

▼ 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® 100 mg/ml Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Injektionslösung enthält 100 mg Natriumvalproat (entsprechend 86,76 mg Valproinsäure).

1 Ampulle mit 3 ml Injektionslösung enthält 300 mg Natriumvalproat (entspricht insgesamt 260,28 mg Valproinsäure).

1 Ampulle mit 10 ml Injektionslösung enthält 1000 mg Natriumvalproat (entspricht insgesamt 867,6 mg Valproinsäure).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Ampulle mit 3 ml Injektionslösung enthält 1,81 mmol (41,6 mg) Natrium.

1 Ampulle mit 10 ml Injektionslösung enthält 6,0 mmol (138,8 mg) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung

Klare farblose Lösung in einer Ampulle.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung kann bei Patienten mit einer Epilepsie eingesetzt werden, die bisher mit oralen Gaben von natriumvalproathaltigen Arzneimitteln zufrieden stellend behandelt werden und bei denen die weitere orale Verabreichung vorübergehend nicht möglich ist.

Zur Behandlung von:

- generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen,
- fokalen und sekundär generalisierten Anfällen.

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung kann außerdem eingesetzt werden im Rahmen definierter Therapiepläne bei Erwachsenen:

- als Mittel der 3. Wahl im Status generalisierter konvulsiver Anfälle (Grand-mal-Status), wenn unter der initialen Behandlung mit Benzodiazepinen plus Phenytoin (Therapie der ersten Wahl) sowie nach einer anschließenden Behandlung mit Phenobarbital (Therapie der zweiten Wahl) keine endgültige Beendigung der Anfallsaktivität erreicht werden konnte
- als Mittel der 1. Wahl im Status generalisierter nonkonvulsiver Anfälle (Absence-Status) als Alternative zur möglichen Behandlung mit Benzodiazepinen
- als Mittel der 2. Wahl im Status konvulsiver und nonkonvulsiver einfacher und komplex-fokaler Anfälle, wenn unter der

initialen Behandlung mit Benzodiazepinen (Therapie der ersten Wahl) keine endgültige Beendigung der Anfallsaktivität erreicht werden konnte

Hinweise

Bei Kleinkindern sind Valproinsäure-haltige Arzneimittel nur in Ausnahmefällen Mittel der ersten Wahl; Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung sollte nur unter besonderer Vorsicht nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung und möglichst als Monotherapie angewendet werden. Für Frauen im gebärfähigen Alter kann Natriumvalproat in bestimmten Fällen die richtige Wahl sein. Voraussetzung ist eine umfassende Beratung sowie eine sehr sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung durch den behandelnden Arzt (siehe Warnhinweise und Anwendung während der Schwangerschaft).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Mädchen, weibliche Jugendliche, Frauen im gebärfähigen Alter und schwangere Frauen
Die Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung muss von einem in der Therapie von Epilepsie 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® 100 mg/ml Injektionslösung 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

Dosierung bei verschiedenen Formen eines Status epilepticus:

Die individuelle Erhaltungsdosierung hängt von dem therapeutischen Effekt der Initialdosis und dem klinischen Zustand des Patienten ab. Bei der Dosierung ist eine bestehende Vorbehandlung des Patienten oder eine bestehende Komedikation zu berücksichtigen. Die Erhaltungsdosis sollte so bestimmt werden, dass eine Valproatserumkonzentration im oberen therapeutischen Bereich (40–100 mg/l) erreicht wird.

Erwachsene

Initialbolus von 10–20 mg/kg Körpergewicht Natriumvalproat innerhalb von 5–10 Minuten. In der Literatur wurden auch höhere Initialdosen beschrieben. Nach der Initialdosis erfolgt dann eine kontinuierliche Infusion mit maximal 6 mg/kg KG/Stunde. Falls der Patient Lamotrigin oder Felbamate einnimmt, sollte die Erhaltungsdosis 100 mg Natriumvalproat/Stunde nicht überschreiten. Die Infusionsdauer sollte mindestens 24 Stunden betragen.

Epilepsie

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. Eine enge Korrelation zwischen der täglichen Dosis, der Serumkonzentration und

der therapeutischen Wirkung ist nicht nachgewiesen worden. Die optimale Dosierung sollte daher im Wesentlichen anhand des klinischen Ansprechens festgelegt werden. Die Bestimmung des Valproinsäureserumspiegels kann zusätzlich zur klinischen Überwachung in Betracht gezogen werden, wenn eine angemessene Kontrolle der Anfälle nicht erzielt wird oder unerwünschte Wirkungen vermutet werden. Der Wirkungsbereich liegt im Allgemeinen zwischen 40–100 mg/l (300–700 µmol/l). Die Serumkonzentration (bestimmt vor der ersten Tagesdosis) sollte 100 mg Valproinsäure/l nicht überschreiten. Weitere Dosiserhöhungen sind durch das mögliche Auftreten von Nebenwirkungen limitiert.

Dosierung bei vorübergehender intravenöser Anwendung bei zuvor auf orale Valproinsäure eingestellte Patienten:

Bei der Umstellung auf Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung sollte die gleiche wie zuvor oral gegebene Dosis angestrebt werden. In der Regel wird Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung 8 Stunden nach der letzten oralen Gabe in Form einer Infusion verabreicht.

a) Kurzinfusion

Erwachsene

Zu Beginn der Behandlung wird eine Kurzinfusion von 300 bis 600 mg Natriumvalproat über ca. 45 Minuten empfohlen. Anschließend können weitere Kurzinfusionen bis zu einer maximalen Tagesdosis von 2400 mg Natriumvalproat angewendet werden. Die gesamte Tagesdosis sollte auf drei bis vier Einzelgaben verteilt werden. Bei ggf. zuvor abweichender Verteilung der Tagesdosis bei oraler Therapie (z. B. 2 mal tägliche Einnahme) sind die Einzeldosen bei parenteraler Gabe entsprechend zu reduzieren.

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 15 mg/min nicht überschreiten.

Kinder

Kinder erhalten 7 bis 10 mg Natriumvalproat/kg KG/h als intravenöse Kurzinfusion. Anschließend können weitere Kurzinfusionen bis zu einer maximalen Dosis von 30 mg Wirkstoff/kg KG pro Tag angewendet werden. Die gesamte Tagesdosis sollte auf drei bis vier Einzelgaben verteilt werden.

Die Infusionsgeschwindigkeit sollte 10 mg/min nicht überschreiten.

b) Kontinuierliche Dauerinfusion

Erwachsene

Orfiril® 100 mg/mL Injektionslösung kann verdünnt in 0,9 %iger isotonischer Natriumchloridlösung (Kochsalzlösung) oder in 5 %iger Glucoselösung als kontinuierliche Dauerinfusion verabreicht werden. Es können 12 bis 24 ml Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung (entsprechende Tagesdosis von 1200 bis 2400 mg Natriumvalproat) handelsüblichen Infusionsflaschen oder -beuteln mit Volumina von 500 ml oder mehr zugesetzt werden. Die Tagesdosis sollte entsprechend der geplanten Flüssigkeitszufuhr auf 24 Stunden verteilt werden.

Die Infusionsgeschwindigkeit über 24 Stunden sollte 100 mg/h nicht überschreiten.

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung



Kinder

Kinder erhalten 0,8–1,25 mg Natriumvalproat/kg KG/h als intravenöse Injektion oder Infusion, pro Tag maximal 20–30 mg/kg KG.

Mittlere Tagesdosis

Auf Grund der Erfahrungen in der Langzeitbehandlung bei Patienten, die Valproinsäure oral erhielten, beträgt die mittlere Tagesdosis bei

- Erwachsenen und älteren Patienten 20 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht
- Jugendlichen 25 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht
- Kindern 30 mg Valproinsäure/kg Körpergewicht

Kombinationstherapie und bestimmte Patientengruppen

Wird ein valproinsäurehaltiges Arzneimittel in Kombination zu einer anderen antiepileptischen Medikation gegeben, so muss die Dosis der bis dahin verabreichten Antiepileptika, besonders des Phenobarbitals, unverzüglich vermindert werden. Falls die vorausgegangene Medikation abgesetzt wird, hat dies ausschleichend zu erfolgen.

Da die enzyminduzierende Wirkung anderer Antiepileptika auf die Metabolisierung der Valproinsäure reversibel ist, ist etwa 4–6 Wochen nach der letzten Verabreichung eines solchen Antiepileptikums der Valproinsäureserumspiegel zu kontrollieren und die Tagesdosis gegebenenfalls zu reduzieren.

Bei Patienten mit Hypoproteinämie oder Niereninsuffizienz muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Serum in Betracht gezogen und die Dosis gegebenenfalls 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 Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung soll streng intravenös als Infusion (kontinuierlich oder in wiederholten Gaben) verabreicht werden. Versehentliche intraarterielle, intramuskuläre, subkutane, paravasale oder perivenöse Applikation ist wegen möglicher Gewebeschäden zu vermeiden (siehe auch Abschnitte 4.8 und 5.3 unter „Lokale Verträglichkeit“). Für die Zubereitung der Infusion können folgende Lösungen verwendet werden:

- isotonische Natriumchloridlösung
- Glucose-Lösung 5 %

Die Infusionslösung sollte unmittelbar vor der Verabreichung zubereitet werden. Die zu verabreichende Lösung ist vor Anwendung visuell auf Verunreinigungen, Ausfällungen oder Farbveränderungen zu kontrollieren.

Für die Verabreichung von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung wird ein Filter mit einer Porengröße von nicht mehr als 5 µm empfohlen, um die Möglichkeit einer Infusion von Partikeln über 5 µm zu vermeiden.

Ein weiterer Medikamentenzusatz zur Injektionslösung bzw. zur Infusion ist nicht möglich. Bei gleichzeitiger intravenöser Gabe anderer Arzneimittel sollte Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung über einen gesonderten Zugang verabreicht werden.

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme bestimmt. Reste der Lösung sollen verworfen werden.

Dauer der Anwendung

Die Gabe von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung sollte so bald wie möglich wieder durch eine Fortführung einer oralen Therapie ersetzt werden. In der Regel beginnt man mit der oralen Gabe 6–8 Stunden im Anschluss an das Ende der Infusion.

Die antiepileptische Therapie ist grundsätzlich eine Langzeittherapie. Über die Behandlungsdauer und das Absetzen von Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung sollte im Einzelfall ein Facharzt entscheiden. Im Allgemeinen ist eine Dosisreduktion und ein Absetzen der Medikation frühestens nach zwei bis dreijähriger Anfallsfreiheit zu erwägen. Das Absetzen muss in schrittweiser Dosisreduktion über ein bis zwei Jahre erfolgen, wobei sich der EEG-Befund nicht verschlechtern sollte. Bei Kindern kann bei der Dosisreduktion das Entwachsen der Dosis pro kg Körpergewicht berücksichtigt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Natriumvalproat darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff 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 Valproinsäuretherapie bei Geschwistern
- Porphyrie
- Blutgerinnungsstörungen
- insulinabhängigem Diabetes mellitus

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

Natriumvalproat darf nur unter besonderer Vorsicht angewendet werden bei (s.a. nachfolgende Abschnitte):

- Kleinkindern, besonders wenn eine gleichzeitige Behandlung mit mehreren Antiepileptika erforderlich ist (s.a. Abschnitt 4.1)
- mehrfach behinderten Kindern und Jugendlichen mit schweren Anfallsformen-metabolischen Erkrankungen, insbesondere angeborene Enzymmangelkrankheiten
- Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie

Leber- und Pankreasschädigung

Gelegentlich sind schwere Schädigungen der Leber, selten Schädigungen der Pankreas beobachtet worden. Am häufigsten betroffen sind Säuglinge und Kleinkinder

unter 3 Jahren, die an schweren epileptischen Anfällen leiden.

Das Risiko einer Leber- oder Pankreasschädigung ist insbesondere bei Kombinationsbehandlung mit mehreren Antiepileptika oder wenn zusätzlich eine Hirnschädigung, mentale Retardierung und/oder eine angeborene Stoffwechselerkrankung vorliegen, erhöht. Bei diesen Patienten sollte die Anwendung der Valproinsäure mit besonderer Vorsicht und als Monotherapie erfolgen. Leberschäden wurden in der Mehrzahl der Fälle innerhalb der ersten 6 Monate der Therapie beobachtet, insbesondere zwischen der 2. und 12. Woche. Bei Kindern über 3 Jahre und vor allem jenseits des 15. Lebensjahres nimmt die Häufigkeit der Erkrankungen beträchtlich ab. Der Verlauf dieser Erkrankungen kann letal sein. Ein gemeinsames Auftreten von Hepatitis und Pankreatitis erhöht das Risiko eines letalen Verlaufs.

Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung

Schwerwiegenden oder tödlichen Leber- und/oder Pankreasschädigungen können unspezifische Symptome vorausgehen wie erneutes Auftreten oder Zunahme der Häufigkeit bzw. der Schwere von epileptischen Anfällen, Bewusstseinsstörungen mit Verwirrtheit, Unruhe, Bewegungsstörungen, körperliches Unwohlsein und Schwächegefühl, Appetitverlust, Abneigung gegen gewohnte Speisen, Abneigung gegen Valproinsäure, Übelkeit, Erbrechen, Oberbauchbeschwerden, Lethargie, Schläfrigkeit und, insbesondere bei Leberschädigung, auffällig häufig Hämatome, Nasenbluten, Ikterus sowie unterschiedlich lokalisierte oder generalisierte Ödeme. Hinsichtlich dieser Anzeichen sollten Patienten, vor allem Säuglinge und Kleinkinder, ärztlich engmaschig überwacht werden.

Sind die oben erwähnten Beschwerden anhaltend oder schwerwiegend, so sind neben einer gründlichen Untersuchung auch entsprechende Laboruntersuchungen (siehe unten „Maßnahmen zur Früherkennung“) vorzunehmen. Da jedoch die Blutwerte bei Erkrankung nicht in allen Fällen auffällig sein müssen, sollte der behandelnde Arzt sich nicht ausschließlich auf veränderte Blutwerte verlassen. Insbesondere zu Beginn der Behandlung können in Einzelfällen Werte der Leberenzyme auch unabhängig von einer Leberfunktionsstörung vorübergehend erhöht sein. Deshalb sind stets Anamnese und klinisches Bild von entscheidender Bedeutung für die Beurteilung.

Falls zusätzlich begleitend Salicylate eingenommen werden, sollten diese als Vorsichtsmaßnahme abgesetzt werden, da sie über denselben Weg wie Valproinsäure metabolisiert werden.

Maßnahmen zur Früherkennung einer Leberschädigung und/oder Pankreasschädigung

Vor Behandlungsbeginn sind eine ausführliche Anamnese, insbesondere hinsichtlich Stoffwechselstörungen, Hepatopathien, Pankreasaffektionen und Gerinnungsstörungen beim Patienten und in der Familie, klinische und laborchemische Untersuchungen (z.B. PTT, Fibrinogen, Gerinnungsfaktoren, INR, Gesamteiweiß, Bestimmung von

Blutbild mit Thrombozyten, Bilirubin, SGOT, SGPT, γ -GT, alkalische Phosphatase, Lipase, α -Amylase im Blut, Blutzucker) durchzuführen.

Vier Wochen nach Behandlungsbeginn sollte eine laborchemische Kontrolle mit Bestimmung der Gerinnungsparameter wie INR und PTT, SGOT, SGPT, Bilirubin und Amylase durchgeführt werden. Eltern und behandelnder Arzt sollten in den ersten 6 Behandlungsmonaten engen direkten oder telefonischen Kontakt halten: Erster Telefonkontakt 2 Wochen nach Behandlungsbeginn, erste ärztliche und laborchemische Untersuchung nach 4 Wochen. Danach Arztkontakte jeweils in den Wochen 8, 12, 16, 22, 28, 40 und 52, Telefonkontakte in den Wochen 6, 10, 14, 19, 34.

Bei klinisch unauffälligen Kindern sollten das Blutbild mit Thrombozyten, SGOT und SGPT, bei jeder zweiten ärztlichen Untersuchung außerdem die Gerinnungsparameter bestimmt werden.

Bei klinisch unauffälligen Patienten mit krankhaft erhöhten 4-Wochen-Werten sollte eine Verlaufskontrolle drei Mal im Abstand von maximal 2 Wochen, dann ein Mal pro Monat bis zum 6. Behandlungsmonat durchgeführt werden.

Bei Jugendlichen (etwa ab dem 15. Lebensjahr) und Erwachsenen sind im ersten Halbjahr monatliche Kontrollen des klinischen Befundes und der Laborparameter sowie in jedem Fall vor Therapiebeginn anzuraten. Nach 12-monatiger Therapie ohne Auffälligkeiten sind nur noch 2–3 ärztliche Kontrollen pro Jahr erforderlich. Eltern sind auf mögliche Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung hinzuweisen (siehe „Zeichen einer Leber- und/oder Pankreasschädigung“) und angehalten, bei klinischen Auffälligkeiten unabhängig von diesem Zeitplan sofort den behandelnden Arzt zu informieren.

Ein sofortiger Therapieabbruch ist zu erwägen bei:

nicht erklärbarer Störung des Allgemeinbefindens, klinischen Zeichen einer Leber- oder Pankreasauffektion oder Blutungsneigung, mehr als 2- bis 3facher Erhöhung der Lebertransaminasen auch ohne klinische Zeichen (Enzyminduktion durch evtl. Begleitmedikation bedenken), leichter (eineinhalb-bis zweifacher) Erhöhung der Lebertransaminasen bei gleichzeitigem akut fieberhaften Infekt, ausgeprägter Störung des Gerinnungsstatus.

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® 100 mg/ml Injektionslösung 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® 100 mg/ml Injektionslösung 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® 100 mg/ml Injektionslösung 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 den Nutzen und die Risiken der Behandlung mit Valproat für die Patientin erneut bewertet hat.

Suizidgedanken und suizidales Verhalten

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, 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 Valproinsäure 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.

Anwendung von Carbapenenen

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

Metabolische Erkrankungen, insbesondere angeborene Enzymopathien

Unter der Behandlung mit valproinsäurehaltigen Präparaten kann es zu einem Anstieg des Ammoniakserumspiegels (Hyperammonämie) kommen. Deshalb sind beim Auftreten von Symptomen wie Apathie, Somnolenz, Erbrechen, Hypotension sowie bei der Zunahme der Anfallsfrequenz die Serumspiegel von Ammoniak und Valproinsäure zu bestimmen; ggf. ist die Dosis des Präparates zu reduzieren.

Bei Verdacht auf eine bereits bestehende enzymatische Störung des Harnstoffzyklus sollte bereits vor Beginn einer Valproinsäuretherapie eine genaue Abklärung eventueller Stoffwechselabweichungen erfolgen, um das Auftreten einer Hyperammonämie zu vermeiden.

Knochenmarkschädigung

Patienten mit einer vorausgegangenen oder gegenwärtigen Knochenmarkschädigung müssen streng überwacht werden.

Reaktionen des Immunsystems

Obwohl Störungen des Immunsystems während der Anwendung von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln nur selten beobachtet wurden, sollen diese bei Patienten mit einem systemischen Lupus erythematodes nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung angewendet werden.

Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Hypoproteinämie muss der Anstieg an freier Valproinsäure im Serum in Betracht gezogen und die Dosis entsprechend reduziert werden (siehe auch Abschnitt 4.2). Da die Überwachung der Plasmakonzentration allein irreführend sein kann, sollte die Dosisanpassung entsprechend dem klinischen Bild erfolgen.

Verschlechterung des Anfallsleidens

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

Weitere Vorsichtshinweise

Zu beachten ist, dass zu Beginn einer Valproinsäurebehandlung, ähnlich wie bei anderen Antiepileptika, eine passagere Transaminasenerhöhung ohne klinische Symptome auftreten kann. In diesen Fällen werden weiter gehende Laboruntersuchungen (inkl. INR) empfohlen. Selten kann auch eine harmlose, meist vorübergehende Übelkeit, manchmal auch mit Erbrechen und Appetitlosigkeit, auftreten, die sich von selbst oder bei einer Verminderung der Dosis wieder zurückbildet.

Vor einem operativen oder zahnärztlichen Eingriff und im Fall von Verletzungen oder spontanen Blutungen ist der Gerinnungsstatus (inkl. Blutbild mit Thrombozyten, Blutungszeit und Gerinnungsparametern) zu überprüfen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin-K Antagonisten wird eine engmaschige Kontrolle des INR-Wertes empfohlen. Bei der

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung



Beobachtung nicht dosisabhängiger Nebenwirkungen ist das Absetzen des Arzneimittels angezeigt.

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

Anwendung bei Kindern:

Bei Kindern unter 3 Jahren wird im Falle einer Behandlung mit Natriumvalproat eine Monotherapie empfohlen. Dabei ist vor Beginn der Therapie der potenzielle Nutzen gegenüber den möglichen Risiken wie Leberschädigungen oder Pankreatitis abzuwägen (siehe „Warnhinweise“). Auf Grund des Risikos von Leberschädigungen sollte die gleichzeitige Einnahme mit Salicylaten bei Kindern unter 12 Jahren unterbleiben (siehe auch Abschnitt 4.5).

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

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

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

Information zu Sonstigen Bestandteilen

1 Ampulle mit 3 ml Injektionslösung enthält 1,81 mmol (41,6 mg) Natrium.

1 Ampulle mit 10 ml Injektionslösung enthält 6,0 mmol (138,8 mg) Natrium.

Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Valproinsäure

Enzyminduzierende Antiepileptika wie **Phenobarbital**, **Primidon**, **Phenytoin** und **Carbamazepin** erhöhen die Valproinsäureausscheidung und vermindern dadurch die Wirkung. Im Falle einer kombinierten Therapie sollte die Dosierung unter Berücksich-

tigung der klinischen Wirksamkeit und des Serumsiegels angepasst werden. **Mefloquin** verstärkt den Abbau von Valproinsäure und besitzt außerdem potenziell 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** und **Erythromycin** erhöht werden.

Durch gleichzeitige Gabe von Fluoxetin kann die Valproinsäurekonzentration im Serum ebenfalls erhöht werden; es sind jedoch auch Fälle beschrieben, in denen sie erniedrigt wurde.

Felbammat erhöht dosisabhängig die Serumkonzentration von freier Valproinsäure linear um 18 %.

Arzneimittel mit einer hohen Bindung an Plasmaproteine, wie z. B. **Acetylsalicylsäure**, können die Valproinsäure kompetitiv aus ihrer Proteinbindung verdrängen und die Konzentration freier Valproinsäure im Serum erhöhen.

Die gleichzeitige Gabe von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und **Acetylsalicylsäure** sollte bei fieberhaften Erkrankungen bei Säuglingen und Kindern unterbleiben und bei Jugendlichen nur auf ausdrückliche ärztliche Anweisung erfolgen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von **Vitamin K-Antagonisten** wird eine engmaschige Kontrolle des INR-Wertes empfohlen.

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

Auswirkungen von Valproinsäure auf andere Arzneimittel

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 nach einer Kombinationstherapie im Rahmen der Akutbehandlung eines Status epilepticus in den ersten 24 Stunden sowie bei einer Kombinationsbehandlung im Rahmen einer elektiven Epilepsitherapie innerhalb der ersten 15 Tage eine sorgfältige Überwachung empfehlenswert.

Bei bestehender Therapie mit **Phenytoin** kann durch die zusätzliche Gabe oder eine Dosiserhöhung von valproinsäurehaltigen

Arzneimitteln die Menge von freiem Phenytoin ansteigen (Konzentration des nicht eiweißgebundenen, wirksamen Anteils), ohne dass der Serumsiegel des Gesamtphenytoins erhöht ist. Dadurch kann das Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere einer Hirnschädigung, erhöht werden (siehe Abschnitt 4.8). Daher wird ein klinisches Monitoring empfohlen; wenn Phenytoinplasmakonzentrationen erhoben werden, sollte die freie Form bestimmt werden.

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

Valproinsäure hemmt den Metabolismus von **Lamotrigin**, dessen Dosierung daher angepasst werden sollte (Reduktion der Lamotrigin-Dosierung). Bei einer Kombination von Lamotrigin und valproinsäurehaltigen 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 den Serumsiegel von **Felbammat** um ca. 50 % erhöhen.

In Kombination mit **Benzodiazepinen**, **Barbituraten** sowie **Neuroleptika**, **MAO-Hemmern** und **Antidepressiva** kann Valproinsäure die zentral dämpfende Wirkung dieser Arzneimittel verstärken. Bei entsprechenden Kombinationen sollten die Patienten sorgfältig beobachtet und die Dosierungen ggf. angepasst werden.

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

Valproinsäure erhöht möglicherweise die Serumkonzentration von **Zidovudin**, was zu einem Ansteigen der Toxizität von Zidovudin führen kann.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln und **Antikoagulanzen** oder **Antithrombotika** kann es zu erhöhter Blutungsneigung kommen. Deshalb werden bei gleichzeitiger Anwendung regelmäßige Kontrollen der Blutgerinnungswerte (siehe auch Abschnitt 4.4) empfohlen.

Valproat verdrängt bei gesunden Probanden Diazepam aus der Plasmaalbuminbindung und hemmt seinen Metabolismus. Bei einer Kombinationsbehandlung kann die Konzentration von ungebundenem Diazepam erhöht sowie die Plasmaclearance und das Verteilungsvolumen der freien Diazepam-Fraktion (um 25 %; 20 %) reduziert sein. 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.

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

Valproinsäure hemmt den Metabolismus von **Nimodipin**, sodass der Serumspiegel von Nimodipin unter Kombinationsbehandlung stark ansteigen kann.

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

Sonstige Wechselwirkungen

Es wird darauf hingewiesen, dass potenziell hepatotoxische Arzneimittel sowie 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 Plasmakonzentration beider Arzneistoffe regelmäßig überwacht werden.

Bei gleichzeitiger Gabe von Valproinsäure und Topiramat ist über Enzephalopathie und/oder einen Anstieg des Ammoniakserumspiegels (Hyperammonämie) berichtet worden. 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.

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.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit valproinsäurehaltigen 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 unter gleichzeitiger Behandlung mit Natriumvalproat, Sertralin (Antidepressivum) und Risperidon (Neuroleptikum) eine Katatonie auf.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung 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 schwerwiegenden 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 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 auf-

tretende 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, Hyperkinese, Tonusstörungen, Tremor, Krämpfe und Störungen bei der Nahrungsaufnahme) kommen.

Stillzeit

Valproat tritt in die Muttermilch in einer Konzentration zwischen 1 % und 10 % des mütterlichen Serumspiegels über. Bei gestillten Neugeborenen/Kindern von behandelten Müttern wurden hämatologische Störungen nachgewiesen (siehe Abschnitt 4.8). Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung verzichtet werden soll bzw. die Behandlung mit Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung 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

Zu Beginn einer Therapie mit Natriumvalproat, bei höherer Dosierung und/oder in Kombination mit am Zentralnervensystem-

wirkenden Arzneimitteln können zentralnervöse Wirkungen, wie z.B. Schläfrigkeit und/oder 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 beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei gleichzeitigem Alkoholgenuß.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zu Grunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nach parenteraler Anwendung von Natriumvalproat wurden in einer Studie mit 318 Patienten folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Gelegentlich traten schmerzhafte und entzündliche Reaktionen oder nur entzündliche Reaktionen allein an der Injektionsstelle auf sowie Kopfschmerzen, Übelkeit ohne Erbrechen, Benommenheit und Geschmacksstörungen; selten Bauchschmerzen, unspezifischer Schmerz, Durchfall, Übelkeit mit Erbrechen, Schluckauf und Tremor.

Bei intravenöser Anwendung kann einige Minuten nach der Injektion Schwindel auftreten, welcher innerhalb weniger Minuten spontan wieder verschwindet.

In Einzelfällen wurde metabolische Acidose beobachtet.

Darüber hinaus wurde über einzelne Fälle von Hyperammonämie, Enzephalopathie, Konfusion, Thrombozytopenie und Konvulsion berichtet, die jedoch nicht mit der parenteralen Verabreichung von Natriumvalproat ursächlich assoziiert sind (siehe unten „Nebenwirkungen unter oraler Gabe“).

Bei versehentlicher intraarterieller, paravascularer oder intramuskulärer bzw. subkutaner Applikation ist mit Gewebsschäden zu rechnen.

Aufgrund der **Erfahrungen mit der oralen Gabe von Natriumvalproat** muss außerdem mit dem Auftreten folgender Nebenwirkungen gerechnet werden:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Häufig: Thrombozytopenie oder Leukopenie, die sich oft unter Beibehalten der Medikation, aber immer nach Absetzen von Valproinsäure vollständig zurückbildet.

Gelegentlich: periphere Ödeme^{*1} und Blutungen^{*1}

Sehr selten: Beeinträchtigung der Knochenmarkfunktion, die zu Lymphopenien, Neutropenien, Panzytopenien, Anämie oder Aplasie der roten Zelllinie führen kann.

Nicht bekannt: Agranulozytose, erniedrigte Konzentration von Fibrinogen bzw. Faktor VIII, Hemmung der sekundären Phase der Plättchenaggregation und dadurch eine verlängerte Blutungszeit

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Lupus erythematosus und Vaskulitiden

Nicht bekannt: Angioödem, Syndrom der Medikamentenreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), allergische Reaktionen (siehe auch „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“)

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr häufig: isolierte und mäßig ausgeprägte Hyperammonämie ohne Veränderung der Leberfunktionsparameter, die keinen Therapieabbruch erfordert. Zusätzlich sind jedoch Fälle berichtet, bei denen neurologische Symptome auftreten. In diesen Fällen sollten weitere Untersuchungen erfolgen.

Häufig: Gewichtszunahme^{*2} (Risikofaktor für polyzystisch-ovarielles Syndrom, daher sorgfältige Überwachung nötig, siehe Abschnitt 4.4) oder Gewichtsabnahme^{*2}, erhöhter Appetit^{*2} oder auch Appetitlosigkeit^{*2}

Selten: Hyperinsulinämie, erniedrigter Spiegel des insulinartigen Wachstumsfaktors, Bindungsproteins, Hypothermie, Adipositas

Sehr selten: Hyponatriämie

Nicht bekannt: Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion (SIADH), veränderte Schilddrüsenfunktionsparameter (klinische Relevanz unklar)

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Verwirrtheit^{*1}, Reizbarkeit^{*1}, Hyperaktivität^{*1}

Nicht bekannt: Halluzinationen

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Benommenheit^{*2}, Schläfrigkeit^{*2}, Tremor^{*2}, Parästhesien^{*2}

Gelegentlich: Enzephalopathie^{*3}, Kopfschmerzen^{*1}, Spastizität^{*1} und Ataxie^{*1} Stupor^{*4} und Lethargie^{*4} bis hin zum transienten Koma, Geschmacksstörungen

Nicht bekannt: Verschlechterung des Anfallsleidens, Demenz, vergesellschaftet mit zerebraler Atrophie (nach Absetzen der Medikation reversibel), reversibles Parkinson-Syndrom, Sedierung, extrapyramidale Störungen

Erkrankungen des Ohres und des Labyrinths

Nicht bekannt: Tinnitus, Hörverlust (reversibel oder irreversibel)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit und Oberbauchbeschwerden, die sich gewöhnlich trotz Beibehaltens der Therapie nach wenigen Tagen zurückbildeten, Diarrhö

Gelegentlich: Hypersalivation^{*1}

Selten: Schädigung der Bauchspeicheldrüse, teilweise mit tödlichem Verlauf (siehe Abschnitt 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Häufig: Erhöhung der Leberenzyme.

Gelegentlich: dosisunabhängig auftretende, schwerwiegende (bis tödlich verlaufende) Leberschädigungen. 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^{*2} (beim Nachwachsen lockigeres Haar), Verän-

derungen der Haarpigmentierung*² (z. B. Ergrauen), Nagel- und Nagelbitterkrankungen
Selten: Exanthem, Erythema multiforme
Nicht bekannt: allergische Reaktionen, schwere Hautreaktionen (Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse bzw. Lyell-Syndrom), siehe Abschnitt 4.4, siehe auch unter „Erkrankungen des Immunsystems“, Hirsutismus (z. B. aufgrund des polyzystischen Ovarialsyndroms)

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Nicht bekannt: eosinophiler Pleuraerguss Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte unter dem Bild der Osteoporose bis hin zu pathologischen Frakturen bei Patienten, die Natriumvalproat über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den Natriumvalproat den Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt.

Erkrankungen der Niere und der Harnwege

Selten: nach Absetzen reversibles Fanconi-Syndrom (metabolische Azidose, Phosphaturie, Aminoazidurie, Glukosurie), der Mechanismus ist unklar

Nicht bekannt: Enuresis bei Kindern, interstitielle Nephritis, Verschlechterung der Nierenfunktion, Nierenversagen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Amenorrhö und/oder Dysmenorrhö, erhöhte Testosteronspiegel und polyzystische Ovarien, Unfruchtbarkeit bei Männern
Nicht bekannt: gestörte Spermatogenese (mit reduzierter Spermienanzahl und/oder -motilität)

Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen

Angeborene Missbildungen und Entwicklungsstörungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6)

*¹ Besonders zu Beginn der Behandlung.

*² Dosisabhängige Nebenwirkungen.

*³ **Gelegentlich** wurde kurz nach Anwendung von valproinsäurehaltigen Arzneimitteln eine Enzephalopathie beobachtet, deren Pathogenese nicht geklärt ist und die nach Absetzen des Arzneimittels reversibel ist. Dabei wurden in einigen Fällen erhöhte Ammoniakspiegel sowie bei Kombinationstherapie mit Phenobarbital ein Anstieg des Phenobarbitalspiegels beschrieben.

Selten wurde, vor allem bei höherer Dosierung oder in Kombinationstherapie mit anderen Antiepileptika, auch über chronische Enzephalopathien mit neurologischer Symptomatik sowie Störungen höherer kortikaler Funktionen berichtet, deren Pathogenese ebenfalls nicht ausreichend geklärt wurde.

*⁴ **Gelegentlich** wurden Fälle von Stupor und Lethargie bis hin zum transienten Koma beobachtet, die zum Teil mit einer erhöhten Anfallsfrequenz verbunden waren und deren Symptomatik sich bei Reduktion der Dosis oder Absetzen des Arzneimittels zurückbildete. Die Mehrzahl dieser Fälle trat bei einer Kombinationstherapie (insbesondere mit Phenobarbital oder Topiramaten) oder nach einer raschen Dosiserhöhung auf.

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

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 Mehrfachintoxikation z. B. durch Einnahme mehrerer Arzneimittel, beispielsweise in suizidaler Absicht, gedacht werden. Valproinsäure besitzt bei therapeutischen Serumspiegeln (Bereich 40–100 mg/l) eine relativ geringe Toxizität. Sehr selten sind akute Intoxikationen mit Valproinsäure bei Serumspiegeln über 100 mg/l sowohl bei Erwachsenen sowie bei Kindern vorgekommen. Einzelfälle akuter und chronischer Überdosierungen mit tödlichem Ausgang sind aus der Literatur bekannt.

Symptome der Intoxikation

Das Vergiftungsbild ist gekennzeichnet durch Verwirrheitszustände, Sedation bis hin zum Koma, Muskelschwäche und Hypo- bzw. Areflexie. In Einzelfällen wurden Hypotonie, Miosis, kardiovaskuläre wie respiratorische Störungen, metabolische Azidose und Hypernatriämie beobachtet. Nach massiver Überdosierung sind vereinzelt Todesfälle aufgetreten. Hohe Serumspiegel riefen bei Erwachsenen wie bei Kindern abnorme neurologische Störungen, wie z. B. erhöhte Anfallsneigung und Verhaltensänderungen, hervor. Fälle von intrakranieller Drucksteigerung, verbunden mit zerebralem Ödem, wurden berichtet.

Therapie bei Überdosierung

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt. Die klinischen Maßnahmen richten sich nach der Symptomatik. Die Gabe von Aktivkohle oder eine Magenspülung kann bis zu 12 Stunden nach Überdosierung sinnvoll sein. Die Vitalfunktionen sollen überwacht und ggf. unterstützt werden. Hämodialyse und forcierte Diurese können wirksam sein, um die nicht an Protein gebundene Valproinsäure im Blut zu entfernen. 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 intra-

venöse Gabe von Naloxon zur Aufhellung der Bewusstseinsstrübung ist in einigen Fällen als wirksam beschrieben worden. Im Falle von massiver Überdosierung wurden Hämodialyse und Hämo-perfusion erfolgreich eingesetzt.

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 werden eine Erhöhung der GABA-medierte Inhibition durch einen präsynaptischen Effekt auf den GABA-Metabolismus und/oder eine direkte postsynaptische Wirkung auf die Ionenkanäle der neuronalen Membran angenommen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Steady-State-Serumspiegel werden in der Regel mit der intravenösen Darreichungsform innerhalb einiger Minuten erreicht und durch die Infusion aufrechterhalten.

Nach Abschluss einer langsamen Bolusinjektion von 3 ml Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung (300 mg Natriumvalproat) wurden bei 12 gesunden Probanden, die sich zum Zeitpunkt der Injektion im steady state befanden (mittlere Serumkonzentration 28,5 µg/ml), maximale Serumkonzentrationen von 59,4 ± 12,2 µg/ml nach ca. 8 Minuten erreicht.

Bei sechs Patienten mit Epilepsie und enzyminduzierender Komedikation wurden nach einer fünfminütigen Bolusinjektion von 800 mg Natriumvalproat (entsprechend 8 ml Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung) maximale Serumkonzentrationen zwischen 50,1 und 66,3 µg/ml gemessen. Die Patienten hatten zuvor keine Natriumvalproat- oder Valproinsäure-haltigen Arzneimittel erhalten.

Bei oraler Anwendung besteht über einen Dosierbereich von 250–1000 mg eine lineare Beziehung zwischen der Dosis und der Serumkonzentration.

Der mittlere therapeutische Bereich der Serumkonzentration wird mit 40–100 mg/l angegeben. Oberhalb von 100 mg/l ist vermehrt mit Nebenwirkungen bis hin zur Intoxikation zu rechnen.

In der Zerebrospinalflüssigkeit liegen die Valproinsäurekonzentrationen bei 10 % der jeweiligen Serumkonzentration.

Das Verteilungsvolumen ist altersabhängig und beträgt in der Regel 0,13–0,23 l/kg KG, bei Jüngeren 0,13–0,19 l/kg 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- und Leberfunktionsstörungen niedriger. In einer Studie wurden erhöhte Werte freien Wirkstoffes (8,5 bis über 20 %) bei

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung



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 auf Grund der vermehrten Metabolisierung des freien Anteils vermindert sein.

Biotransformation, Elimination

Die Biotransformation erfolgt über Glukuronidierung sowie β -(Beta)-, ω -(Omega)- und ω -1(Omega-1)-Oxidation. Etwa 20 % der applizierten Dosis treten nach renaler Exkretion als Ester-Glukuronid im Harn auf. Es existieren mehr als 20 Metaboliten, wobei die der Omega-Oxidation als hepatotoxisch angesehen werden. Weniger als 5 % der applizierten Dosis Valproinsäure erscheinen unverändert im Urin.

Hauptmetabolit ist die 3-Keto-Valproinsäure, die zu 3–60 % im Harn auftritt. Dieser Metabolit ist bei der Maus antikonvulsiv wirksam, beim Menschen ist die Wirkung noch nicht geklärt.

Plasmaclearance, Plasmahalbwertszeit

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

Die Plasmahalbwertszeit von Valproinsäure liegt bei gesunden Probanden bei 12–16 Stunden. Bei Kombination mit anderen Arzneimitteln (z. B. Primidon, Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin) 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.

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

In der Schwangerschaft nimmt bei Zunahme des Verteilungsvolumens im dritten Trimenon die hepatische und renale Clearance zu, mit einem möglichen Abfall der Serumkonzentration bei gleich hoher Dosierung. Ferner ist zu beachten, dass sich im Verlauf der Schwangerschaft die Plasmaproteinbindung verändern und der freie (therapeutisch wirkende) Anteil der Valproinsäure zunehmen kann.

Übergang in die Muttermilch

Valproinsäure geht in die Muttermilch über. Im Steady State beträgt die Konzentration in der Muttermilch bis ca. 10 % der Serumkonzentration.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Untersuchungen zur akuten Toxizität von Natriumvalproat an verschiedenen Tierarten haben LD₅₀-Werte zwischen 1.200 und 1.600 mg/kg Körpergewicht nach oraler

Gabe und zwischen 750 und 950 mg/kg Körpergewicht nach i. v. Gabe ergeben.

Chronische Toxizität

In Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden bei Dosierungen ab 250 mg/kg bei Ratten und ab 90 mg/kg bei Hunden eine Atrophie der Hoden (Degeneration des Ductus deferens und eine insuffiziente Spermatogenese) und Lungen- und Prostataveränderungen festgestellt.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

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

Reproduktionstoxizität

Valproinsäureexposition im ersten und frühen zweiten Trimenon der Schwangerschaft ist ursächlich assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Neuralrohrdefekte (Spina bifida, Meningomyelozele u. a.), anderen „midline“-Defekten wie Hypospadie bei männlichen Kindern, Skelettmissbildungen und Herzmissbildungen. Diese Missbildungen treten in ähnlicher Häufigkeit auch bei anderen Antiepileptika auf. Bilaterale Aplasie des Radius scheint ein seltener, aber spezifischer Effekt von Valproinsäure zu sein. Gleichzeitig ist die Verabreichung von Valproinsäure in der Schwangerschaft mit der Zunahme von Anomalien wie fazialen Dysmorphien assoziiert auch in Verbindung mit mentaler Retardierung, Finger-, Zehen- und Nagelanomalien.

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 Valproinsäure 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 zur Virusbelastung einbezogen werden.

Lokale Verträglichkeit

Natriumvalproat-Injektionslösung zeigte nach einmaliger Applikation am Kaninchen eine relativ gute intravenöse Verträglichkeit. Mehrfachapplikationen von 50 mg/kg KG zwei Mal täglich in die gleiche Ohrvene verursachten Ödeme, Thrombosen und Nekrosen der Vene. Hunde vertrugen zwei Mal täglich 20 mg/kg KG über 5 Tage ohne klinische Anzeichen von Unverträglichkeit. Perivenöse Gaben führten bei einmaliger Applikation am Kaninchen zu Erythemen, Ödemen und Nekrosen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumedetat (Ph. Eur.), Natriumhydroxid oder Salzsäure 36 % (zur pH-Werteinstellung), Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Bei gleichzeitiger intravenöser Gabe anderer Arzneimittel sollte Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung über einen gesonderten Zugang verabreicht werden, da Inkompatibilitäten nicht auszuschließen sind.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Farblose one-point-cut (OPC) Glasampulle (Typ I)

Packung zu 5 Ampullen mit 3 ml Injektionslösung

Packung zu 5 Ampullen mit 10 ml Injektionslösung

Klinikpackung zu 50 Ampullen mit 3 ml Injektionslösung

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Orfiril® 100 mg/ml Injektionslösung ist nur zur einmaligen Entnahme bestimmt. Reste der Lösung sollen verworfen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Telefon: (040) 59 101-525
Telefax: (040) 59 101-377

8. ZULASSUNGSNUMMER

39415.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
22. Februar 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung
17. November 2010

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt