirkstoffgehalt (z. B. Lösung bzw. „Saft“ oder Tabletten zu 150 mg).

20 mg Natriumvalproat/kg Körpergewicht ebenfalls ein akzeptables Sicherheitsprofil. Die Retardzubereitungen können ein- oder zweimal täglich gegeben werden. Die Dosis sollte so schnell wie möglich gesteigert werden, um die niedrigste therapeutische Dosis zu erreichen, die den gewünschten klinischen Effekt erzielt. Die tägliche Dosis sollte an das klinische Ansprechen angepasst werden, um die niedrigste wirksame Dosis für den Patienten individuell zu ermitteln.

Die durchschnittliche tägliche Dosis beträgt üblicherweise zwischen 1.000 und 2.000 mg Natriumvalproat. Patienten, die tägliche Dosierungen über 45 mg/kg Körpergewicht erhalten, sollten sorgfältig überwacht werden. Die weiterführende Behandlung einer manischen Episode bei einer bipolaren Störung sollte unter Verwendung der niedrigsten effektiven Dosis individuell angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Orfiril® long bei der Behandlung einer manischen Episode bei einer bipolaren Störung wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.

Für alle Anwendungsgebiete gilt:

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder Hypoproteinämie muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Serum in Betracht gezogen und die Dosis ggf. reduziert werden. Entscheidend für eine Dosisanpassung sollte jedoch das klinische Bild sein, da eine Bestimmung der Valproinsäuregesamtkonzentration im Serum zu falschen Schlussfolgerungen führen kann (siehe auch Abschnitt 5.2).

Eine Umstellung von bisherigen (nicht retardierten) Darreichungsformen auf Orfiril® long kann innerhalb von 1–2 Tagen 1:1 erfolgen. Dabei ist auf eine ausreichende Serumkonzentration von Valproinsäure zu achten.

Die Umstellung wird vom Arzt individuell vorgenommen. Für die Wahl der Dosisstärke und Einnahmehäufigkeit sind die Serumkonzentration und das klinische Bild ausschlaggebend.

Zur stufenweisen Steigerung der Dosis und für eine präzise Einstellung der Erhaltungsdosis stehen verschiedene Wirkstärken und Darreichungsformen von Orfiril® long zur Verfügung.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung in der Epilepsiebehandlung sowie bei bipolaren Störungen ist individuell verschieden und wird vom behandelnden Arzt festgelegt.

Die antiepileptische Therapie sowie die Phasenprophylaxe sind grundsätzlich Langzeittherapien.

Über die Einstellung, Behandlungsdauer und das Absetzen von Orfiril® long sollte im Einzelfall ein Facharzt (Neurologe, Psychiater, Neuropädiater) entscheiden. In der Epilepsiebehandlung ist 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.

Art der Anwendung

Orfiril® long kann zu oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Die Orfiril® long 150 mg bzw. – 300 mg Hartkapseln, retardiert sollten unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit (ca. 1 Glas Wasser) eingenommen werden. Die Hartkapseln können auch durch Auseinanderziehen geöffnet werden und die enthaltenen Retard-Minitabletten in ein (möglichst kohlenstoffhaltiges) Getränk oder in weiche Nahrung (wie z.B. Pudding, Brei, Joghurt oder Kompott) eingestreut und anschließend sofort eingenommen werden. Dieses Vorgehen empfiehlt sich bei Schluckschwierigkeiten. Jedoch sollen die Retard-Minitabletten auf keinen Fall gekaut werden, weil sonst der Retardeffekt beeinträchtigt werden kann.

Die Retard-Minitabletten dürfen nicht mit Hilfe einer Saugflasche verabreicht werden, weil der Sauger verstopft werden kann.

Die in den Beuteln der Orfiril® long 500 mg bzw. – 1000 mg enthaltenen Retard-Minitabletten werden in gleicher Weise wie die geöffneten Hartkapseln eingenommen (ein ausführlicher Öffnungs- und Anwendungshinweis ist in der Gebrauchsinformation enthalten).

Unverdauliche Reste der Retard-Minitabletten können im Stuhl erscheinen. Die Wirksamkeit von Orfiril® long wird dadurch nicht beeinträchtigt.

4.3 Gegenanzeigen

Orfiril® long darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen Valproinsäure, ihre Salze oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Lebererkrankungen in der eigenen oder Familienanamnese sowie manifesten schwerwiegenden Leber- und Pankreasfunktionsstörungen
- Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Ausgang während einer Valproinsäure-Therapie bei Geschwistern
- Porphyrie
- Patienten mit bekannten Störungen des Harnstoffzyklus (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8)
- Blutgerinnungsstörungen.

Valproat darf nicht angewendet werden bei Patienten, die unter mitochondrialen Erkrankungen leiden, die durch Mutationen in dem das mitochondriale Enzym Polymerase Gamma (POLG) kodierenden Kernen 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

Leberfunktionsstörungen

Gelegentlich sind schwere Schädigungen der Leber mit tödlichem Ausgang aufgetreten.

Am häufigsten betroffen sind Säuglinge und Kleinkinder unter 3 Jahren, die an schweren epileptischen Anfällen leiden, besonders wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, mentale Retardierung oder eine angeborene Stoffwechselerkrankung vorliegen. Bei dieser Patientengruppe sollte die Valproinsäure-Anwendung mit besonderer Vorsicht und als Monotherapie erfolgen, da das Risiko einer Hepatotoxizität bei Kombination mit anderen Antikonvulsiva erhöht ist. Die Erfahrung hat gezeigt, dass oberhalb dieser Altersgruppe (vor allem jenseits des 15. Lebensjahres) die Häufigkeit der Lebererkrankungen beträchtlich abnimmt.

In der Mehrzahl der Fälle wurden Leberschäden innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate beobachtet, insbesondere zwischen der 2. und 12. Woche.

Klinische Symptome der Hepatotoxizität

Bei Leber- und/oder Pankreasschädigung zeigen sich klinische Auffälligkeiten zumeist schon vor der Veränderung von Laborwerten. Der engmaschigen klinischen Überwachung der Patienten kommt deshalb größere Bedeutung zu, als den Laborbefunden.

Patienten bzw. Bezugspersonen sind auf mögliche Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung hinzuweisen und anzuweisen, bei klinischen Auffälligkeiten **sofort** den behandelnden Arzt zu informieren.

Auf folgende Symptome muss besonders geachtet werden:

- Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Fieber, Abneigung gegen gewohnte Speisen, Abneigung gegen Valproinsäure
- Müdigkeit, Schläppheit, Teilnahmslosigkeit, Bewusstseinsstörungen, Verwirrtheit, Unruhe, Bewegungsstörungen, körperliches Schwächegefühl
- Zunahme von Frequenz/Schwere der Anfälle
- Hämatome/Epistaxis
- Ödeme der Augenlider/unteren Extremitäten
- Ikterus

Überwachung der Leberfunktion auf eine Hepatotoxizität

Vor Behandlungsbeginn sind grundsätzlich eine ausführliche klinische Untersuchung (insbesondere hinsichtlich Stoffwechselstörungen, Hepatopathie, Pankreasaffektionen und Gerinnungsstörungen) sowie laborchemische Bestimmungen von Blutbild mit Thrombozyten, Bilirubin, SGOT, SGPT, γ -GT, alkalischer Phosphatase, Lipase, α -Amylase im Blut, Blutzucker, Gesamteiweiß, INR, PTT, Fibrinogen, Faktor VIII und -assozierten Faktoren indiziert.

Patienten bzw. deren 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.

Weitere Laborkontrollen bei den Arztbesuchen:

Bei unauffälligem Kind:

Blutbild mit Thrombozyten, Leberwerte, Pankreasfunktionstest und Gerinnungsparameter bei jeder ärztlichen Untersuchung. 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:

Im ersten Halbjahr monatliche Kontrollen des klinischen Befundes und der Laborparameter (Blutbild inklusive Thrombozyten, Leberwerte, Pankreasfunktionstests und Gerinnungsparameter).

Wie bei den meisten Antiepileptika kann zu Behandlungsbeginn vereinzelt ein vorübergehender Transaminasenanstieg ohne klinische Symptome auftreten.

In diesem Fall werden weitergehende Untersuchungen (einschließlich Bestimmung der PTT) empfohlen; eine Dosisanpassung kann erwogen und, falls erforderlich, sollten die Untersuchungen wiederholt werden.

Pankreasschädigung

Über schwere Pankreasschädigungen, die tödlich verlaufen können, wurde in seltenen Fällen berichtet. Gefährdet sind insbesondere Kleinkinder, wobei sich das Risiko mit zunehmendem Alter verringert. Schwere Krampfanfälle und neurologische Störungen in Kombination mit anderen Antiepileptika können Risikofaktoren sein. Leberversagen zusammen mit einer Pankreasschädigung erhöht das Risiko eines tödlichen Ausgangs.

Patienten mit akuten Bauchschmerzen während der Behandlung mit Valproinsäure sollten daher unverzüglich untersucht werden und, falls eine Pankreasschädigung vorliegt, sollte die Behandlung mit Natriumvalproat gestoppt werden.

Ein sofortiger Therapieabbruch sollte auch erwogen werden, wenn eines der folgenden Symptome auftritt:

nicht erklärbare Störung des Allgemeinbefindens, klinische Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung, Gerinnungsstörung, mehr als 2–3fache Erhöhung von SGPT oder SGOT auch ohne klinische Zeichen (Enzyminduktion in der Leber durch Begleitmedikation ist zu bedenken), mäßige (1–1,5fache) Erhöhung von SGPT oder SGOT bei gleichzeitig akut fieberhafter Infektion, ausgeprägter Störung des Gerinnungsstatus.

Bei Anhalt für Hepatotoxizität sollte, sofern angewendet, eine gleichzeitige Anwendung von Salicylaten gestoppt werden, da eine durch Valproinsäure verursachte Hepatotoxizität sehr stark dem Reye-Syndrom ähneln kann.

Blutgerinnung

Neben der routinemäßigen Überwachung des Gerinnungsstatus (siehe **Überwachung der Leberfunktion auf eine Hepatotoxizität**) ist vor chirurgischen Eingriffen und Zahnextraktionen sowie bei spontanen Hämatomen und Blutungen der Gerinnungsstatus zu überprüfen. Bei gleichzeitiger Ein-

nahme von Vitamin-K-Antagonisten wird eine engmaschige Kontrolle der INR empfohlen. Ebenso kann bei gleichzeitiger Einnahme von Acetylsalicylsäure die Blutungsneigung verstärkt sein, so dass regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnung erforderlich sind (Bestimmung der Blutungszeit und/oder der Blutplättchenzahl).

Die gleichzeitige Einnahme von Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln und Acetylsalicylsäure sollte bei Kindern unterbleiben und bei Jugendlichen nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen. Bei Fieber und Schmerzen sollte die gleichzeitige Gabe unterbleiben.

Knochenmarkschädigung

Patienten mit einer vorausgegangenen Knochenmarkschädigung müssen streng überwacht werden.

Hyperammonämie mit neurologischen Symptomen

Bei Verdacht auf eine enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte vor Behandlungsbeginn aufgrund des Risikos einer Hyperammonämie unter Valproat eine Untersuchung des Stoffwechsels durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Auftreten von Symptomen wie Apathie, Somnolenz, Erbrechen, Hypotonie sowie Zunahme der Anfallsfrequenz unter Therapie mit Valproinsäure sind die Serumspiegel von Ammoniak und Valproinsäure zu bestimmen. Bei bestehender symptomatischer Hyperammonämie ist Valproinsäure abzusetzen. Dies sollte unter Verabreichung einer entsprechenden Dosis eines anderen Antikonvulsivums erfolgen.

Zu beachten ist, dass zu Beginn einer Valproinsäure-Behandlung auch eine harmlose, meist vorübergehende Übelkeit, manchmal auch mit Erbrechen und Appetitlosigkeit, auftreten kann, die sich von selbst oder bei Dosisverringern wieder zurückbildet.

Verschlechterung des Anfallsleidens

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

Suizidrisiko

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung 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 Betreuer) sollte geraten werden, medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Carbapeneme

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

Schilddrüsenhormone

In Abhängigkeit von der Serumkonzentration führt Valproat zur Verdrängung von Schilddrüsenhormonen aus der Proteinbindung und zu rascherer Metabolisierung, sodass fälschlicherweise ein Verdacht auf Hypothyreose entstehen kann.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Hypoproteinämie

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Hypoproteinämie kann eine Dosisreduktion erforderlich sein, da die Konzentration an freier Valproinsäure im Serum erhöht ist (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Da die Überwachung der Serumkonzentration allein irreführend sein kann, sollte die Dosisanpassung entsprechend dem klinischen Bild erfolgen.

Gewichtszunahme

Patienten sollten auf eine mögliche Gewichtszunahme zu Beginn der Behandlung hingewiesen werden und die erforderlichen Maßnahmen müssen ergriffen werden, um diese möglichst gering zu halten. Dies ist auch wichtig vor dem Hintergrund, dass Gewichtszunahme ein Risikofaktor für ein polyzystisches Ovarialsyndrom sein kann (siehe Abschnitt 4.8).

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.

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.

Reaktionen des Immunsystems

Valproinsäure kann, wenn auch selten, einen systemischen Lupus erythematoses auslösen und einen bestehenden Lupus erythematoses verschlimmern. Daher muss bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses der Nutzen von Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln gegen mögliche Risiken abgewogen werden.

Mädchen/weibliche Jugendliche/ Frauen im gebärfähigen Alter/ Schwangerschaft:

Aufgrund seines hohen teratogenen Potentials und des Risikos für Entwicklungsstörungen bei Kindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt sind, darf Orfiril® long nicht bei Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangeren Frauen angewendet werden, es sei denn, dass alternative Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden. Der Nutzen und die Risiken sollten bei Routineüberprüfungen der Behandlung, in der Pubertät sowie unverzüglich, wenn eine Frau im gebärfähigen Alter, die mit Orfiril® long behandelt wird, eine Schwangerschaft plant oder schwanger wird, sorgfältig gegeneinander abgewogen werden.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung wirksame Verhütungsmethoden anwenden und über die Risiken, die mit einer Anwendung von Orfiril® long während der Schwangerschaft verbunden sind, aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Der verordnende Arzt muss dafür sorgen, dass die Patientin durch geeignete Materialien, wie z. B. die Patienteninformationsbroschüre, umfassend über die Risiken aufgeklärt wird, damit sie diese besser versteht.

Insbesondere muss der verordnende Arzt dafür sorgen, dass der Patientin folgende Punkte bewusst sind:

- die Art und das Ausmaß der Risiken bei einer Exposition während der Schwangerschaft, insbesondere die teratogenen Risiken und die Risiken für Entwicklungsstörungen.
- die Notwendigkeit der Anwendung einer zuverlässigen Verhütungsmethode,
- die Notwendigkeit einer regelmäßigen Überprüfung der Behandlung,
- die Notwendigkeit, unverzüglich ihren Arzt aufzusuchen, wenn sie darüber nachdenkt, schwanger zu werden, oder die Möglichkeit einer Schwangerschaft besteht.

Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um vor der Empfängnis auf eine geeignete Alternativbehandlung umzustellen, sofern dies möglich ist (siehe Abschnitt 4.6).

Die Behandlung mit Valproat sollte nur fortgesetzt werden, wenn ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen den Nutzen und die Risiken der Behandlung mit Valproat für die Patientin erneut bewertet hat.

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 Er-

krankungen, 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 Lebersversagen 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, zerebellärer 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).

Natriumgehalt

Eine Hartkapsel Orfiril® long 300 mg enthält 1,8 mmol (41,4 mg) Natrium.

Eine Einzeldosis (Beutel) Orfiril® long 500 mg enthält 3,0 mmol (69,0 mg) Natrium.

Eine Einzeldosis (Beutel) Orfiril® long 1000 mg enthält 6,0 mmol (137,9 mg) Natrium.

Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei der Kombination von Orfiril® long 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 (wird auch bei bipolaren Störungen eingesetzt) erhöhen die Valproinsäure-Ausscheidung und vermindern dadurch die Wirkung.

Felbamaf erhöht dosisabhängig die Serumkonzentrationen 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 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 **Thrombozytenaggregationshemmern** kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen. Deshalb werden bei gleichzeitiger Anwendung regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnungswerte empfohlen (siehe auch Abschnitt 4.4). Darüber hinaus können Arzneimittel mit einer hohen Plasmaproteinbindung, wie z. B. Acetylsalicylsäure Valproinsäure kompetitiv aus ihrer Plasmaproteinbindung verdrängen und die Konzentration an freier Valproinsäure im Serum erhöhen.

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

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

In der Kombinationstherapie von Valproinsäure mit **Carbamazepin** wurden Symptome beschrieben, die möglicherweise auf die Potenzierung des toxischen Effektes von Carbamazepin durch Valproinsäure zurückzuführen sind. Die Serumkonzentration 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 sollte bei Bedarf angepasst werden.

Valproat verdrängt bei gesunden Probanden **Diazepam** aus der Plasmaproteinbindung und hemmt seinen Metabolismus. In Kombinationsbehandlung kann die Konzentration von ungebundenen Diazepam erhöht sowie die Plasmaclearance und das

Verteilungsvolumen der freien Diazepam-Fraktion (um 25 %; 20 %) reduziert werden. Die Halbwertszeit bleibt jedoch unverändert.

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

Die Serumkonzentration von Phenytoin bei Kindern kann nach gleichzeitiger Verabreichung von **Clonazepam** und Valproinsäure erhöht werden.

Valproinsäure hemmt den Metabolismus von **Lamotrigin**, dessen Dosierung daher anzupassen ist. Bei einer Kombination von Lamotrigin und Valproinsäure-haltigen Arzneimitteln kann das Risiko von Hautreaktionen erhöht sein, einzelne Fälle schwerer Hautreaktionen wurden berichtet, 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 die Serumkonzentration 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.

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

Valproinsäure hemmt den Metabolismus von Nimodipin, sodass die Serumkonzentration von **Nimodipin** unter Kombinationsbehandlung stark ansteigen kann.

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

c) Sonstige:

In der Literatur finden sich Hinweise dafür, dass bei gleichzeitiger Einnahme von Valproat und Topiramate das Risiko Valproat-assoziiierter Nebenwirkungen, insbesondere einer Enzephalopathie und/oder eines erhöhten Ammoniakspiegels, ansteigt. Patienten, die mit diesen beiden Arzneistoffen behandelt werden, sollten sorgfältig hinsichtlich Anzeichen für eine hyperammonämische Enzephalopathie überwacht werden.

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

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 einer Kombinationstherapie mit Lithium sollte die Serumkonzentration 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 Kataraktion auf.

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.

Werden Medikamente abgesetzt, die den Abbau von Valproinsäure beschleunigen, steigt die Valproinsäure-Konzentration im Blut langsam an, so dass die Valproinsäure-Konzentration über einen Zeitraum von 4–6 Wochen kontrolliert werden muss. Die Valproinsäure-Tagesdosis ist gegebenenfalls zu vermindern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Orfiril® long darf nicht bei Mädchen, weiblichen Jugendlichen, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangeren Frauen angewendet werden, es sei denn, dass andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden. Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um vor der Empfängnis auf eine geeignete Alternativbehandlung umzustellen, sofern dies möglich ist.

Risiko einer Exposition gegenüber Valproat während der Schwangerschaft

Valproat ist sowohl bei alleiniger Gabe als auch bei Gabe in Kombination mit anderen Arzneimitteln mit Anomalien des Neugeborenen assoziiert. Die verfügbaren Daten legen nahe, dass bei der Behandlung von Epilepsie die Anwendung von Valproat zusammen mit anderen Arzneimitteln zu einem höheren Risiko für angeborene Missbildungen führt, als eine Valproat-Monotherapie.

Angeborene Missbildungen

Daten aus einer Metaanalyse (einschließlich Registern und Kohortenstudien) haben gezeigt, dass es bei 10,73 % der Kinder von Frauen, die an Epilepsie leiden und während der Schwangerschaft eine Monotherapie mit Valproat erhalten haben, zu angeborenen Missbildungen gekommen ist (95 % KI: 8,16–13,29). Dies stellt ein höheres Risiko für schwerwiegende Missbildungen als in der Allgemeinbevölkerung dar, in der das Risiko bei ca. 2–3 % liegt. Das Risiko ist dosisabhängig, doch es lässt sich

keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen.

Die verfügbaren Daten zeigen eine erhöhte Inzidenz von leichteren und schwerwiegenderen Missbildungen. Zu den häufigsten Arten von Missbildungen zählen Neuralrohrdefekte, faciale Dysmorphien, Lippen-Kiefer-Gaumenspalte, Kraniostenose, Schädigungen des Herzens, der Nieren, des Urogenitaltraktes, der Extremitäten (einschließlich bilateraler Aplasie des Radius) sowie zahlreiche Anomalien verschiedener Körpersysteme.

Entwicklungsstörungen

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 scheint dosisabhängig zu sein, doch anhand der verfügbaren Daten lässt sich keine Schwellendosis, unterhalb derer kein Risiko besteht, festlegen. 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.

Studien mit Vorschulkindern, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, zeigen, 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 zeigen, dass Kinder, die im Mutterleib Valproat ausgesetzt waren, im Vergleich zur allgemeinen Studienpopulation ein erhöhtes Risiko für Störungen des autistischen Formenkreises (ca. 3-fach erhöht) und frühkindlichen Autismus (ca. 5-fach erhöht) aufweisen.

Begrenzte Daten legen nahe, dass bei Kindern, die Valproat im Mutterleib ausgesetzt waren, eine höhere Wahrscheinlichkeit vorliegt, dass bei ihnen die Symptome einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) auftreten.

Mädchen, weibliche Jugendliche und Frauen im gebärfähigen Alter (siehe oben und in Abschnitt 4.4)

Wenn eine Frau eine Schwangerschaft planen möchte

- 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.

- Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen oder schwanger sind, muss die Behandlung mit Valproat neu überprüft werden.
- Bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, sollten alle Möglichkeiten ausgeschöpft werden, um vor der Empfängnis auf eine geeignete Alternativbehandlung umzustellen, sofern dies möglich ist.

Die Behandlung mit Valproat sollte nicht abgesetzt werden, ohne dass ein Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsie oder bipolaren Störungen den Nutzen und die Risiken der Behandlung mit Valproat für die Patientin erneut bewertet hat. Wenn nach einer sorgfältigen Nutzen-Risiko-Abwägung die Behandlung mit Valproat während der Schwangerschaft fortgesetzt wird, gelten folgende Empfehlungen:

- Anwendung der niedrigsten wirksamen Dosis und Aufteilung der täglichen Valproat-Dosis in mehrere kleine Dosen, die über den Tag verteilt einzunehmen sind. Möglicherweise ist die Anwendung einer Retardformulierung anderen Darreichungsformen vorzuziehen, um hohe Spitzenkonzentrationen im Plasma zu vermeiden.
- Eine Folsäure-Supplementierung vor der Schwangerschaft kann das Risiko für Neuralrohrdefekte, das bei allen Schwangerschaften besteht, möglicherweise senken. Jedoch lassen verfügbare Hinweise nicht darauf schließen, dass eine solche Supplementierung Geburtsfehler oder Missbildungen, die durch eine Exposition gegenüber Valproat bedingt sind, verhindert.
- Einleitung einer speziellen pränatalen Überwachung, um möglicherweise auftretende Neuralrohrdefekte oder andere Missbildungen zu erkennen.

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.

Stillzeit

Valproat tritt in die Muttermilch in einer Konzentration zwischen 1 % und 10 % des mütterlichen Serumspegels 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® long verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Orfiril® long 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). Aus Fallberichten geht hervor, dass die Fertilitätsstörungen nach dem Absetzen der Behandlung reversibel sind.

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

Insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Orfiril® long, 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 Absturz oder Unfallgefahr einhergehen, beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholkonsum.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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)

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig

Leichte, vollständig reversible Knochenmarkdepression, Thrombozytopenie und Leukopenie

Gelegentlich

Hämorrhagie¹

Selten

Abnahme des Fibrinogens; meist ohne klinische Symptome und insbesondere bei hohen Dosen

Sehr selten

Lymphopenie, Neutropenie bis hin zu Agranulozytose. Anämie, Aplasie der roten Zelllinie, Panzytopenie. Lymphozytose. Valproinsäure kann zu einer erniedrigten Konzentration von Fibrinogen bzw. Faktor VIII führen sowie die sekundäre Phase der Plättchenaggregation hemmen und dadurch eine verlängerte Blutungszeit bedingen (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Immunsystems

Selten

Systemischer Lupus erythematoses, Vasculitis

Nicht bekannt

Allergische Reaktionen (siehe auch „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“), Angioödem.

Endokrine Erkrankungen

Nicht bekannt

Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig

Hyperammonämie; mäßig ausgeprägte, isoliert auftretende Hyperammonämien (d. h. ohne Symptome einer Leberfunktionsstörung) sind üblicherweise vorübergehend und erfordern keinen Therapieabbruch.

Eine Hyperammonämie kann jedoch von klinischen Symptomen wie Erbrechen, Ataxie, Apathie, zunehmender Bewusstseinsstörung, Hypotonie oder Zunahme der Anfallsfrequenz begleitet sein. Bei Auftreten einer symptomatischen Hyperammonämie ist Valproinsäure abzusetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Häufig

Gewichtszunahme² (siehe Abschnitt 4.4), gesteigerter Appetit² oder Gewichtsabnahme², Appetitverlust²

Selten

Porphyrie, Hyperinsulinämie, Adipositas

Sehr selten

Hyponatriämie

Bei Kindern wurde über verminderte Biotinidase-Aktivität und Biotin-Mangel berichtet.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich

Reizbarkeit¹, Verwirrtheit¹, besonders zu Beginn der Behandlung.

Sehr selten

Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig

Tremor² der Hände, Parästhesien², Kopfschmerzen¹, Benommenheit², Müdigkeit und Somnolenz², Apathie und Ataxie¹

Gelegentlich

Hyperaktivität¹

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 Kombinations-therapie 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. Stupor oder Lethargie bis hin zum transienten Koma wurden während der Behandlung mit Valproinsäure beschrieben, zum Teil verbunden mit einer erhöhten Anfallsfrequenz. Die Symptome bildeten sich bei Behandlungsende oder Dosisreduktion zurück. Die Mehrzahl dieser Fälle wurde bei einer Kombinationstherapie (insbesondere mit Phenobarbital) oder nach einer raschen Dosiserhöhung berichtet.

Bei einer **Langzeittherapie** mit Orfiril® long 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. Spastizität¹.

Selten

Hyperammonämie in Assoziation mit neurologischen Symptomen (siehe Abschnitt „Stoffwechsel und Ernährungsstörungen“).

Sehr selten

Reversible Demenz in Assoziation mit reversibler zerebraler Atrophie. Reversibler Parkinsonismus.

Nicht bekannt

Verschlechterung des Anfallsleidens

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten

Hörverlust (reversibel oder irreversibel, ein kausaler Zusammenhang wurde bisher nicht gesichert)

Sehr selten

Tinnitus

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Nicht bekannt

Eosinophiler Pleuraerguss

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich

Übelkeit¹, Erbrechen¹, Hypersalivation¹, Diarrhoe¹ Magenschmerzen¹; diese sind gewöhnlich von vorübergehender Art.

Selten

Schädigung der Bauchspeicheldrüse (manchmal mit tödlichem Ausgang, siehe Abschnitt 4.4), Stomatitis

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig

Erhöhung der Leberenzyme

Gelegentlich

dosisinabhängig auftretende schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberfunktionsstörungen. Während der ersten 6 Behandlungsmonate und bei Kindern, besonders in der Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, ist das Risiko der Leberschädigung deutlich erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig

Vorübergehender Haarausfall (beim Nachwachsen lockigeres Haar), Veränderungen in der Haarpigmentierung (z.B. Ergrauen), Dünnerwerden des Haares, Nagel- und Nagelbettterkrankungen

Selten

kutane Reaktionen wie z. B. exanthematöser Ausschlag, Erythema multiforme

Sehr selten

Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Stevens-Johnson-Syndrom

Nicht bekannt

Syndrom der Medikamentenreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), Hirsutismus (z. B. aufgrund des polyzystischen Ovarialsyndroms)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

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 Nieren und Harnwege

Selten

Reversibles Fanconi-Syndrom (metabolische Azidose, Phosphaturie, Aminoazidurie, Glucosurie)

Sehr selten

Enuresis nocturna bei Kindern

Nicht bekannt

Interstitielle Nephritis, Verschlechterung der Nierenfunktion, Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig

Unregelmäßige Menstruation

Selten

Amenorrhoe, Dysmenorrhoe, polyzystische Ovarien, erhöhte Testosteronspiegel

Nicht bekannt

Fruchtbarkeitsstörungen bei Männern (nach Absetzen des Wirkstoffs reversibel): gestörte Spermatogenese (mit reduzierter Spermienanzahl und/oder -motilität).

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Angeborene Missbildungen und Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich

periphere Ödeme¹

Sehr selten

Fälle von Hypothermie wurden berichtet

Untersuchungen

Selten

Erniedrigte Spiegel des insulinartigen Wachstumsfaktor-Bindungsproteins.

Nicht bekannt

Veränderte Schilddrüsenfunktionsparameter (klinische Relevanz unklar).

Bei der Behandlung manischer Episoden bei bipolaren Störungen wurden zusätzlich Sedierung und extrapyramidale Störungen beschrieben.

*1 Besonders zu Beginn der Behandlung.

*2 Dosisabhängige Nebenwirkungen.

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 Serumkonzentrationen (Bereich Epilepsie: 50–100 µg/ml, Bipolare Störungen: 50–125 µg/ml) eine relativ geringe Toxizität. Sehr selten sind akute Intoxikationen mit Valproinsäure bei Serumkonzentrationen über 100 µg/ml sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern vorgekommen.

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

Symptome einer Überdosierung:

Das Vergiftungsbild ist gekennzeichnet durch Verwirrheitszustände, 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 Serumkonzentrationen riefen bei Erwachsenen wie bei Kindern neurologische Störungen wie z.B. erhöhte Anfallsneigung und Verhaltensänderungen hervor.

Maßnahmen bei Überdosierung:

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Die Therapie muss sich deshalb auf allgemeine Maßnahmen zur Entfernung des Wirkstoffes aus dem Organismus und Stützung der Vitalfunktionen beschränken.

Wenn möglich ist initial, innerhalb von 30 Minuten nach Einnahme, Erbrechen auszulösen bzw. Magenspülung und die Gabe von Aktivkohle vorzunehmen. 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 eine intensive internistische

Therapie ohne spezielle Detoxikationsverfahren, besonders bei Kindern, aber mit Kontrolle der Serumkonzentration empfohlen.

Die intravenöse Gabe von Naloxon zur Aufhellung der Bewusstseinsstrübung ist als wirksam beschrieben worden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiepileptika/Fettsäure-Derivate
ATC-Code: N03AG01

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

Der für bipolare Störungen entscheidende Wirkmechanismus ist noch unklar. Ein therapeutischer Nutzen von Natriumvalproat bei bipolaren Störungen kann in der Beeinflussung weiterer zentraler Neurotransmitter (Dopamin, Serotonin u. a.) begründet sein. Verschiedene in vitro-Untersuchungen zeigten, dass Natriumvalproat durch Einflussnahme auf verschiedene intrazelluläre Vorgänge neuroprotektiv wirkt.

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 therapie-refraktären Epilepsie führen. Präklinische Studien und in-vitro Untersuchungen zeigten, dass Valproat 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.

Serumkonzentrationen, Plasmaproteinbindung

Die maximale Serumkonzentration nach Einnahme einer Hartkapsel retardiertem Orfiril® long 300 mg wird innerhalb von $8,2 \pm 2,5$ Stunden erreicht. Die Retard-Minitabletten weisen die gleiche Bioverfügbarkeit wie magensaftresistente Dragees bzw. die orale Lösung auf.

Verteilung

Der mittlere therapeutische Bereich der Serumkonzentration bei der Behandlung von Epilepsien wird mit 50–100 µg/ml, der bei der Behandlung von bipolaren Störungen mit 50–125 µg/ml angegeben, eine enge Korrelation zwischen der täglichen Dosis, der Serumkonzentration und der therapeutischen Wirkung wurde jedoch nicht nachgewiesen. Oberhalb von 100–125 µg/ml ist vermehrt mit Nebenwirkungen bis hin zur Intoxikation zu rechnen. Steady-State-Serumkonzentrationen werden in der Regel innerhalb von 3–4 Tagen erreicht.

In der Zerebrospinalflüssigkeit liegen die Valproinsäure-Konzentrationen 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.

Biotransformation

Die Biotransformation erfolgt über Glukuronidierung sowie β -, ω - und ω -1-Oxidation. 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.

Elimination

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. Carbamazepin, das auch bei bipolaren Störungen eingesetzt wird, Primidon, Phenytoin oder Phenobarbital) sinkt die Halbwertszeit auf Werte zwischen 4 und 9 Stunden, in Abhängigkeit von der Enzyminduktion. Neugeborene und Kinder bis zu 18 Monaten zeigen Plasmahalbwertszeiten zwischen 10 und 67 Stunden. Die längsten

Halbwertszeiten wurden unmittelbar nach der Geburt beobachtet, oberhalb von 2 Monaten nähern sich die Werte denen von Erwachsenen.

Linearität/Nicht-Linearität

Es besteht keine lineare Beziehung zwischen Dosis und Serumkonzentration.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

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 im Verlauf der Schwangerschaft sich die Plasmaproteinbindung verändern und der freie (therapeutisch wirkende) Anteil der Valproinsäure zunehmen kann.

Übergang in die Muttermilch

Valproinsäure ist plazentagängig und geht in die Muttermilch über. Im steady-state beträgt die Konzentration in der Muttermilch bis ca. 10 % der Serumkonzentration.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz

Eine im Jahr 1995 mit Orfiril® long 300 mg durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung nach Mehrfachapplikation (2 × täglich 300 mg) unter Steady-state-Bedingungen an 18 männlichen Probanden im Alter von 22 bis 44 Jahre (Mittelwert 32,7 Jahre) ergab im Vergleich zum Referenzpräparat folgende Werte:

	Orfiril® long	Referenz
maximale Serumkonzentration ($C_{\text{max},\tau 9}$): µg/ml	$38,0 \pm 7,9$	$38,3 \pm 6,8$
Zeitpunkt der maximalen Serumkonzentration ($t_{\text{max},\tau 9}$) h	$6,5 \pm 3,3$	$4,0 \pm 2,5$
Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve ($AUC_{\tau 8,\tau 9}$) µg/ml × h	842 ± 166	820 ± 151
Peak-Trough-Fluktuation ($PTF_{\tau 8,\tau 9}$)	$0,33 \pm 0,09$	$0,34 \pm 0,10$

Angabe der Werte als Mittelwert und Streubreite

Unter steady-state-Bedingungen konnte Bioäquivalenz in Bezug auf Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption nachgewiesen werden.

Siehe Abbildung auf Seite 9

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hatte keinen Einfluss auf Ausmaß und Geschwindigkeit der Resorption.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Mutagenitätstests an Bakterien sowie an Ratten und Mäusen verliefen negativ. Langzeituntersuchungen wurden an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei sehr hohen Dosierungen wurden vermehrt subkutane Fibrosarkome bei männlichen Ratten beobachtet.

Valproinsäure erwies sich in Tierstudien als teratogen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Orfiril® long 150 mg, -300 mg, -500 mg, -1000 mg

Calciumstearat (Ph. Eur.), Ethylcellulose, Hochdisperses Siliciumdioxid, methyliert, Ammoniummethacrylat-Copolymer (Typ B) – (2E,4E)-Hexa-2,4-diensäure – Natriumhydroxid (99.65:0.25:0.1), Ölsäure, Dibutyldecandioat.

Orfiril® long 150 mg/-300 mg zusätzlich: Gelatine, Natriumdodecylsulfat, Indigocarmin (E 132).

Orfiril® long 300 mg zusätzlich: Chinolin-gelb (E 104).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Orfiril long 150 mg, Orfiril long 300 mg:
2 Jahre

Orfiril long 500 mg, Orfiril long 1000 mg:
3 Jahre

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Orfiril® long 150 mg, Orfiril long 300 mg:
Nicht über 30 °C lagern. Dose fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Orfiril® long 500 mg, Orfiril long 1000 mg:
Nicht über 30 °C lagern. Beutel fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Orfiril® long 150 mg, Orfiril long 300 mg
Polypropylen-Behältnis mit Stopfen aus Polyethylen und Trockensubstanz.
Polyethylen-Behältnis mit Schraubdeckel aus Polypropylen und Trockensubstanz.

Orfiril® long 150 mg

Packungen mit

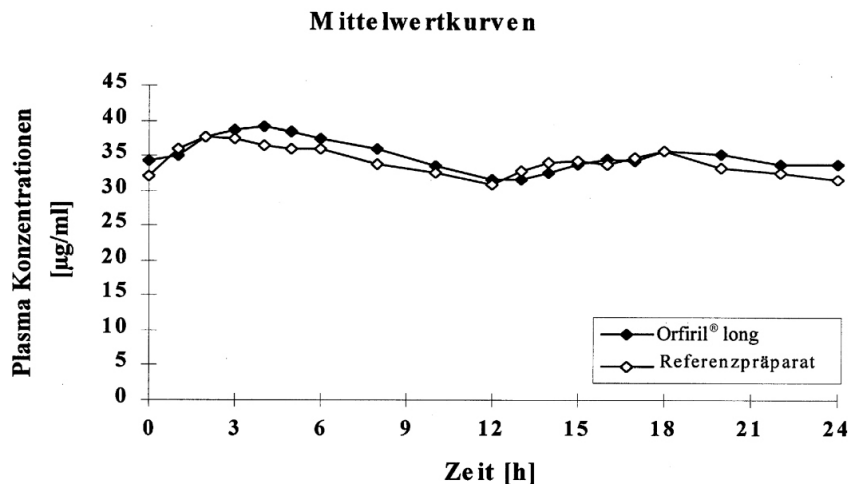
50 Hartkapseln, retardiert **N 1**

100 Hartkapseln, retardiert **N 2**

200 Hartkapseln, retardiert **N 3**

Klinikpackungen (10 × 50)

Mittlere Serumspiegelverläufe von Orfiril long 300 mg im Vergleich zu einem Referenzpräparat in einem Konzentrations-Zeit-Diagramm:



Orfiril® long 300 mg

Packungen mit

48 Hartkapseln, retardiert **N 1**

50 Hartkapseln, retardiert **N 1**

98 Hartkapseln, retardiert **N 2**

100 Hartkapseln, retardiert **N 2**

196 Hartkapseln, retardiert **N 3**

200 Hartkapseln, retardiert **N 3**

Klinikpackungen (5 × 48) oder (5 × 50)

Orfiril® long 500 mg

Beutel aus Papier/Aluminium/PE Folie

Packungen mit

45 Einzeldosen (Beutel) **N 1**

48 Einzeldosen (Beutel) **N 1**

50 Einzeldosen (Beutel) **N 1**

90 Einzeldosen (Beutel) **N 2**

98 Einzeldosen (Beutel) **N 2**

100 Einzeldosen (Beutel) **N 2**

190 Einzeldosen (Beutel) **N 3**

198 Einzeldosen (Beutel) **N 3**

200 Einzeldosen (Beutel) **N 3**

Klinikpackungen (5 × 90), (5 × 98) und (5 × 100)

Orfiril® long 1000 mg

Beutel aus Papier/Aluminium/PE Folie

Packungen mit

50 Einzeldosen (Beutel) **N 1**

100 Einzeldosen (Beutel) **N 2**

200 Einzeldosen (Beutel) **N 3**

Klinikpackung (10 × 50)

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) 591 01-525

Telefax: (040) 591 01-377

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Orfiril® long 150 mg: Zul.-Nr. 57471.00.00

Orfiril® long 300 mg: Zul.-Nr. 57471.01.00

Orfiril® long 500 mg: Zul.-Nr. 57471.00.01

Orfiril® long 1000 mg: Zul.-Nr. 57471.01.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Orfiril® long 150 mg, Orfiril long 300 mg:
30. Juni 2005

Orfiril® long 500 mg, Orfiril long 1000 mg:
13. Juli 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen:
24. März 2015

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt