

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 1

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

Orfiril 100 mg/ml, oplossing voor injectie
natriumvalproaat

▼ Dit medicijn is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hierbij helpen door het te melden als u een bijwerking ervaart. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

WAARSCHUWING

Valproaat kan ernstige afwijkingen veroorzaken bij een ongeboren kind bij gebruik tijdens de zwangerschap.

Bent u een vrouw en kunt u zwanger worden, gebruik dan tijdens de hele behandeling met valproaat een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel). Uw arts zal dit met u bespreken. Volg ook het advies in rubriek 2 van deze bijsluiter.

Als u zwanger wilt worden, of als u denkt dat u zwanger bent, maak dan onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts om dit te bespreken.

Stop niet ineens met het gebruik van valproaat, maar bespreek dit eerst met uw arts. Uw aandoening kan anders verslechteren.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit medicijn gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit medicijn niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Orfiril en waarvoor wordt dit medicijn gebruikt?
2. Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit medicijn?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit medicijn?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 2

1. WAT IS ORFIRIL EN WAARVOOR WORDT DIT MEDICIJN GEBRUIKT?

Orfiril (natriumvalproaat) behoort tot de groep van medicijnen gebruikt bij de behandeling van epilepsie, de zogenaamde anti-epileptica. Het vermindert of voorkomt aanvallen van epilepsie (vallende ziekte). Het is nog niet bekend hoe het precies werkt. De werking begint enkele dagen tot meer dan een week na het begin van de behandeling.

Dit medicijn is bestemd voor patiënten met bepaalde vormen van epilepsie (vallende ziekte) zoals:

- primaire vorm, waaronder: absences (zeer korte periodes van bewustzijnsverlies, petit mal), myoclonieën (zich snel herhalende, of plotselinge voorbijgaande spiersamentrekkingen), grand mal (lang aanhoudende spierkrampen gevolgd door zich snel herhalende spierkrampen van spieren van het hele lichaam) en gemengde vormen hiervan
- secundaire vorm waaronder: akinetische aanvallen (aanvallen met afwezigheid van beweging) en atonische aanvallen (aanvallen met onvoldoende samentrekking van de spieren)
- partiële epilepsie (aanval van epilepsie die uitgaat van een bepaald gedeelte van de hersenen).

2. WANNEER MAG U DIT MEDICIJN NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit medicijn niet gebruiken?

- Als u zwanger bent, gebruik dit medicijn dan niet tegen uw epilepsie. Behalve als er echt geen andere behandeling bij u werkt.
- Als u zwanger kunt worden, gebruik dan tijdens de hele behandeling met dit medicijn een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel). Anders mag u dit medicijn niet gebruiken tegen uw epilepsie. Stop niet ineens met het gebruik van dit medicijn, maar bespreek dit eerst met uw arts (zie ook 'Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid – Belangrijk advies voor vrouwen').
- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit medicijn. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 van deze bijsluiter.
- Als u bekend is dat in uw familie beschadiging van de lever is voorgekomen door het gebruik van een medicijn met valproaat, natriumvalproaat of valproïnezuur als werkzame stof.
- Als u lijdt aan een stoornis in de werking van de lever of de alvleesklier.
- Als u een bijzondere aanleg voor het optreden van bloedingen heeft.
- Als bij u de ziekte porfyrie (een erfelijke afwijking in de aanmaak van de grondstof voor rode bloedlichaampjes) is vastgesteld.
- Als u een genetisch probleem hebt dat wordt veroorzaakt door een mitochondriale aandoening (bijv. het syndroom van Alpers-Huttenlocher).
- Als u een stofwisselingsstoornis heeft (in dit geval een stoornis in de ureumcyclus).
- Als u een tekort aan carnitine heeft (een zeer zeldzame stofwisselingsziekte) waarvoor u niet behandeld wordt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 3

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt.

BRENG UW ARTS ONMIDDELIJK OP DE HOOGTE:

Het is mogelijk dat door gebruik van dit medicijn de lever ernstig wordt beschadigd, soms met fatale afloop. Daarom moet men voorzichtig zijn bij patiënten die al een stoornis van de lever en/of stoornissen in de stofwisseling hebben. Voor de start met dit medicijn en gedurende de eerste zes maanden van de behandeling dient de functie van de lever gecontroleerd te worden (door regelmatig bloed te laten prikken), met name bij hoog-risico patiënten en patiënten die in het verleden een leverziekte hebben gehad.

Bij kinderen zijn gevallen van zeer ernstige beschadiging van de lever voorgekomen, met name tijdens de eerste zes maanden van de behandeling.

De kans hierop is groter bij zuigelingen en kinderen jonger dan 3 jaar met ernstige epilepsie en in het bijzonder bij epilepsie in combinatie met een verstandelijke handicap, andere geestelijke stoornissen, hersenbeschadiging, stofwisselingsafwijkingen, een stoornis van de lever of sommige andere lichamelijke stoornissen. Het risico is ook groter wanneer verschillende medicijnen tegen epilepsie tegelijk worden gebruikt of wanneer u andere neurologische of stofwisselingsaandoeningen en ernstige vormen van epilepsie heeft, met name bij zeer jonge kinderen.

Het is van groot belang zo vroeg mogelijk een eventuele leverbeschadiging te herkennen.

Verschijnselen die hier op kunnen wijzen zijn: algemene lichamszwakte, gebrek aan eetlust, lusteloosheid, slaperigheid, soms samen met herhaald braken en buikpijn, slapeloosheid, vochtophoping, optreden van stoornissen in de bloedstolling (bijvoorbeeld gemakkelijk optreden van blauwe plekken, wondjes die langer bloeden dan normaal), geelzucht en het weer optreden van de aanvallen of verergeren van de aanvallen. Mocht u deze verschijnselen herkennen, dan dient u onmiddellijk contact op te nemen met uw arts.

Bij kinderen onder de drie jaar wordt het afgeraden om tegelijk met dit medicijn medicijnen te gebruiken die acetylsalicylzuur (een stof die in veel medicijnen aanwezig is om pijn te verlichten en koorts te verlagen) bevatten, vanwege een grotere kans op beschadiging van de lever.

Bij plotselinge ernstige buikpijn, misselijkheid en braken dient u meteen contact op te nemen met uw arts. Dit kan wijzen op een ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis) en dit kan dodelijk zijn (zie ook rubriek 4).

Als u of uw kind dat dit medicijn gebruikt problemen krijgt met het evenwicht en de coördinatie, slaperigheid, zich lusteloos of minder alert voelt, of moet braken, moet u dit onmiddellijk aan uw arts vertellen. Dit kan het gevolg zijn van een verhoogde hoeveelheid ammoniak in het bloed. Dit is meestal te herkennen aan een ammoniakgeur van de urine. U dient uw arts onmiddellijk op de hoogte te stellen indien bovengenoemde klachten zich voordoen of wanneer u zich onwel voelt. Zonder overleg met uw arts dient u het gebruik van dit medicijn niet zelf te stoppen.

**ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 4

Een klein aantal mensen, dat behandeld werd met anti-epileptica zoals dit medicijn, heeft ook gedachten gehad over zelfbeschadiging of zelfmoord. Als u op enig moment dergelijke gedachten heeft, neem dan direct contact op met uw arts.

Voordat u dit medicijn gebruikt, moet u het volgende met uw arts bespreken

- Als u weet of als uw arts vermoedt dat er in uw familie een genetisch probleem is dat wordt veroorzaakt door een mitochondriale aandoening, vanwege het risico op schade aan uw lever.
- Als het vermoeden bestaat dat u aan een stofwisselingsstoornis lijdt, met name erfelijke enzymtekortstoornissen zoals een "stoornis in de ureumcyclus", vanwege het risico op een verhoogd ammoniakgehalte in het bloed. Een stofwisselingsonderzoek moet worden gedaan door uw arts voordat de behandeling wordt gestart.
- Als u aan de zeldzame aandoening "carnitinepalmitoyltransferase (CPT)-type-II-deficiëntie" lijdt, omdat u dan een verhoogd risico loopt op spieraandoeningen (afbraak van uw spierweefsel met spierkrampen), koorts en roodbruine verkleuring van de urine (rhabdomyolyse) als u dit medicijn.
- Als u verminderde opname heeft uit de voeding van carnitine, dat voorkomt in vlees en zuivelproducten, vooral bij kinderen jonger dan 10 jaar.
- Als u een tekort aan carnitine heeft en carnitine gebruikt.

Omdat het mogelijk is dat wondjes langer bloeden dan gewoonlijk, wordt aangeraden om bij chirurgische of tandheelkundige ingrepen (trekken van kiezen en tanden) uw arts of tandarts op de hoogte te stellen van het feit dat u dit medicijn gebruikt.

Vertel uw arts dat u dit medicijn gebruikt wanneer uw urine wordt getest op ketonen (stoffen die vrijkomen als het lichaam vet verbrandt in plaats van suiker). Als u dit medicijn gebruikt kunnen deze testen een verkeerde uitslag geven.

Dit medicijn kan, zij het zelden, een ontstekingsachtige ziekte van de huid en (of) ingewanden (systemische lupus erythematosus) opwekken of verergeren.

Breng uw arts op de hoogte indien uw gewicht in het begin van de behandeling toeneemt. Dit kan een risicofactor zijn voor het voorkomen van veel cystes op de eierstokken. Geschikte maatregelen dienen te worden genomen om gewichtstoename te minimaliseren. Het wordt daarom aangeraden uw lichaamsgewicht bij te houden tijdens de behandeling met dit medicijn.

Wanneer u een medicijn tegen epilepsie gebruikt kunnen in zeldzame gevallen de aanvallen erger worden of vaker optreden. Neem direct contact op met uw arts als dit gebeurt.

Wanneer u een nierfunctiestoornis heeft kan het nodig zijn de dosering te verlagen.

Voorafgaand aan een operatie kan het nodig zijn dat uw arts uw bloed controleert.

Laat uw arts altijd weten voor welke problemen of ziekten u nog meer onder behandeling bent.

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 5

Raadpleeg uw arts indien één van de bovenstaande waarschuwingen op u van toepassing is, of dat in het verleden is geweest.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van dit medicijn voor de behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornissen zijn niet vastgesteld bij patiënten jonger dan 18 jaar.

Waarop moet u letten met alcohol?

Tijdens de behandeling met dit medicijn wordt inname van alcohol afgeraden.

Gebruikt u nog andere medicijnen?

Gebruikt u naast Orfiril nog andere medicijnen, heeft u dat kort geleden gedaan of gaat u dit misschien binnenkort doen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor medicijnen die u zonder recept kunt verkrijgen. Sommige medicijnen kunnen namelijk elkaars werking versterken of verzwakken of mogen om andere redenen niet gelijktijdig worden gebruikt. Sommige andere medicijnen kunnen de effecten van valproaat beïnvloeden of andersom. Deze omvatten:

Carbapenems (antibiotica die worden gebruikt om bacteriële infecties te behandelen). De combinatie van valproïnezuur met carbapenem moet vermeden worden, omdat dit de werking van natriumvalproaat kan verminderen.

Oestrogeen bevattende producten (inclusief sommige anticonceptie pillen).

Cannabidiol (dat wordt gebruikt om epilepsie en andere aandoeningen te behandelen).

Methotrexaat (dat wordt gebruikt om kanker en ontstekingsziekten te behandelen).

Sommige ontstekingsremmende medicijnen die pivalaat bevatten (bijvoorbeeld pivampicilline, adefovir dipivoxil).

Bij gebruik van dit medicijn is het voorgekomen dat de tijd die een wondje nodig had om te stoppen met bloeden, langer was dan gewoonlijk. Om deze reden wordt het afgeraden om bepaalde medicijnen te gebruiken die datzelfde effect hebben. Dit zijn bijvoorbeeld medicijnen die de bloedstolling tegengaan (cumarinederivaten) en medicijnen waar acetylsalicylzuur (een stof die in veel medicijnen aanwezig is om pijn te verlichten en koorts te verlagen) in zit. Patiënten die door de trombosedienst gecontroleerd worden, moeten daar melden dat zij Orfiril gebruiken.

Wanneer u naast Orfiril medicijnen gebruikt tegen slaapstoornissen (benzodiazepines), medicijnen (antipsychotica (neuroleptica)) tegen psychose (ernstige geestesziekte) en medicijnen tegen neerslachtigheid (antidepressiva), kan de werking van deze medicijnen worden versterkt. Wanneer hierdoor bijwerkingen optreden, kan het voorkomen dat de arts de dosering van deze medicijnen verlaagt. De dosering van Orfiril hoeft in deze gevallen niet aangepast te worden.

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 6

Wanneer u naast Orfiril andere medicijnen tegen epilepsie (anti-epileptica zoals fenobarbital, primidon, fenytoïne en carbamazepine) gebruikt, is het mogelijk dat de werking van Orfiril of van de andere medicijnen beïnvloed wordt. De dosering van Orfiril of van de andere medicijnen kan dan door de arts aangepast worden.

Gelijktijdig gebruik van Orfiril met een medicijn met als werkzame stof lamotrigine verhoogt de kans op (ernstige) huidreacties, met name bij kinderen.

Gelijktijdig gebruik van Orfiril met een medicijn met als werkzame stof quetiapine kan de kans op bloedbeeldafwijkingen verhogen.

Felbamaat verhoogt de hoeveelheid natriumvalproaat in het bloed. Zo nodig moet de dosering van natriumvalproaat aangepast worden.

Zidovudine (een medicijn tegen virusinfecties zoals HIV). De werking kan versterkt worden. Zo nodig moet de dosering van zidovudine aangepast worden.

Mefloquine, chloroquine (medicijnen tegen malaria). De werking van natriumvalproaat kan afnemen. Mefloquine en chloroquine kunnen de drempel voor een toeval (convulsie) verlagen. Zo nodig moet de dosering van natriumvalproaat aangepast worden.

Medicijnen die het leverenzymstelsel remmen (bijvoorbeeld cimetidine, erythromycine) kunnen de werking van natriumvalproaat versterken.

Metamizol, een medicijn dat gebruikt wordt om pijn en koorts te behandelen.

Andere medicijnen die de werking van Orfiril kunnen beïnvloeden of waarvan de werking door Orfiril beïnvloed kan worden, zijn medicijnen met een van de volgende werkzame bestanddelen: rifampicine, rufinamide, proteaseremmers zoals lopinavir en ritonavir (gebruikt bij de behandeling van HIV), colestyramine, nimodipine en propofol (gebruikt bij anesthesie).

Er is geen invloed van Orfiril op de werking van hormonale anticonceptie ("de pil") te verwachten.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit medicijn gebruikt.

Zwangerschap

Belangrijk advies voor vrouwen

- Als u zwanger bent, gebruik dit medicijn dan niet tegen uw epilepsie. Behalve als er echt geen andere behandeling bij u werkt.

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 7

- Als u zwanger kunt worden, gebruik dan tijdens de hele behandeling met dit medicijn een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel). Anders mag u dit medicijn niet gebruiken tegen uw epilepsie.
- Stop niet ineens met het gebruik van dit medicijn, maar bespreek dit eerst met uw arts.

De risico's van het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap (het maakt daarbij niet uit waar u dit medicijn voor gebruikt)

- Als u zwanger wilt worden, of als u denkt dat u zwanger bent, maak dan onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts om dit te bespreken.
- Elke dosering brengt risico's met zich mee. Het risico op aangeboren afwijkingen neemt wel toe bij hogere doseringen, zowel bij gebruik van valproaat alleen als bij gebruik in combinatie met andere medicijnen om epilepsie te behandelen.
- Valproaat kan ernstige aangeboren afwijkingen veroorzaken en kan de lichamelijke en mentale ontwikkeling van het kind beïnvloeden bij het opgroeien. De vaakst gemelde geboortedefecten zijn onder meer *spina bifida* ('open rug'), afwijkingen aan gezicht en schedel, afwijkingen aan hart, nieren, urinewegen en geslachtsorganen, afwijkingen aan de ledematen en meerdere gerelateerde misvormingen van verschillende organen en delen van het lichaam. Geboortedefecten kunnen leiden tot beperkingen die mogelijk ernstig kunnen zijn.
- Gehoorproblemen of doofheid zijn gemeld bij kinderen die tijdens de zwangerschap aan valproaat werden blootgesteld.
- Er zijn oogmisvormingen gemeld bij kinderen die tijdens de zwangerschap werden blootgesteld aan valproaat in samenhang met andere aangeboren misvormingen. Deze oogmisvormingen kunnen het gezichtsvermogen aantasten.
- De kans dat u een kind krijgt met een aangeboren afwijking die medisch behandeld moet worden, is groter als u tijdens de zwangerschap valproaat gebruikt. Valproaat wordt al jarenlang toegepast. Daardoor is bekend dat bij vrouwen die valproaat gebruiken, ongeveer 11 op de 100 baby's aangeboren afwijkingen hebben. Bij vrouwen zonder epilepsie is dat ongeveer 2-3 op de 100 baby's.
- De kans dat u een kind krijgt met een ontwikkelingsstoornis tijdens de vroege (voorschoolse) ontwikkeling, is 30-40% als u tijdens de zwangerschap valproaat gebruikt. Deze kinderen kunnen later beginnen met lopen en praten, en moeite hebben met leren, taal en geheugen.
- Bij kinderen waarvan de moeder tijdens de zwangerschap valproaat gebruikte, wordt vaker een autismespectrumstoornis vastgesteld. Ook zijn er gegevens die erop wijzen dat deze kinderen een hoger risico lopen op het ontwikkelen van ADHD (een aandachtstekortstoornis; attention-deficit / hyperactivity disorder).
- Uw arts heeft vóór het voorschrijven van dit medicijn de risico's van valproaat voor een ongeboren kind met u besproken. Als u op een ander moment besluit dat u zwanger wilt worden, maak dan onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts om dit te bespreken. Stop niet ineens met het gebruik van dit medicijn of uw anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel), maar bespreek dit eerst met uw arts.
- Bent u een ouder of verzorger van een meisje dat valproaat gebruikt, maak dan een afspraak met de behandelend arts zodra zij begint te menstrueren.

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 8

- Sommige anticonceptiepillen (oestrogeen bevattende anticonceptiepillen) kunnen de valproaat waarden in uw bloed verlagen. Overleg met uw dokter welke anticonceptiemethode het meest geschikt is voor u.
- Als u zwanger wilt worden, bespreek dan ook met uw arts het innemen van foliumzuur. Bij alle zwangerschappen bestaat een kans op *spina bifida* ('open rug') en een vroege miskraam. Gebruik van foliumzuur kan die kans verlagen. Waarschijnlijk vermindert het de kans op een aangeboren afwijking door het gebruik van valproaat niet.

Kies hieronder wat voor u geldt, en lees de bijbehorende informatie:

- IK BEGIN MET DE BEHANDELING MET ORFIRIL
- IK GEBRUIK ORFIRIL EN IK WIL NIET ZWANGER WORDEN
- IK GEBRUIK ORFIRIL EN IK WIL ZWANGER WORDEN
- IK BEN ZWANGER EN IK GEBRUIK ORFIRIL

IK BEGIN MET DE BEHANDELING MET ORFIRIL

Als dit de eerste keer is dat u dit medicijn krijgt, heeft uw arts vóór het voorschrijven de risico's met u besproken van valproaat voor een ongeborn kind. Als u zwanger kunt worden, gebruik dan tijdens de hele behandeling met dit medicijn een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel). Als u advies wilt over betrouwbare voorbehoedsmiddelen, bespreek dit dan met uw arts.

Belangrijkste boodschappen

- Voordat u begint met het gebruik van dit medicijn, moet zeker zijn dat u niet zwanger bent. Een zwangerschapstest en uw arts moeten dit bevestigen.
- Gebruik een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel) tijdens de hele behandeling met dit medicijn.
- Bespreek met uw arts welke voorbehoedsmiddelen geschikt zijn. Uw arts zal u informatie geven over het voorkomen van een zwangerschap. Zo nodig kan uw arts u hiervoor ook doorverwijzen naar een specialist.
- Maak regelmatig (ten minste een keer per jaar) een afspraak met de arts die u valproaat voorschrijft (voor uw bipolaire stoornis of epilepsie). Uw arts bespreekt dan ook de risico's van het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap. Uw arts gaat met u na of u nog op de hoogte bent van de adviezen hierover.
- Vertel het uw arts als u zwanger wilt worden.
- Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent of als u denkt dat u zwanger bent.

IK GEBRUIK ORFIRIL EN IK WIL NIET ZWANGER WORDEN

Gaat u door met het gebruik van dit medicijn en bent u niet van plan zwanger te worden, gebruik dan tijdens de hele behandeling met dit medicijn een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel). Als u advies wilt over betrouwbare voorbehoedsmiddelen, bespreek dit dan met uw arts.

Belangrijkste boodschappen

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 9

- Gebruik tijdens de hele behandeling met dit medicijn een betrouwbaar anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel).
- Bespreek met uw arts welke voorbehoedsmiddelen geschikt zijn. Uw arts zal u informatie geven over het voorkomen van een zwangerschap. Zo nodig kan uw arts u hiervoor ook doorverwijzen naar een specialist.
- Maak regelmatig (ten minste een keer per jaar) een afspraak met de arts die u valproaat voorschrijft (voor uw bipolaire stoornis of epilepsie). Uw arts bespreekt dan ook de risico's van het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap. Uw arts gaat met u na of u nog op de hoogte bent van de adviezen hierover.
- Vertel het uw arts als u zwanger wilt worden.
- Vertel het uw arts onmiddellijk als u zwanger bent of als u denkt dat u zwanger bent.

IK GEBRUIK ORFIRIL EN IK WIL ZWANGER WORDEN

Als u zwanger wilt worden, maak dan eerst een afspraak met uw arts om dit te bespreken.

Stop niet ineens met het gebruik van Orfiril of van uw anticonceptiemiddel (voorbehoedsmiddel). Bespreek dit eerst met uw arts. Uw arts zal u verder adviseren.

De kans dat u een kind krijgt met een ernstige aangeboren afwijking of ontwikkelingsstoornis, is groter als u tijdens de zwangerschap valproaat gebruikt. Het is belangrijk om zo vroeg mogelijk vóór een eventuele zwangerschap na te gaan of een andere behandeling mogelijk is. Uw arts kan u verwijzen naar een specialist die ervaring heeft met het behandelen van de aandoening waar u valproaat voor krijgt (uw bipolaire stoornis of epilepsie) om dit verder te bespreken. Ook kan uw specialist samen met u maatregelen nemen om uw zwangerschap zo goed mogelijk te laten verlopen. En maatregelen om eventuele risico's voor u en uw ongeboren kind zo veel mogelijk te beperken.

Uw specialist kan bijvoorbeeld de dosis van dit medicijn aanpassen. Of een ander medicijn voorschrijven waarnaar u kunt overstappen. Misschien besluit u met uw specialist de behandeling met dit medicijn stop te zetten, lang voordat u zwanger wordt; zo kan dan worden onderzocht of uw aandoening stabiel is.

Als u zwanger wilt worden, bespreek dan ook met uw arts het innemen van foliumzuur. Bij alle zwangerschappen bestaat een kans op *spina bifida* ('open rug') en een vroege miskraam. Gebruik van foliumzuur kan die kans verlagen. Waarschijnlijk vermindert het de kans op een aangeboren afwijking door het gebruik van valproaat niet.

Belangrijkste boodschappen

- Stop niet ineens met het gebruik van dit medicijn, maar bespreek dit eerst met uw arts.
- Stop niet ineens met uw voorbehoedsmiddel, maar bespreek dit eerst met uw arts. Maak samen met uw arts een plan om ervoor te zorgen dat uw aandoening onder controle is en de risico's voor uw baby beperkt zijn.

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 10

- Maak eerst een afspraak met uw arts. Uw arts bespreekt dan ook de risico's van het gebruik van valproaat tijdens de zwangerschap. Uw arts gaat met u na of u op de hoogte bent van de adviezen hierover.
- Uw arts zal proberen of u kunt overstappen op een ander medicijn, of zal de behandeling met dit medicijn stopzetten lang voordat u zwanger wordt.
- Maak onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts als u zwanger bent of als u denkt dat u zwanger bent.

IK BEN ZWANGER EN IK GEBRUIK ORFIRIL

Stop niet ineens met het gebruik van dit medicijn, maar bespreek dit eerst met uw arts. Uw aandoening kan anders verslechteren. Maak onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts als u zwanger bent of als u denkt dat u zwanger bent. Uw arts zal u verder adviseren.

De kans dat u een kind krijgt met een ernstige aangeboren afwijking of ontwikkelingsstoornis, is groter als u tijdens de zwangerschap valproaat gebruikt.

Om na te gaan of een andere behandeling mogelijk is, kan uw arts u verwijzen naar een specialist die ervaring heeft met het behandelen van de aandoening waar u valproaat voor krijgt (uw bipolaire stoornis of epilepsie).

Als behandeling met dit medicijn voor u de enige optie is tijdens uw zwangerschap, dan wordt uw situatie nauwkeurig gevolgd. Er wordt gevolgd hoe het gaat met uw aandoening en hoe uw ongeboren kind zich ontwikkelt. Mogelijk krijgen u en uw partner ondersteuning bij de aan valproaat blootgestelde zwangerschap.

Bespreek met uw arts het innemen van foliumzuur. Bij alle zwangerschappen bestaat een kans op *spina bifida* ('open rug') en een vroege miskraam. Gebruik van foliumzuur kan die kans verlagen. Waarschijnlijk vermindert het de kans op een aangeboren afwijking door het gebruik van valproaat niet.

Belangrijkste boodschappen

- Maak onmiddellijk een afspraak op korte termijn met uw arts als u zwanger bent of als u denkt dat u zwanger bent.
- Stop niet ineens met het gebruik van dit medicijn, maar bespreek dit eerst met uw arts.
- Om na te gaan of een andere behandeling mogelijk is, kan uw arts u verwijzen naar een specialist die ervaring heeft met het behandelen van de aandoening waar u valproaat voor krijgt (uw bipolaire stoornis of epilepsie).
- U moet goed worden voorgelicht over de risico's van dit medicijn tijdens een zwangerschap, inclusief het risico op teratogeniciteit (ernstige aangeboren afwijkingen) of lichamelijke en mentale ontwikkelingsstoornissen bij het kind.
- Zorg ervoor dat u wordt doorverwezen naar een specialist voor prenatale controle om mogelijk optreden van aangeboren afwijkingen op te kunnen sporen.

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 11

Uw arts zal u een 'Informatiefolder voor de Patiënt' geven. Lees deze goed door. Uw arts zal ook het 'Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn' met u doornemen. Uw arts zal u mogelijk vragen dit formulier te ondertekenen en te bewaren. Verder ontvangt u een *Patiëntenkaart* van uw apotheek. Deze *Patiëntenkaart* helpt u herinneren aan de risico's van valproaat tijdens zwangerschap.

Borstvoeding

Natriumvalproaat wordt uitgescheiden in de moedermelk. Als u borstvoeding wilt geven, moeten de voordelen van borstvoeding zorgvuldig worden afgewogen tegen de kans op bijwerkingen bij uw kind. Vraag uw arts om advies. Er werden stoornissen in het bloed vastgesteld bij kinderen die borstvoeding kregen van moeders die dit medicijn gebruikten. Als u borstvoeding geeft, moet uw kind goed op bijwerkingen worden gecontroleerd.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Bij gebruik van dit medicijn is het in enkele gevallen mogelijk dat er bijwerkingen zoals duizeligheid, sufheid en slaperigheid, optreden. Deze bijwerkingen kunnen het reactievermogen verminderen. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij deelname aan het verkeer en bij het bedienen van machines. Overigens is epilepsie op zichzelf ook een reden om voorzichtig te zijn bij deze activiteiten, met name wanneer u niet gedurende een langere periode aanvalsvrij bent geweest. Overleg vooraf met uw arts.

Het gebruik van meerdere medicijnen tegen epilepsie of medicijnen met rustgevend, slaapverwekkende en/of spierverslappende eigenschappen (benzodiazepinen) kan dit effect versterken.

Orfiril bevat natrium

Dit medicijn bevat 42 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per ampul van 3 ml en 139 mg natrium per ampul van 10 ml. Dit komt overeen met 2,1 % / 7 % van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MEDICIJN?

De behandeling met dit medicijn dient te worden gestart en gevolgd door een arts die gespecialiseerd is in het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornissen.

De dosering wordt door uw arts vastgesteld. U dient zich hier precies aan te houden.

Patiënten met nierproblemen

Uw arts kan beslissen om uw dosis aan te passen.

Wat u moet doen als u meer van dit medicijn heeft toegediend gekregen dan u zou mogen?

Bij overdosering kunnen de volgende symptomen optreden: misselijkheid, braken, duizeligheid, krampaanvallen, coma, vermindering van de spierenspanning, verminderde reflexen, pupilvernauwing, gestoorde ademhaling, ernstige neerslachtigheid (depressie). Als u een overdosering vermoedt, moet u

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 12

onmiddellijk een arts waarschuwen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit medicijn? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk medicijn kan ook dit medicijn bijwerkingen hebben. Niet iedereen krijgt daarmee te maken.

De frequenties van de hieronder genoemde bijwerkingen zijn als volgt ingedeeld:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

Zeer zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u één van de volgende, ernstige bijwerkingen opmerkt - u kunt een spoedeisende medische behandeling nodig hebben:

- problemen met evenwicht en coördinatie, zich lusteloos of minder alert voelen, geassocieerd met braken. Dit kan te wijten zijn aan te veel ammoniak in uw bloed.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Spontaan blauwe plekken krijgen of bloeden vanwege een daling van het aantal bloedplaatjes (trombocytopenie). Dit komt vaker voor bij vrouwen en oudere personen.

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- Plotselinge vochtophoping in de huid en slijmvliezen (bijvoorbeeld keel of tong), ademhalingsmoeilijkheden en/of jeuk en huiduitslag, vaak als allergische reactie (angio-oedeem).
- Nierziekten (nierfalen, tubulo-interstitiële nefritis) die zich kan manifesteren als verminderde urineproductie.
- Een toename in het aantal en in de ernst van de aanvallen.
- Ademhalingsmoeilijkheden en pijn door het wegvloeien van longvloeistof.

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

- Leverbeschadiging. Dit kan vooral bij kinderen zeer ernstig zijn, met een mogelijk dodelijk verloop, en treedt meestal op in de eerste zes maanden van de behandeling. Het is belangrijk om dit vroeg te herkennen. Soms gaan deze klachten samen met sufheid en een hoog ammoniakgehalte in het bloed (hyperammoniëmie). Dit is te herkennen aan een ammoniakgeur van de urine. Lees het kopje 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit medicijn?' in rubriek 2 voor meer informatie.
- Gevoel van verdoving met onbeweeglijkheid van het lichaam (stupor), ernstige sufheid en slaperigheid waarna u tijdelijk bewusteloos kunt raken. Dit gaat soms samen met meer epileptische

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 13

aanvallen. Deze klachten komen meestal voor als u plotseling een hogere dosis inneemt of als u meerdere medicijnen tegen epilepsie (in het bijzonder fenobarbital of topiramaat) tegelijkertijd gebruikt. Deze bijwerkingen verdwijnen wanneer u de dosis Orfiril verlaagt of de behandeling stopt.

- Tekort aan witte bloedlichaampjes met daardoor verhoogde gevoeligheid voor infecties (leukopenie).
- Dit medicijn kan ook leiden tot een ernstige afname van witte bloedcellen, een verminderd aantal bloedplaatjes of rode bloedcellen (beenmergfalen) of abnormaal verhoogde rode bloedcellen of andere beenmergaandoeningen (aangetoond in bloedonderzoek). Dit kan soms worden geuit door koorts en ademhalingsmoeilijkheden.
- Verminderde productie van schildklierhormonen (hypothyroïdie).
- Auto-immuunziekte met huiduitslag, ontstekingen van de gewrichten, gewrichtspijn, koorts, vermoeidheid, uitslag. Dit kunnen tekenen zijn van gegeneraliseerde of systemische lupus erythematosus.
- Afbraak van spierweefsel met als verschijnselen spierkrampen, koorts en roodbruine verkleuring van de urine (rabdomyolyse).

Zeer zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers

- Overproductie van speeksel, abnormale bewegingen en stijve spieren (extrapiramidale aandoeningen).
- Ontsteking van de alveesklier (pancreatitis). Deze ontsteking gaat samen met misselijkheid, braken en heftige pijn in de bovenbuik die uitstraalt naar de rug. Deze bijwerking kan ernstig zijn en loopt soms dodelijk af.
- Koorts, rode vlekken op huid, gewrichtspijn, oogontsteking of blaren op de huid/verveling van de huid (blaarvorming, vervelling of bloeding op enig deel van uw huid (inclusief uw lippen, ogen, mond, neus, genitaliën, handen of voeten) met of zonder een uitslag, met soms griepachtige symptomen zoals koorts, koude rillingen of pijnlijke spieren - deze klachten kunnen wijzen op ernstige allergische reacties genaamd Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse.

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- Syndroom waarbij te veel vocht wordt vastgehouden als gevolg van een te grote afgifte van het antidiuretisch hormoon; hierdoor wordt de hoeveelheid natrium in het bloed te laag en kan verwardheid ontstaan.
- Syndroom met huiduitslag veroorzaakt door het geneesmiddel, koorts, vergrote lymfeklieren en mogelijk stoornissen in andere organen (overgevoeligsreactie; DRESS-syndroom).

Informeer uw arts als één van de volgende bijwerkingen ernstig wordt of langer duurt dan een paar dagen:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Beven (tremor).
- Misselijkheid. Dit komt vaak in het begin van de behandeling voor en verdwijnt binnen enkele dagen meestal vanzelf. U kunt misselijkheid voorkomen door het middel met eten te gebruiken.

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 14

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Bloedarmoede.
- Hallucinaties.
- Agressie, opwinding, aandachtstoornis. Deze bijwerkingen komen vooral bij kinderen voor.
- Toevallen (convulsies).
- Geheugenvermindering.
- Bovenbuikpijn, braken. Deze klachten komen vaak in het begin van de behandeling voor en verdwijnen binnen enkele dagen meestal vanzelf.
- Tandvleesaandoeningen (vooral bovenmatige groei van het tandvlees).
- Haaruitval.
- Nagel- en nagelbedaandoeningen.
- Menstruatie met hevige pijn in de rug of onderbuik en hoofdpijn, onregelmatige menstruatie.
- Gewichtstoename.
- Het niet kunnen ophouden van urine (urine-incontinentie).

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- Ongecontroleerde spiersamentrekkingen, instabiliteit bij het lopen (parkinsonisme, extrapiramidale aandoeningen, ataxie).
- Omkeerbaar parkinsonisme (een syndroom met de kenmerken van de ziekte van Parkinson).
- Coördinatieproblemen (ataxie).
- Stoornis in het waarnemen van gevoel.
- Overmatige lichaamsbeharding bij vooral vrouwen (hirsutisme), mannelijk voorkomen van een vrouw (virilisme), acne, kaal worden van het hoofd op dezelfde wijze als bij mannen, of verhoogde spiegels van mannelijke hormonen.
- Ontsteking van een bloedvat (vasculitis), ontsteking van een bloedvat van de huid (cutane vasculitis).
- Haaraandoeningen zoals veranderingen van de haartextuur.
- Er zijn meldingen van botafwijkingen waaronder dunner worden van het bot (osteopenie, osteoporose) en botbreuken. Indien u langdurig met een medicijn tegen epilepsie (anti-epilepticum) wordt behandeld, u eerder osteoporose heeft gehad of indien u steroïden gebruikt, dient u met uw arts te overleggen.
- Verlaagde lichaamstemperatuur.

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

- Verwarde toestand.
- Duizeligheid.
- Hoofdpijn.
- Onwillekeurige bewegingen van het oog (nystagmus).
- Gehoorproblemen en doofheid.
- Herhaaldelijk braken, extreme vermoeidheid, buikpijn, duizeligheid, gevoel van zwakte, verlies van eetlust, ernstige pijn in de bovenbuik, misselijkheid, geelzucht (geel worden van de huid of van het oogwit), zwelling in de benen of verergering van uw epilepsie of een algemeen gevoel van onwel zijn kunnen tekenen zijn van ernstige lever- of alveesklieraandoeningen.

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 15

- Ontsteking van het mondslijmvlies (stomatitis).
- Abnormaal laag aantal van alle typen bloedcellen (pancytopenie).
- Huiduitslag.
- Wegblijven van de menstruatie (amenorroe).
- Verlaagde hoeveelheid stollingsfactoren in het bloed (waaronder tekort aan factor VIII), waardoor wondjes langer kunnen bloeden. Afwijkende bloedstolling (aangetoond in bloedonderzoek).
- Ziekte die veroorzaakt wordt door een stoornis in de aanmaak van rode bloedkleurstof (porfyrie).
- Zwaarlijvigheid.
- Abnormaal gedrag, hyperactiviteit, leerstoornis. Deze bijwerkingen komen vooral bij kinderen voor.
- Cognitieve aandoening.
- Nierproblemen, nierontsteking.
- Onvruchtbaarheid bij de man. Mannelijke onvruchtbaarheid is meestal omkeerbaar na stopzetting van de behandeling en kan omkeerbaar zijn na dosisverlaging. Stop niet met uw behandeling zonder eerst met uw arts te overleggen.
- Cysten op de eierstokken (polycystisch ovarium).
- Dubbelzien (diplopie).
- Toename van het aantal lymfocyten (bepaald soort witte bloedcel) in het bloed (lymfocytose).
- Verlenging van de bloedingstijd.
- Sufheid (sedatie).
- Oedeem.

Zeer zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers

- Lage bloeddruk, versnelde hartslag, algemene vermoeidheid en spierkrampen als gevolg van te weinig natrium in het bloed (hyponatriëmie).
- Veranderingen in staat van bewustzijn (inclusief coma).
- Slaapzucht, coma, hersenaandoening gekenmerkt door stuipen en bewustzijnsverlaging (encefalopathie).
- Abnormale haargroei.
- Vochtophoping in de ledematen (perifeer oedeem).
- Problemen met evenwicht en coördinatie, zich lusteloos of minder alert voelen, geassocieerd met braken. Dit kan te wijten zijn aan te veel ammoniak in het bloed (hyperammoniëmie).
- Omkeerbare dementie.
- Huiduitslag of huidletsels met een roze/rode ring en een bleek centrum dat jeukend, schilferig of gevuld met vocht kan zijn. De uitslag kan vooral op de handpalmen of voetzolen verschijnen. Dit kunnen tekenen zijn van een aandoening genaamd erythema multiforme.
- Nachtelijk bedplassen (enuresis).
- Veel plassen en dorst hebben (syndroom van Fanconi).
- Ontwikkeling van de borst in de man (gynaecomastie).
- (Jeugd)puistjes (acne).

Niet bekend: kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- Allergische reactie (variërend van huiduitslag tot overgevoelighedsreactie).
- Slaperigheid, sloomheid of abnormaal gedrag en geheugenvermindering al dan niet geassocieerd

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 16

met frequentere of ernstigere aanvallen vooral als fenobarbital en topiramaat tegelijkertijd worden ingenomen of als de Orfiril dosis plotseling is verhoogd.

- Bloedingen.
- Diarree. Deze klacht komt vaak in het begin van de behandeling voor en verdwijnt binnen enkele dagen meestal vanzelf.
- Lichter worden van het haar.
- Aangeboren afwijkingen en ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van moeders die tijdens de zwangerschap dit medicijn gebruikten. Lees het kopje 'Zwangerschap' in rubriek 2 voor meer informatie.
- Apathie.
- Maagdarmstoornissen; deze treden voornamelijk op bij het begin van de behandeling en gaan normaal gesproken vanzelf weer over. Verder verstopping (constipatie) en toe- of afname van de eetlust.
- Afname van het gehalte aan carnitine (blijkt uit bloed- of spiertesten).
- Trillen van de handen.
- Verhoogde alertheid (die soms kan leiden tot agressie, hyperactiviteit en afwijkend gedrag).
- Spontane bloeduitstorting (hematomen).
- Huidreacties zoals huiduitslag (exanthemateuze huiduitslag).

Extra bijwerkingen bij kinderen kunnen voorkomen

Sommige bijwerkingen van valproaat komen vaker voor bij kinderen of zijn ernstiger dan bij volwassenen. Deze omvatten leverschade, ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis), agressie, agitatie (het kind is zenuwachtig, opgewonden of onrustig), aandachtsstoornis, abnormaal gedrag, hyperactiviteit (heel erg druk zijn) en leerstoornis.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden, helpt u ons om meer informatie te krijgen over de veiligheid van dit medicijn.

5. HOE BEWAART U DIT MEDICIJN?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren beneden 25°C in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.
Niet in de vriezer bewaren.

Gebruik dit medicijn niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het etiket na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

**ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 17

Spoel medicijnen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u medicijnen op de juiste manier afvoert, worden ze op een juiste manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit medicijn?

- De werkzame stof in dit medicijn is natriumvalproaat. Orfiril 100 mg/ml bevat 100 mg natriumvalproaat per ml. De 3 ml ampul bevat 300 mg natriumvalproaat. De 10 ml ampul bevat 1000 mg natriumvalproaat.
- De andere stoffen (hulpstoffen) in dit medicijn zijn dinatriumedetaat, natriumhydroxide (E524), zoutzuur (E507), water voor injecties.

Hoe ziet Orfiril 100 mg/ml eruit en wat zit er in een verpakking?

De oplossing voor injectie is een heldere kleurloze oplossing.

Orfiril 100 mg/ml is verpakt in doosjes van 5 ampullen van 3 ml en 5 ampullen van 10 ml.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

Fabrikant

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Duitsland

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

In het register ingeschreven onder

RVG 24465

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in december 2023.

**ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 18

Epilepsie Vereniging Nederland

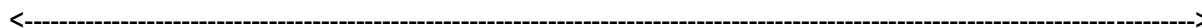
In Nederland worden de belangen van mensen met epilepsie landelijk behartigd door de Epilepsie Vereniging Nederland,
Postbus 8105
6710 AC Ede
tel 0318-672772
Epilepsie Advieslijn: 0318-672777

1223.32v.LD

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 19



De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Orfiril 100 mg/ml bevat 100 mg natriumvalproaat per ml oplossing voor injectie.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml oplossing voor injectie bevat 14 mg natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie "Lijst van hulpstoffen".

Therapeutische indicaties

Orfiril oplossing voor injectie is bestemd voor patiënten die behandeld worden met natriumvalproaat en bij wie orale toediening van natriumvalproaat tijdelijk niet mogelijk is, bij de behandeling van:

De primaire vorm van gegeneraliseerde epilepsie:

- typische en atypische absences (petit mal)
- myoclonieën
- tonisch-clonische aanvallen (grand mal)
- gemengde vormen van tonisch-clonische aanvallen en absences.

Kan voorts worden toegepast tegen uitingen van epilepsie die niet voldoende reageren op andere anti-epileptica, zoals:

- de secundaire vorm van gegeneraliseerde epilepsie, vooral de akinetische en atonische aanvallen
- partiële epilepsie, zowel met elementaire (focale) als complexe (psychomotorische) verschijnselen.

Monotherapie is veelal mogelijk bij de primaire vorm van gegeneraliseerde epilepsie. Bij partiële epilepsie zal vaker een polytherapie moeten worden ingesteld, evenals bij de secundaire vorm van gegeneraliseerde epilepsie en bij gemengde vormen van primaire, gegeneraliseerde en partiële epilepsie.

Dosering en wijze van toediening

Dosering

Hoewel een goede correlatie tussen dagdosis, plasmaspiegel en therapeutisch effect niet is aangetoond, wordt in het algemeen gestreefd naar het verkrijgen van een plasmaspiegel tussen 60 en 100 microgram per ml. Gunstige resultaten bij een lagere of hogere spiegel zijn evenwel niet uitgesloten, vooral bij kinderen.

Het verdient aanbeveling om bij doseringen van 35 mg/kg lichaamsgewicht per dag of meer de plasmaspiegel te bepalen.

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 20

Wijze van toediening

De dagelijkse dosering is afhankelijk van leeftijd en lichaamsgewicht. Orfiril kan worden toegediend als langzame intraveneuze injectie of als infuus in een 0.9% NaCl-oplossing of een 5% glucose-oplossing.

Patiënten die reeds oraal behandeld worden met natriumvalproaat kunnen door middel van herhaalde of continue infusie behandeld worden met een zelfde dosering. Bijvoorbeeld een patiënt die stabiel is met 25 mg/kg/dag, zou per infuus een dosering van 1 mg/kg/uur moeten krijgen.

Bij de overige patiënten is de aanbevolen dosering: langzame i.v. injectie gedurende 3-5 minuten, veelal 400-800 mg, afhankelijk van het lichaamsgewicht (gewoonlijk tot 10 mg/kg), gevolgd door een continue of herhaalde infusie van 1-2 mg/kg/uur tot maximaal 2500 mg/dag op geleide van de klinische respons.

Voor kinderen geldt gewoonlijk een dosering van 20-30 mg/kg/dag.
Zodra de omstandigheden het toelaten, dient overgegaan te worden op orale toediening.

Speciale patiëntenpopulaties

Ouderen

Hoewel de farmacokinetiek van natriumvalproaat in ouderen anders is, heeft dit beperkte klinische significantie aangezien de dosis dient te worden getitreerd op basis van aanvalscontrole.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij patiënten met renale insufficiëntie kan het nodig zijn om de dosering te verlagen of om de dosering te verhogen bij patiënten die hemodialyse ondergaan. Natriumvalproaat is dialyseerbaar (zie rubriek "Overdosering"). De dosering moet worden aangepast volgens de klinische monitoring van de patiënt (zie rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Patiënten met leverfunctiestoornissen

Zie rubrieken "Contra-indicaties" en "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik".

Meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden

De behandeling met valproaat dient te worden opgestart en gecontroleerd door een specialist die ervaren is in het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornissen. Valproaat mag niet worden gebruikt bij meisjes en vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij andere behandelingen niet doeltreffend zijn of niet verdragen worden.

Valproaat wordt voorgeschreven en afgeleverd in overeenstemming met het zwangerschapspreventieprogramma voor valproaat (zie rubrieken "Contra-indicaties" en "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Valproaat dient bij voorkeur als monotherapie en in de laagste werkzame dosis te worden voorgeschreven, indien mogelijk als formulering met verlengde afgifte. De dagelijkse dosis moet worden

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 21

opgesplitst in ten minste twee enkelvoudige doses (zie rubriek “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding”).

Pediatrische patiënten

De werkzaamheid van natriumvalproaat voor de behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornissen is niet vastgesteld bij patiënten jonger dan 18 jaar. Voor veiligheidsinformatie bij kinderen, zie rubriek “Bijwerkingen”.

Contra-indicaties

Orfiril is gecontra-indiceerd in de volgende situaties.

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de vermelde hulpstoffen in de rubriek “Lijst van hulpstoffen”.
- Lever- of pancreasfunctiestoornis.
- Familie-anamnese met aan het gebruik van valproïnezuur toegeschreven leverbeschadiging.
- Hemorragische diathese.
- Porfyrie.
- Valproaat is gecontra-indiceerd bij patiënten van wie bekend is dat ze mitochondriale aandoeningen hebben die worden veroorzaakt door mutaties in het kerngen dat het mitochondriale enzym polymerase γ (POLG) codeert, bijv. het syndroom van Alpers-Huttenlocher, en bij kinderen jonger dan twee jaar van wie vermoed wordt dat ze een POLG-gerelateerde aandoening hebben (zie rubriek “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).
- Patiënten bekend met ureumcyclusstoornissen (zie rubriek “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik”).
- Patiënten met ongecorrigeerde systemische primaire carnitinedeficiëntie (zie rubriek “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik - Patiënten met risico op hypocarnitinemie”).
- Tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is (zie rubrieken “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik” en “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding”).
- Bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan (zie rubrieken “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik” en “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding”).

Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Zwangerschapspreventieprogramma

Valproaat heeft een hoog risico op teratogene effecten, en kinderen die *in utero* worden blootgesteld aan valproaat lopen een groot risico op congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen (zie rubriek “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding”).

Orfiril is gecontra-indiceerd in de volgende situaties:

- tijdens de zwangerschap, tenzij er geen geschikte alternatieve behandeling is (zie rubrieken “Contra-indicaties” en “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding”)
- bij vrouwen die zwanger kunnen worden, tenzij aan de voorwaarden van het

**ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 22

zwangerschapspreventieprogramma wordt voldaan (zie rubrieken “Contra-indicaties” en “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding”).

Voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma

De voorschrijver dient te verzekeren dat

- de individuele omstandigheden van elke patiënt worden geëvalueerd, waarbij de patiënt deelneemt aan het gesprek om zeker te zijn van haar betrokkenheid, om de behandelingsopties met haar te bespreken en om te verzekeren dat zij de risico's en de noodzakelijke maatregelen om de risico's te beperken begrijpt.
- de mogelijkheid van zwangerschap bij alle vrouwelijke patiënten wordt beoordeeld.
- de patiënt het risico op congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen begrijpt en erkent, waaronder de ernst van deze risico's voor kinderen die *in utero* aan valproaat worden blootgesteld.
- de patiënt de noodzaak begrijpt om zwangerschapstests te ondergaan voorafgaand aan initiatie van de behandeling en zo nodig tijdens de behandeling.
- de patiënt wordt voorgelicht over het gebruik van anticonceptie en dat de patiënt kan voldoen aan de noodzaak om zonder onderbreking effectieve anticonceptie (kijk voor meer informatie in de subrubriek anticonceptie in dit kader) te gebruiken tijdens de gehele behandeling met valproaat.
- de patiënt de noodzaak begrijpt van regelmatige (ten minste jaarlijks) beoordeling van de behandeling door een specialist die ervaring heeft met het behandelen van epilepsie of bipolaire stoornissen.
- de patiënt de noodzaak begrijpt om zo snel mogelijk contact op te nemen met haar arts als zij zwanger wil worden, om zeker te zijn van een tijdig overleg en het overstappen naar alternatieve behandelingsopties voorafgaand aan conceptie, en voordat wordt gestopt met het gebruik van anticonceptie.
- de patiënt de noodzaak begrijpt dringend met haar arts te overleggen in het geval van een zwangerschap.
- de patiënt de informatiefolder voor de patiënt heeft ontvangen.
- de patiënt heeft aangegeven dat zij de risico's van het gebruik van valproaat begrijpt en welke noodzakelijke voorzorgsmaatregelen daarmee samenhangen (Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn).

Deze voorwaarden zijn ook van toepassing voor vrouwen die momenteel niet seksueel actief zijn, tenzij de voorschrijver meent dat er overtuigende redenen zijn om aan te nemen dat er geen risico is op zwangerschap.

Meisjes

- De voorschrijver dient te verzekeren dat ouders/verzorgers van meisjes de noodzaak begrijpen om contact op te nemen met de specialist zodra het meisje dat valproaat gebruikt de menarche heeft bereikt.
- De voorschrijver dient te verzekeren dat ouders/verzorgers van meisjes die de menarche hebben bereikt, duidelijk worden voorgelicht over het risico op congenitale misvormingen en neurologische ontwikkelingsstoornissen, inclusief de ernst van deze risico's voor kinderen die *in utero* aan

**ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 23

valproaat worden blootgesteld.

- Bij patiënten die de menarche hebben bereikt, dient de voorschrijvend specialist de noodzaak voor het gebruik van valproaat jaarlijks opnieuw te beoordelen en alternatieve behandelingsopties te overwegen. Als valproaat de enige geschikte behandeling is, dienen de noodzaak van het gebruik van effectieve anticonceptie en alle andere voorwaarden van het zwangerschapspreventieprogramma te worden besproken. De specialist dient al het mogelijke te ondernemen om meisjes te laten overstappen op een alternatieve behandeling voordat zij volwassen worden.

Zwangerschapstest

Een zwangerschap dient uitgesloten te worden voor het starten van de behandeling met valproaat. Start niet met een behandeling met valproaat bij vrouwen die zwanger kunnen worden zonder een negatief resultaat van een zwangerschapstest (zwangerschapstest op plasma), bevestigd door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg, om onbedoeld gebruik tijdens zwangerschap uit te sluiten.

Anticonceptie

Vrouwen die zwanger kunnen worden en valproaat voorgeschreven krijgen, dienen zonder onderbreking effectieve anticonceptie te gebruiken voor de gehele duur van de behandeling met valproaat. Deze patiënten dienen duidelijke informatie te ontvangen over het voorkomen van zwangerschap en moeten worden doorverwezen voor advies over anticonceptiemiddelen indien zij geen effectieve anticonceptie gebruiken. Ten minste één effectieve anticonceptiemethode (bij voorkeur een gebruikersonafhankelijke vorm zoals een intra-uteriene methode of implantaat) of twee aanvullende vormen van anticonceptie, waaronder een barrièremethode, dienen te worden gebruikt. Bij elk geval dienen de individuele omstandigheden in overweging te worden genomen bij het kiezen van een anticonceptiemethode, waarbij de patiënt aan het gesprek dient deel te nemen, om zeker te zijn van haar betrokkenheid en instemming met de gekozen methode. Zelfs bij het optreden van amenorroe dient de patiënt het advies over effectieve anticonceptie op te volgen.

Jaarlijkse beoordelingen van de behandeling door een specialist

De specialist dient ten minste eenmaal per jaar te beoordelen of valproaat nog de meest geschikte behandeling is voor de patiënt. De specialist dient het "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn" te bespreken bij initiatie van de behandeling en tijdens iedere jaarlijkse beoordeling, en ervoor te zorgen dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt.

Zwangerschapsplanning

Als een vrouw zwanger wil worden, dient een specialist die ervaring heeft met het behandelen van epilepsie de behandeling met valproaat opnieuw te beoordelen en alternatieve behandelingsopties in overweging te nemen. Al het mogelijke dient te worden gedaan om over te stappen op een geschikte alternatieve behandeling voorafgaand aan conceptie, en voordat wordt gestopt met het gebruik van anticonceptie (zie rubriek "Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding"). Als overstappen niet mogelijk is, dient de vrouw verder te worden voorgelicht betreffende de risico's van valproaat voor het ongeboren kind als ondersteuning voor haar geïnformeerde besluitvorming omtrent gezinsplanning.

**ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 24

In het geval van zwangerschap

Als een vrouw zwanger wordt terwijl zij valproaat gebruikt, dient zij onmiddellijk te worden doorverwezen naar een specialist om de behandeling met valproaat opnieuw te beoordelen en alternatieve opties in overweging te nemen. Zwangere patiënten die zijn blootgesteld aan valproaat en hun partners dienen te worden doorverwezen naar een specialist die ervaring heeft met teratologie voor beoordeling en advisering betreffende de blootgestelde zwangerschap (zie rubriek "Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding").

De apotheker dient te verzekeren dat

- de Patiëntenkaart wordt verstrekt bij iedere afgifte van valproaat en dat de patiënt de inhoud ervan begrijpt.
- de patiënt wordt geadviseerd om, in geval van een geplande of vermoede zwangerschap, niet te stoppen met het gebruik van valproaat en onmiddellijk contact op te nemen met een specialist.

Educatief materiaal

Om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten te helpen om blootstelling aan valproaat tijdens zwangerschap te voorkomen, heeft de houder van de vergunning voor het in de handel brengen educatief materiaal ter beschikking gesteld, als ondersteuning voor de waarschuwingen en om richtlijnen te bieden voor het gebruik van valproaat door vrouwen die zwanger kunnen worden, alsmede de details van het zwangerschapspreventieprogramma. Alle vrouwen die zwanger kunnen worden en die valproaat gebruiken, dienen een Informatiefolder voor de Patiënt en een Patiëntenkaart te ontvangen.

Een "Jaarlijks formulier ter bevestiging dat risico's van valproaat met de patiënt besproken zijn" dient te worden gebruikt bij initiatie van de behandeling en tijdens elke jaarlijkse beoordeling van de behandeling met valproaat door de specialist.

Oestrogeen bevattende producten

Gelijktijdig gebruik met oestrogeen bevattende producten, waaronder oestrogeen bevattende hormonale anticonceptiva, kunnen mogelijk resulteren in een verminderde effectiviteit van valproaat (zie rubriek "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie"). Voorschrijvers dienen de klinische respons te monitoren (controle op aanvallen of controle op stemming) bij de initiatie of discontinuatie van oestrogeen bevattende producten. Valproaat verlaagt daarentegen niet de effectiviteit van hormonale anticonceptiva.

Bloedbeeldstoornissen

Trombocytopenie, aplastische anemie, agranulocytose en pancytopenie zijn geassocieerd met natriumvalproaat en neemt soms ernstige vormen aan (zie rubriek "Bijwerkingen"). Controle van het bloedbeeld, inclusief trombocytenaantal, bloedingstijd en stollingstesten, wordt aanbevolen voorafgaand aan de start van de therapie en voorafgaand aan een chirurgische of tandheelkundige ingreep, en in geval van spontane hematomen of bloedingen.

Gelijktijdig gebruik van valproaat en quetiapine vergroot mogelijk de incidentie van leukopenie.

**ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 25

Leverfunctiestoornissen

Er zijn zeldzame gevallen gemeld van ernstige leverbeschadiging na inname van natriumvalproaat, soms met fatale afloop. Bij aanpassingen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen (dosisverhoging of toevoeging) waarvan bekend is dat ze een effect op de lever hebben, moet de controle van de lever indien van toepassing worden hervat (zie ook rubriek "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie" over het risico op leverbeschadiging bij gebruik van salicylaten en andere anticonvulsiva, waaronder cannabidiol).

Zuigelingen en kinderen beneden de 3 jaar met ernstige epilepsie en in het bijzonder epilepsie in combinatie met cerebrale afwijkingen, psychische retardatie, genetische degeneratieve aandoeningen en/of bekende metabole stoornissen, waaronder mitochondriale stoornissen zoals carnitinedeficiëntie, deficiëntie in ureumcyclusenzymen, ureumcyclusstoornissen, POLG-mutaties (zie rubrieken "Contra-indicaties" en "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik") en/of leverfunctiestoornissen in de anamnese hebben het hoogste risico van hepatotoxiciteit, vooral in de eerste 6 maanden van de behandeling.

Boven de 3 jaar neemt het risico af met het vorderen van de leeftijd.

Het risico van hepatotoxiciteit is vooral groter bij gecombineerde behandeling met andere anti-epileptica, in het bijzonder bij zeer jonge kinderen.

Bij kinderen onder de drie jaar wordt gelijktijdig gebruik van salicylaten afgeraden vanwege de kans op levertoxiciteit (zie ook rubriek "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Monotherapie wordt aanbevolen bij kinderen onder de 3 jaar wanneer wordt overwogen natriumvalproaat voor te schrijven. Echter de mogelijke voordelen van natriumvalproaat moeten worden afgewogen tegen het risico van leverbeschadiging en pancreatitis in zulke patiënten voor aanvang van de behandeling (zie ook rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik - Ernstige leverbeschadiging" en zie ook rubriek "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Klinische symptomen

Klinische symptomen zijn essentieel voor een vroege diagnose van een mogelijke hepatotoxiciteit. In het bijzonder moet worden gelet op de volgende klachten, die vooraf kunnen gaan aan geelzucht:

- aspecifieke symptomen zoals asthenie, malaise, anorexie, lethargie, lusteloosheid, oedeem, somnolentie, soms gepaard gaande met herhaald braken en buikpijn
- het weer optreden of verergeren van convulsies
- verlenging van de bloedingstijd.

Het is dan ook raadzaam de patiënt of de ouders op deze verschijnselen te attenderen en te instrueren om, zo deze zich mochten voordoen, onmiddellijk de behandelende arts hiervan in kennis te stellen.

Controle leverfuncties en bloedbeeld in verband met levertoxiciteit

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 26

Voor de aanvang en vervolgens periodiek gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling dient de leverfunctie te worden gecontroleerd met name bij hoog-risico patiënten en patiënten met een leverziekte in de anamnese. In het bijzonder een abnormaal hoge protrombintijd, representatief voor een gestoorde eiwitsynthese, is belangrijk. Bij ernstig verstoorde leverfunctietesten (transaminasen en/of bilirubine en/of fibrinogeen-stollingsfactoren) dient de behandeling te worden gestaakt. Als voorzorgsmaatregel dient ook gestopt te worden met het gelijktijdig gebruik van salicylaten (als deze worden gebruikt) aangezien een door valproïnezuur veroorzaakte hepatotoxiciteit sterk kan gelijken op het Reye-syndroom.

In het begin van de behandeling kan, zoals bij de meeste anti-epileptica, een geïsoleerde tijdelijke stijging van de transaminasen optreden zonder klinische verschijnselen.

Als dit zich voordoet worden uitgebreidere onderzoeken (waaronder PTT-bepaling) aanbevolen. Een aanpassing van de dosering kan worden overwogen en de onderzoeken dienen te worden herhaald, indien noodzakelijk. Bij een te lange PT, met name in combinatie met andere biologische afwijkingen dient de behandeling te worden gestaakt zoals in het voorgaande is beschreven.

Pancreatitis

Ernstige pancreatitis, die fataal kan aflopen, is zeer zelden gemeld. Met name jonge kinderen lopen risico. Dit risico neemt af met toenemende leeftijd. Ernstige epileptische aanvallen, neurologische afwijkingen in combinatie met andere anti-epileptica kunnen risicofactoren zijn. Leverfalen in combinatie met pancreatitis verhoogt de kans op fatale afloop.

Patiënten met symptomen van misselijkheid, braken en acute buikpijn onder valproïnezuur dienen daarom direct medisch te worden onderzocht (inclusief het bepalen van serum amylase) en in geval van een pancreatitis dient de behandeling met natriumvalproaat te worden gestaakt.

Patiënten met bekende of vermoede mitochondriale aandoening

Valproaat kan klinische verschijnselen veroorzaken of verergeren van onderliggende mitochondriale aandoeningen die worden veroorzaakt door mutaties van mitochondriaal DNA en het gecodeerde POLG-kernen. Met name acuut leverfalen en levergerelateerde sterfgevallen, veroorzaakt door valproaat, zijn in een hoger percentage gemeld bij patiënten met erfelijke neurometabole syndromen die worden veroorzaakt door mutaties in het gen voor het mitochondriale enzym polymerase γ (POLG), bijv. het syndroom van Alpers-Huttenlocher.

POLG-gerelateerde aandoeningen dienen te worden vermoed bij patiënten met een familiegeschiedenis of verdachte symptomen van een POLG-gerelateerde aandoening, waaronder maar niet beperkt tot onverklaarbare encefalopathie, refractaire epilepsie (focaal, myoclonisch), status epilepticus bij presentatie, ontwikkelingsachterstanden, psychomotorische regressie, axonale sensorimotorische neuropathie, myopathie, ataxie van het cerebellum, oftalmoplegie of gecompliceerde migraine met occipitale aura. POLG-mutatietests dienen te worden uitgevoerd in overeenstemming met de huidige klinische praktijk voor de diagnostische evaluatie van dergelijke aandoeningen (zie rubriek "Contraindicaties").

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 27

Ureumcyclusstoornissen en risico op hyperammoniëmie met neurologische symptomen

Bij verdenking op een enzymstoornis in de ureumcyclus dient stofwisselingsonderzoek plaats te vinden alvorens de behandeling te starten, vanwege de kans op hyperammoniëmie door valproïnezuur (zie rubrieken “Contra-indicaties” en “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik - Patiënten met risico op hypocarnitinemie en leverfunctiestoornissen”).

De behandeling mag normaliter niet abrupt worden gestaakt. In het geval valproïnezuur plotseling gestaakt moet worden wegens toxische verschijnselen dient dit te gebeuren onder een adequate dosis van een ander anti-epilepticum.

De behandeling dient eveneens direct te worden gestaakt bij het optreden van hyperammoniëmie gepaard gaande met symptomen zoals braken, ataxie en somnolentie.

Patiënten met risico op hypocarnitinemie

Toediening van valproaat kan leiden tot het ontstaan of verergeren van hypocarnitinemie wat kan resulteren in hyperammoniëmie (wat kan leiden tot hyperammoniëmie encefalopathie). Andere symptomen zoals levertoxiciteit, hypoketotische hypoglykemie, myopathie inclusief cardiomyopathie, rhabdomyolyse, Fanconi syndroom zijn waargenomen, voornamelijk bij patiënten met risicofactoren voor hypocarnitinemie of reeds bestaande hypocarnitinemie. Patiënten met een verhoogd risico op symptomatische hypocarnitinemie bij behandeling met valproaat zijn onder meer patiënten met stofwisselingsstoornissen waaronder mitochondriale stoornissen die verband houden met carnitine (zie ook rubriek “Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik - Patiënten met bekende of vermoede mitochondriale aandoeningen” en “Ureumcyclusstoornissen en risico op hyperammoniëmie met neurologische symptomen”), een verminderde carnitine-inname, patiënten jonger dan 10 jaar, gelijktijdig gebruik van pivalaat-geconjugeerde geneesmiddelen of van andere anti-epileptica.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd om onmiddellijk alle tekenen van hyperammoniëmie te melden, zoals ataxie, verminderd bewustzijn, braken. Carnitinesuppletie moet worden overwogen wanneer symptomen van hypocarnitinemie worden waargenomen.

Patiënten met systemische primaire carnitinedeficiëntie en gecorrigeerd voor hypocarnitinemie mogen alleen met valproaat worden behandeld als de voordelen van valproaatbehandeling opwegen tegen de risico's bij deze patiënten en er geen therapeutisch alternatief is. Bij deze patiënten dient carnitinebewaking te worden toegepast.

Patiënten met een onderliggende carnitine palmitoyltransferase (CPT) type II deficiëntie moeten worden gewaarschuwd voor het grotere risico van rhabdomyolyse bij gebruik van valproaat. Bij deze patiënten moet carnitinesuppletie worden overwogen.

Zie ook rubrieken “Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie”, “Bijwerkingen” en “Overdosering”.

Verergering van de convulsies

Het instellen op een anti-epilepticum kan er in zeldzame gevallen toe leiden dat de aanvallen verergeren of dat de patiënt een nieuw type aanval krijgt. Patiënten moeten worden geadviseerd direct contact op te nemen met hun arts bij verergering van de aanvallen (zie rubriek “Bijwerkingen”).

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 28

Nieren

Gebruik van natriumvalproaat kan bij toepassing van de gebruikelijke nitroprusside-methode voor de bepaling van ketonlichamen in de urine tot vals positieve reacties leiden bij diabetespatiënten. Bij patiënten met nierinsufficiëntie kan het nodig zijn de dosering te verlagen omdat de spiegel van vrij valproïnezuur in het serum verhoogd wordt. De dosis dient te worden bijgesteld op basis van het klinisch beeld.

Provocatie aanvallen

Valproïnezuur bevordert niet het ontstaan van tonisch-clonische of partieel complexe aanvallen, hetgeen bij patiënten met absences van belang is. Wel kunnen astatisch-myoclonische aanvallen worden geprovoceerd, zij het zelden.

Overige

De combinatie lamotrigine en valproïnezuur geeft een verhoogde kans op (ernstige) huidreacties, met name bij kinderen.

Patiënten met systemische lupus erythematosus

Valproïnezuur kan, zij het zelden, een systemische lupus erythematosus induceren en een bestaande systemische lupus erythematosus doen opvlammen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met symptomen die suggestief zijn voor SLE (zie rubriek "Bijwerkingen").

Gewichtstoename

Valproaat veroorzaakt gewichtstoename die uitgesproken en progressief kan zijn. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden voor de kans op gewichtstoename (zie rubriek "Bijwerkingen") in het begin van de behandeling en de nodige maatregelen moeten worden genomen om dit tot een minimum te beperken. Aangezien het een risicofactor is voor polycysteus-ovariumsyndroom, dient gewichtstoename nauwkeurig gevolgd te worden.

Carnitinepalmitoyltransferase (CPT)-type II-deficiëntie

Patiënten met een onderliggende carnitinepalmitoyltransferase (CPT)-type II-deficiëntie dienen gewaarschuwd te worden voor de grotere kans op rabdomyolyse wanneer zij valproaat gebruiken.

Suïcidale ideevorming en -gedrag

Het optreden van suïcidale ideevorming en -gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en -gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor Orfiril niet uit.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en -gedrag en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat indien zich tekenen van suïcidale ideevorming of -gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden.

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 29

Carbapenems

Gelijktijdig gebruik van valproïnezuur/valproaat met carbapenems wordt afgeraden (zie rubriek "Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie").

Alcohol

Inname van alcohol tijdens de behandeling met valproaat wordt afgeraden.

Hulpstoffen

Natrium

Dit middel bevat 42 mg natrium per ampul van 3 ml en 139 mg natrium per ampul van 10 ml, overeenkomend met 2,1 % / 7 % van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van valproïnezuur op andere geneesmiddelen

Neuroleptica, MAO-remmers, antidepressiva en benzodiazepinen

Valproïnezuur kan het effect van andere psychotrope middelen zoals neuroleptica, MAO-remmers, antidepressiva en benzodiazepinen potentiëren. Klinische controle is daarom aan te raden. De dosering van deze middelen dient, waar nodig, te worden aangepast.

Fenobarbital

Valproïnezuur verhoogt de plasmaconcentraties van fenobarbital (door remming van de hepatische afbraak) waardoor sedatie kan optreden, vooral bij kinderen. Klinische controle wordt daarom aangeraden gedurende de eerste 15 dagen van de gelijktijdige therapie, waarbij de dosis fenobarbital in geval van sedatie onmiddellijk verlaagd dient te worden. Indien nodig worden plasmaspiegels van fenobarbital bepaald.

Primidon

Valproïnezuur verhoogt de plasmaconcentraties van primidon met een toename van de bijwerkingen ervan (onder andere sedatie). Deze verdwijnen bij langer gebruik. Klinische controle wordt met name bij aanvang van gelijktijdige therapie aanbevolen. De dosering dient waar nodig te worden aangepast.

Fenytoïne

Valproïnezuur verlaagt de totale plasmaconcentraties van fenytoïne. Bovendien verhoogt valproïnezuur de vrije vorm van fenytoïne met als gevolg mogelijk symptomen van overdosering (valproïnezuur neemt de plaats in van fenytoïne op de bindingsplaatsen van het plasma-eiwit en verlaagt de hepatische afbraak van fenytoïne). Klinische controle wordt daarom aangeraden. Wanneer plasmaspiegels van fenytoïne bepaald worden, dient de vrije vorm meebepaald te worden.

Carbamazepine

**ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 30

Klinische toxiciteit is gemeld bij gelijktijdig gebruik van valproïnezuur en carbamazepine. Valproïnezuur kan het toxische effect van carbamazepine potentiëren. Klinische controle wordt met name bij aanvang van gelijktijdige therapie aangeraden. De dosering dient waar nodig te worden aangepast.

Lamotrigine

Valproïnezuur vermindert het metabolisme van lamotrigine en verhoogt de gemiddelde halfwaardetijd van lamotrigine met bijna het dubbele. Deze combinatie geeft een verhoogde kans op lamotrigine toxiciteit, in het bijzonder op ernstige huidreacties, met name bij kinderen. Daarom wordt klinische controle aanbevolen en dient de dosering waar nodig te worden aangepast (dosering lamotrigine verlagen).

Zidovudine

Valproïnezuur kan de plasmaconcentraties van zidovudine verhogen, wat leidt tot toxiciteit door zidovudine. Een dosisverlaging van zidovudine kan noodzakelijk zijn.

Felbamaat

Valproïnezuur kan de gemiddelde klaring van felbamaat met 16% tot 21% verminderen.

Lithium

In een *in-vivo* interactie studie zijn geen relevante interacties waargenomen tussen lithium en valproïnezuur.

Quetiapine (CYP2C9 substraat)

In een *in-vivo* interactie studie is geen significante farmacokinetische interactie waargenomen tussen quetiapine en valproïnezuur.

Bupropion (2B6 substraat)

Een studie in 5 patiënten liet zien dat de AUC van de actieve metaboliet van bupropion bijna verdubbelde wanneer bupropion tegelijk met valproaat werd toegediend. Een verhoging in valproaat spiegels van bijna 30% werd waargenomen in één patiënt.

Olanzapine

In een retrospectieve studie in kinderen die valproïnezuur, olanzapine of beide geneesmiddelen tegelijk innamen, leek de combinatie de hepatotoxiciteit te vergroten (zie rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik"). Valproaat verminderde olanzapine concentraties in volwassenen (met ongeveer 50%), wat in verband zou kunnen worden gebracht met een terugkeer van de psychose. Het mechanisme achter deze interactie blijft onbekend.

Rufinamide

Valproïnezuur kan de plasmaspiegel van rufinamide verhogen. Deze verhoging is afhankelijk van de valproïnezuurconcentratie. Voorzichtigheid moet worden betracht, vooral bij kinderen omdat dit effect groter is in deze patiëntengroep.

**ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 31

Propofol

Valproïnezuur kan de bloedspiegel van ongeconjugerd propofol verhogen. In klinische studies was de behoefte aan propofol bij algehele anesthesie bij patiënten die behandeld werden met valproïnezuur ongeveer 25-35% lager ten opzichte van patiënten die geen valproïnezuur gebruikten. Bij gelijktijdige toediening met valproïnezuur dient een verlaging van de dosis propofol te worden overwogen.

Nimodipine

Bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met nimodipine en valproïnezuur kan de blootstelling aan nimodipine met 50% worden verhoogd. In het geval van hypotensie dient de dosis nimodipine hierom te worden verlaagd.

Pivalaat-geconjugeerde geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van valproaat en pivalaat-geconjugeerde geneesmiddelen (zoals cefditoren pivoxil, adefovir dipivoxil, pivmecillinam en pivampicilline) moet worden vermeden vanwege een verhoogd risico op carnitinedepletie (zie rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik - Patiënten met risico op hypocarnitinemie"). Patiënten bij wie gelijktijdige toediening niet kan worden vermeden, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van hypocarnitinemie.

Effecten van andere geneesmiddelen op valproïnezuur

Anti-epileptica

Anti-epileptica met een enzyminducerend effect (onder andere fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine) verlagen de serumconcentraties van valproïnezuur. In geval van gecombineerde therapie dienen de doseringen te worden aangepast aan de bloedspiegels.

Daarentegen verlaagt de combinatie van felbamaat en valproaat de klaring van valproïnezuur met 22% tot 50%, en dientengevolge stijgt de plasmaconcentratie valproïnezuur. De dosering van valproïnezuur dient gecontroleerd te worden.

De spiegels van de metabolieten van valproïnezuur kunnen verhoogd zijn bij gelijktijdig gebruik met fenytoïne of fenobarbital. Daarom moeten patiënten die met deze twee geneesmiddelen worden behandeld nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen en symptomen van hyperammonie.

Mefloquine en chloroquine

Mefloquine en chloroquine verhogen het metabolisme van valproïnezuur en hebben een convulsief effect. Hierdoor kunnen zich bij gelijktijdige therapie epileptische aanvallen voordoen. Het kan nodig zijn de dosering valproïnezuur aan te passen.

Remmers van leverenzymen

De serumspiegels van valproïnezuur kunnen verhoogd worden en de halfwaardetijd kan verlengd worden door gelijktijdig gebruik van middelen die het leverenzymstelsel remmen, zoals cimetidine of erythromycine.

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 32

Carbapenems

Er is melding gemaakt van een afname in de concentratie van valproïnezuur in het bloed, wanneer dit gelijktijdig met carbapenems wordt toegediend. Dit resulteerde in 60-100% lagere valproïnezuurconcentraties binnen ongeveer twee dagen. Vanwege de snelle start en de hoge mate van de afname wordt gelijktijdige toediening van carbapenems niet hanteerbaar geacht en daarom afgeraden bij patiënten die gestabiliseerd zijn op valproïnezuur (zie rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Rifampicine

Rifampicine kan de bloedspiegels van valproïnezuur verlagen, waardoor het therapeutische effect van valproïnezuur vermindert. Een aanpassing van de dosis valproïnezuur kan nodig zijn, als het gelijktijdig wordt gebruikt met rifampicine.

Proteaseremmers

Bij gelijktijdig gebruik verlagen proteaseremmers zoals lopinavir en ritonavir de plasmaspiegels van valproaat.

Colestyramine

Gelijktijdig gebruik van colestyramine kan leiden tot verlaging van de plasmaspiegel van valproaat.

Oestrogeen bevattende producten, waaronder oestrogeen houdende hormonale anticonceptiva

Oestrogenen induceren de UDP-glucuronosyl transferase (UGT) isovormen die betrokken zijn in valproaat glucuronidering. Deze kunnen de klaring van valproaat verhogen, wat zou resulteren in een verlaagde serumconcentratie van valproaat en mogelijk verminderde effectiviteit van valproaat (zie rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik"). Overweeg controle van valproaat serumconcentraties.

Valproaat heeft daarentegen geen enzyminducerend effect; met als gevolg dat valproaat niet de effectiviteit verlaagt van oestro-progestatieve middelen bij vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken.

Metamizol

Gelijktijdige toediening van valproïnezuur met metamizol, dat een inductor is van metaboliserende enzymen waaronder CYP2B6 en CYP3A4, kan een vermindering in plasmaconcentraties van valproïnezuur veroorzaken met een mogelijke vermindering van de klinische werkzaamheid. Daarom wordt voorzichtigheid geboden wanneer metamizol en valproïnezuur gelijktijdig worden toegediend; klinische respons en/of geneesmiddelspiegels moeten zo nodig gecontroleerd worden.

Methotrexaat

Sommige gemelde gevallen beschrijven een significante daling van de serumspiegels van valproaat na toediening van methotrexaat, met optreden van insulpen. Voorschrijvers moeten de klinische respons controleren (controle van aanvallen of controle van de stemming) en indien nodig overwegen om de valproaat serumspiegels te controleren.

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 33

Andere interacties

Risico op leverbeschadiging

Gelijktijdig gebruik van salicylaten dient te worden vermeden bij kinderen jonger dan 3 jaar vanwege het risico op levertoxiciteit (zie rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik"). Gelijktijdig gebruik van valproaat en verschillende anticonvulsieve therapieën verhoogt het risico op leverbeschadiging, vooral bij jonge kinderen (zie rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik"). Gelijktijdig gebruik met cannabidiol verhoogt de incidentie van verhoging van de transaminase-enzymen. In klinische onderzoeken zijn bij 19% van de patiënten ALAT-waarden van hoger dan 3 keer de bovengrens van normaal gemeld, voor patiënten van alle leeftijden die gelijktijdig met cannabidiol in een dosering van 10 tot 25 mg/kg en valproaat werden behandeld. Wanneer valproaat gelijktijdig wordt gebruikt met andere anticonvulsiva, waaronder cannabidiol, die hepatotoxisch kunnen zijn, dient de lever te worden gecontroleerd indien van toepassing en dient een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling te worden overwogen als er sprake is van significante afwijkingen van de leverparameters (zie rubriek "Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik").

Gelijktijdig gebruik van valproïnezuur en topiramaat of acetazolamide is in verband gebracht met encefalopathie en/of hyperammoniëmie. Patiënten die beide geneesmiddelen gebruiken, dienen daarom nauwkeurig gecontroleerd te worden op tekenen en symptomen van hyperammoniëmie encefalopathie.

Vitamine K-antagonisten

Bij gelijktijdig gebruik van een vitamine K-antagonist dient de protrombine tijd nauwlettend gecontroleerd te worden (versterkte werking). Ook kan valproïnezuur de werking van acetylsalicylzuur versterken.

Sterk eiwitgebonden middelen

Bij gelijktijdig gebruik van valproaat en sterk eiwitgebonden middelen (zoals aspirine) kunnen de serumspiegels van ongebonden valproaat verhoogd zijn.

FARMACEUTISCHE GEGEVENS

Lijst van hulpstoffen

Dinatriumedetaat, natriumhydroxide (E524), zoutzuur (E507), water voor injecties.

Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek "Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies".

Houdbaarheid

3 jaar.

ORFIRIL 100 MG/ML
oplossing voor injectie

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Bijsluiter

Datum : 5 december 2023
Bladzijde : 34

Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de vriezer bewaren.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht.

Aard en inhoud van de verpakking en andere instructies

De ampullen zijn gemaakt van kleurloos glas, hydrolytische klasse Type I.

Orfiril 100 mg/ml is verpakt à 5 ampullen van 3 ml of 5 ampullen van 10 ml.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De oplossing voor injectie is klaar om direct te gebruiken conform het doseringsvoorschrift (zie "Dosering en wijze van toediening").

Orfiril 100 mg/ml kan worden gemengd met de volgende infusievloeistoffen:

Natriumchloride 0,9%

Glucose 5%.

Orfiril 100 mg/ml dient niet tegelijk met andere geneesmiddelen te worden toegediend via dezelfde i.v. lijn.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.