

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Orfiril long 150 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
Orfiril long 300 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad kõvakapslid
Orfiril long 500 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad graanulid
Orfiril long 1000 mg, toimeainet prolongeeritult vabastavad graanulid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel sisaldab 150 või 300 mg naatriumvalproaati (vastab 130,14 või 260,28 mg valproehappele).

Üks annus (kotike) toimeainet prolongeeritult vabastavaid graanuleid sisaldab 500 või 1000 mg naatriumvalproaati (vastab 433,80 või 867,60 mg valproehappele).

INN. *Acidum valproicum*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Orfiril long 300 mg sisaldab 1,8 mmol (41,4 mg) naatriumi ühe kapsli kohta.

Orfiril long 500 mg sisaldab 3 mmol (69,0 mg) naatriumi ühe annuse kohta.

Orfiril long 1000 mg sisaldab 6 mmol (137,9 mg) naatriumi ühe annuse kohta.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel.

Orfiril long 150 mg: kapsel (kapsli keha naturaalne, kapsli kate sinine, mõlemad läbipaistvad) sisaldab valgeid graanuleid (läbimõõduga ligikaudu 2 mm).

Orfiril long 300 mg: kapsel (kapsli keha naturaalne, kapsli kate roheline, mõlemad läbipaistvad) sisaldab valgeid graanuleid (läbimõõduga ligikaudu 2 mm).

Toimeainet prolongeeritult vabastavad graanulid.

Orfiril long 500 mg: valged toimeainet prolongeeritult vabastavad graanulid (läbimõõduga ligikaudu 2 mm).

Orfiril long 1000 mg: valged toimeainet prolongeeritult vabastavad graanulid (läbimõõduga ligikaudu 2 mm).

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Epilepsia.

Orfiril long'i kasutatakse järgmiste epilepsiavormide raviks:

- Generaliseerunud epilepsiahoogude raviks: absansid, müokloonilised krambid, toonilis-kloonilised krambid, atoonilised krambid, segatüüpi krambid.

- Partsiaalse epilepsia vormide raviks: lihtsad ja kompleksed krambid, sekundaarse generaliseerumisega krambid, teatud sündroomid (West, Lennox-Gastaut)

Bipolaarse meeleoluhäire puhul esineva mania episoodi ravi juhul, kui liitium on vastunäidustatud või ei ole talutav. Pärast mania episoodi võib ravi jätkamist kaaluda nendel patsientidel, kes reageerisid ägeda mania ravis naatriumvalproaadile.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tütarlapsed, naissoost noorukid, fertiilses eas naised ja rasedad naised

Ravi Orfiril long'iga tohib alustada ja seda peab jälgima arst, kes on kogenud epilepsia või bipolaarse häire ravis. Ravi tohib alustada ainult juhul, kui muu ravi on ebaefektiivne või ei ole talutav (vt lõigud 4.4 ja 4.6) ja kasu/riski suhet tuleb hoolikalt uuesti kaaluda ravi regulaarselt üle vaadates. Orfiril long'i peab eelistatult määrama monoravina ja väikseimas efektiivses annuses, võimalusel toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormina, et vältida järske kontsentratsioonitõuse vereplasmas. Ööpäevane annus tuleb jagada vähemalt kaheks üksikannuseks.

Enne ravimenetluse alustamist Orfiril long'iga tuleb arvesse võtta järgmist:

- Patsientidel, kes teisi epilepsiavastaseid ravimeid ei kasuta, on eelistatav suurendada annuste suurust 2...3-päevaste järk-järguliste perioodide kaupa, et saavutada optimaalne annuse suurus ligikaudu nädala jooksul.
- Patsientidel, kes juba kasutavad epilepsiavastaseid ravimeid, peaks valproaadile üleminek olema järk-järguline, kusjuures optimaalne annuse suurus saavutatakse ligikaudu kahe nädala jooksul. Teiste samaaegselt kasutatavate ravimite annuseid tuleb järk-järgult vähendada kuni nende täieliku lõpetamiseni.
- Teise epilepsiavastase toimeaine juurdelisamist tuleb läbi viia järk-järgult (vt lõik 4.5).

Annustamine

Igapäevane annus tuleb kindlaks määrata vastavalt patsiendi vanusele ja kehakaalule, kuid siiski tuleb arvesse võtta ka tema individuaalset tundlikkust valproaadi suhtes.

Individuaalne annustamine sõltuvalt ravivastusest. Ravi käigus tuleb jälgida ka naatriumvalproaadi plasmakontsentratsiooni.

Neerupuudulikkusega patsientidel tuleb arvesse võtta vaba valproehappe sisalduse tõusu plasmas ning annust vastavalt vähendada.

Tuleb silmas pidada, et alla 2 kuu vanustel väikelastel võib valproehappe eliminatsiooni poolväärtusaeg olla kuni 60 tundi. Seda peab arvestama annuse suurendamisel säilitusravi jaoks.

Epilepsia

Rakendada tuleb väikseimat annust, mille korral saavutatakse optimaalne kontroll hoogude üle. Ravitoime saavutatakse tavaliselt kontsentratsioonide 340...700 mikromooli/l (50...100 mg/l) juures.

Soovitavaks algannuseks täiskasvanutel ja lastel on 10...15 mg/kehakaalu kg kohta, jagatuna 1...2 annuseks. Vajadusele vastavalt suurendatakse seda annust hiljem 5 mg/kg kaupa 2...3-päevaste intervallide järel. Muude antiepileptikumide kasutamisel tuleb patsienti jälgida mistahes toksiliste sümptomite ja ravimi plasmasisalduste suhtes (vt lõik 4.5).

Keskmiised ööpäevased säilitusannused on järgmised:

Lapsed	30 mg naatriumvalproaati/kehakaalu kg kohta.
Noorukid	25 mg naatriumvalproaati/kehakaalu kg kohta.
Täiskasvanud	20...30 mg naatriumvalproaati/kehakaalu kg kohta.

Suuremad säilitusannused lastel ja noorukitel on tingitud suuremast valproaadi kliirensist nendel patsientidel.

Maksimaalne soovitatav ööpäevane annus täiskasvanutele on 2400 mg. Nimetatust suuremaid annuseid vajatakse väga harva. Sellisel juhul tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja ööpäevane annus manustada kolme üksikannusena.

Bipolaarse meeleoluhäire puhul esineva mania episoodid

Täiskasvanud:

Ööpäevase annuse peab määrama ja iga patsiendi individuaalset ravi jälgima raviarst.

Soovitatav ööpäevane algannus on 750 mg. Ohutusprofiilist lähtuvalt on kliinilistes uuringutes osutunud valproehappe sobivaks algannuseks ka 20 mg/kg. Toimeaine prolongeeritud vabanemisega ravimvormi võib manustada üks või kaks korda ööpäevas. Annust tuleb suurendada nii kiiresti kui võimalik väikseima terapeutilise annuseni, millega tagatakse soovitud kliiniline ravitoime. Päevaannus tuleb kohandada kliinilise ravivastusega, et iga patsiendi korral kohandataks väikseimat efektiivset annust.

Keskmsed päevaannused varieeruvad vahemikus 1000...2000 mg valproehapet. Patsiente, kes saavad päevaannuseid, mis ületavad 45 mg/kg kehakaalu kohta, tuleb hoolikalt jälgida.

Bipolaarse meeleoluhäire puhul esineva mania episoodide ravi peab olema individuaalselt kohandatud kasutades väikseimat efektiivset annust.

Lapsed ja noorukid:

Orfiril long ohutust ja efektiivsust ei ole bipolaarse meeleoluhäire puhul esineva mania episoodide ravis alla 18-aastastel patsientidel hinnatud.

Kui patsiendid tarvitavad teisi meeleolu stabiliseerivaid või psühhotroopseid ravimeid, tuleb patsiente hoolikalt jälgida ravimite võimalike koostoimete suhtes.

Manustamisviis

Ööpäevane annus tuleb manustada 1...2 üksikannusena.

Orfiril long kapslid neelatakse alla tervelt koos vähesel hulga vedelikuga. Samuti võib kapslid avada ja segada prolongeeritud vabanemisega graanulid mõne pehme konsistentsiga toiduainega. See on eriti soovitatav patsientide puhul, kellel on raskusi neelamisega (näiteks lapsed).

Orfiril long prolongeeritud vabanemisega graanulid neelatakse alla koos vedelikuga (näiteks mineraalveega) või segatakse mõne pehme konsistentsiga toiduainega, näiteks jogurti või pudingiga. See on eriti soovitatav patsientide puhul, kellel on raskusi neelamisega (näiteks väikelapsed).

Ravimit ei tohi närida, vastasel korral võib prolongeeritud vabastamine olla häiritud.

4.3 Vastunäidustused

Naatriumvalproaadi kasutamine ei ole lubatud järgmistel patsientidel:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes,
- eelnev või olemasolev maksahaigus ja/või maksa või pankrease olemasolev raske funktsioonihäire,
- perekonnaanamneesis maksahaigus,
- anamneesis õe või venna surm naatriumvalproaadi kasutamise ajal tekkinud maksafunktsiooni häire tõttu,
- porfüüria,
- hüübimishäired või trombotsütopeenia.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Naatriumvalproaati peab kasutama erilise ettevaatusega (suhtelised vastunäidustused) järgmistel juhtudel:

- väikelastel ja lastel, kellel on vajalik paralleelne ravi mitme antiepileptikumiga,
- luuüdikahjustusega patsientidel (hoolikas jälgimine on vajalik),
- lastel ja noorukitel, kellel on mitmeid puudeid ja epilepsia raske vorm,
- päriliku ensüümdefitsiidiga patsientidel,
- ebapiisava neerufunktsiooni ja hüpoproteineemiaga patsientidel. Arvesse tuleb võtta vaba valproehappe kontsentratsiooni suurenemist vereplasmas ja selle alusel vähendada annust,
- süsteemse erütematoosse luupuse (SLE) korral või patsientidel, kellel esinevad selle sümptomid (valproaat võib harva põhjustada immuunsüsteemi reaktsioone).

Lapsed

Väikelastel on naatriumvalproaat esmavalik ravimiks ainult erandjuhtudel; seda tuleb rakendada suure ettevaatusega ning pärast riski-kasu suhte hoolikat hindamist; võimalusel kasutada monoterapiana.

Maksa- ja pankreasekahjustus

Lastel ja noorukitel on harvadel juhtudel täheldatud rasket, eluohtlikku, surmaga lõppenud maksa- või pankreasekahjustust, seda eriti kombinatsioonravi puhul teiste antiepileptikumidega. Kõige sagedamini on kahjustuse korral tegemist alla 3-aastaste väikelastega, kellel on raskekujulised epilepsiahood, mille taustal esineb sageli ajukahjustust, vaimse arengu peetust ja/või pärilikku ainevahetushaigust. Selle patsiendirühma puhul tuleb naatriumvalproaati manustada erilise ettevaatusega ning monoterapiana. Kogemused on näidanud, et vanusega (eriti pärast 10. eluaastat) langeb maksahaiguste esinemissagedus oluliselt. Enamikul juhtudest täheldati kahjustuse teket esimese 6 ravikuu vältel, eriti aga 2. ja 12. nädala vahel ning seostati peamiselt teiste antiepileptikumide paralleelse kasutamisega.

Hepatotoksilisuse kliinilised sümptomid

Varasel diagnoosimisel on tähtsad kliinilised sümptomid. Seejuures tuleb eriti arvestada järgmiste seisunditega, mis võivad ikterusele eelneda, eriti ohustatud patsientidel (vt ka ülaltpoolt „suhtelised vastunäidustused“):

- mittespetsiifilised, enamasti ootamatult tekkinud sümptomid, näiteks astenia, halb enesetunne, isutus, letargia, hematoomid, turse, uimasus ja iiveldus, millega võib mõningatel juhtudel kaasneda korduv oksendamine ja kõhuvalu;
- epilepsia patsientidel korduvad krambihood.

Eelnimetatud sümptomite tekkimisel tuleb ravimi kasutamine kohe lõpetada.

Patsientidele (või laste puhul nende vanematele) tuleb öelda, et nad teavitaksid mis tahes neist sümptomitest kohe arsti. Nimetatud patsientidel tuleb kohe läbi viia uuringud, sealhulgas kliiniline uurimine ja maksafunktsiooni bioloogiline hindamine.

Ravi kohene lõpetamine

Ravi naatriumvalproaadiga tuleb kohe lõpetada, kui kahtlustatakse rasket maksafunktsiooni häiret või pankrease kahjustust või kui tekib üldseisundi seletamatu halvenemine või kalduvus veritsusele. Ravi katkestamise kriteeriumiteks loetakse suuremat kui 2...3-kordset tõusu seerumi aspartaadi aminotransferaasi (AST) jaalaniini aminotransferaasi (ALT) väärtustes, seda ka kliiniliste sümptomite puudumisel (arvestada tuleb samal ajal manustatavate ensüüme indutseerivate ravimite toimet); ebanormaalselt pikenenud protrombiini aeg; leelisfosfataasi ja bilirubiini väärtuste tõus ja muutused valgusisalduses ning kerge (1,5...2-kordne) maksa transaminaaside sisalduse suurenemine samaaegse ägeda, palavikuga kulgeva infektsiooniga.

Laste ja noorukite (< 15 a) puhul kehtib järgmine kliiniliste ja laboratoorsete uuringute ajakava:

Enne ravi alustamist, seejärel 6 kuu jooksul üks kord kuus ja pärast seda kaks korda 3-kuuliste vahedega. Lisaks on soovitatav, et lapsevanematel/hooldajail oleks olemas regulaarne telefonikontakt vastutava personaliga, et tagada laboratoorsete uuringute vahelisel ajal toksiliste või muude kliiniliste sümptomite varajane avastamine.

Enne ravi alustamist tehtavad laboratoorsed analüüsid

Kliiniline veri (CBC, *complete blood count*), sh trombotsüüdid; hüübivuse näitajad (INR, APTT, fibrinogeen, faktor VIII ja sellega seotud faktorid); amülaas seerumis, AST, ALT, γ -GT, lipaas, leelisfosfataas, üldine bilirubiin, valk, glükoosisisaldus veres.

Ravi ajal tehtavad laboratoorsed analüüsid

Laboratoorsed analüüsid tuleb teha igal visiidil arsti juurde. Kliiniliste anomaaliade puudumisel piisab kliinilise vere analüüsist (sh trombotsüüdid) ja maksa aminotransferaasidest. Sellele vaatamata tuleks igal teisel korral määrata hüübivusparameetrite uuring (vt eespool).

12 kuud kestnud ravi järel piisab kliiniliste anomaaliade puudumisel 2...3 uuringust (vastavalt kliinilisest ja laboratoorsest) aastas.

Noorukite (> 15 a) ja täiskasvanute puhul kehtib järgmine kliiniliste ja laboratoorsete uuringute ajakava:

Noorukitel ja täiskasvanutel on raskete või isegi fataalsete tüsistuste tekkeoht väga väike. Seetõttu on juhul, kus *enne ravi algust* on teostatud põhjalik kliiniline läbivaatus ja laboratoorsed uuringud (sarnaselt laste puhul rakenduvale), soovitatav, et verepildi uuring (kaasa arvatud trombotsüüdid), maksa ja pankrease funktsionaalseid uuringuid viidaks läbi regulaarsete ajavahemike tagant; viimane kehtib eriti esimese kuue kuu kohta.

Siiski ei tohiks vastutav arst tugineda ainuüksi verenäitajatele, kuna viimastes ei pruugi kõikidel juhtudel kõrvalekaldeid olla. Hindamise puhul on ülioluline kliinilise anamneesi kogumine ja läbivaatus. Tuleb silmas pidada, et mõningatel isikutel võib esineda maksaensüümide aktiivsuse ajutist tõusu, ilma et oleks alust kahtlustada maksafunktsiooni häiret. Seda tuleb sagedamini ette ravi alguses.

Hüperammoneemia

Ravi naatriumvalproaadiga võib anda ammoniaagikontsentratsioonide tõusu plasmas (hüperammoneemia). Seetõttu tuleb apaatia, unisuse, oksendamise, hüpotensiooni ja krampihoogude sagenemise korral jälgida nii ammoniaagi kui ka valproehappe plasmasisaldusi. Vajadusel tuleb annust vähendada.

Uureatsükli ensümaatilise häire kahtlusel tuleb valproehappega ravi alguses määrata ammoniaagi sisaldus.

Krambihoogude süvenemine

Nagu teistegi epilepsiaavastaste ravimite puhul, võivad krambihood mõnel patsiendil süveneda.

Verehüübivuse näitajad

Vahel, eriti suurte annuste korral, võib tulla ette pikenenud veritsust ja/või trombotsütopeeniat. Seetõttu tuleb limaskestade ootamatu veritsusega või hematoomitendentsiga patsiendid suunata edasisele uurimisele.

Erilist ettevaatust tuleb rakendada juhul, kui teiste laboratoorsete parameetrite muutuste (nt fibrinogeeni ja hüübivusfaktorite (peamiselt faktor VIII) vähenemine, bilirubiini sisalduse või maksaensüümide aktiivsuse tõus) taustal esineb oluliselt pikenenud tromboplastiini aeg. Enne kirurgilisi või stomatoloogilisi protseduure on soovitatav määrata trombotsüütide hulk, tromboplastiiniaeg, veritsusaeg ja fibrinogeen. Protrombiini aega tuleb hoolikalt jälgida, kui samal ajal kasutatakse K-vitamiini antagonistide.

Ravi katkestamine

Naatriumvalproaadiga ravimise katkestamine või üleminek teisele epilepsiaavastasele ravimile peab toimuma ettevaatlikult ja järk-järgult. Äkiliste muutuste tulemusel võivad epilepsiahood järsult süveneda ja sagedeneda. Annusest sõltumatute kõrvaltoimete tekkimisel tuleb ravimi manustamine katkestada.

Karbapeneemid

Samaaegne valproehappe/naatriumvalproaadi ja karbapeneemide kasutamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Salitsülaadid

Samaaegset salitsüülpreparaatidega ravi alla kolmeaastastel lastel tuleb vältida, et ei tekiks maksatoksilisuse ohtu.

Kehakaalu tõus

Enne ravi alustamist tuleb hoiatada patsienti võimalikust kehakaalu tõusust, soovitudes erinevaid võimalusi selle vältimiseks, kuna kehakaalu tõus on polütsüstilise munasarja sündroomi riskitegur (vt lõik 4.8).

Tütarlapsed/naissoost noorukid/fertiilses eas naised/rasedus:

Orfiril long'i ei tohi kasutada tütarlaste, naissoost noorukite, fertiilses eas naiste ja rasedate raviks, välja arvatud juhul, kui alternatiivsed raviviisid on ebaefektiivsed või ei ole talutavad, seoses selle kõrge teratogeensuspotentsiaali ja arenguhäirete tekkeohu tõttu vastsündinutel, kes üsasiseselt puutusid kokku valproaadiga. Kasu ja riski suhet tuleb hoolikalt uuesti kaaluda ravi regulaarselt üle vaadates, puberteedieas ja kiireloomuliselt, kui fertiilses eas naine, kes saab ravi Orfiril long'iga, planeerib rasedust või rasestub.

Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ja neid tuleb teavitada ohtudest, mis on seotud Orfiril long'i kasutamisega raseduse ajal (vt lõik 4.6).

Arst peab tagama, et patsient saab kõikehõlmavat teavet ohtude kohta koos asjakohaste teabematerjalidega, nagu patsiendi teabevoldik, mis aitab kaasa ohtude mõistmisele.

Arst peab olema eriti kindel, et patsient mõistab järgnevat:

- rasedusaegse kokkupuutega seotud riskide, eriti teratogeensusohu ja arenguhäirete tekkeohu, olemus ja suurus;
- vajadus kasutada efektiivset rasestumisvastast vahendit;
- vajadus ravi regulaarselt hinnata;
- vajadus otsekohe arstiga nõu pidada arvatava rasestumise või raseduse kahtluse korral.

Kui naispatsient plaanib rasestuda, tuleb võimalusel teha kõik, et minna üle asjakohasele alternatiivsele ravile enne eostamist (vt lõik 4.6).

Ravi valproaadiga võib jätkata ainult pärast kasu ja riski suhte taashindamist arsti poolt, kellel on kogemusi epilepsia või bipolaarse häire ravis.

Mõju seroloogilistele testidele

Naatriumvalproaat metaboliseerub osaliselt ketokehadeks, mis võib anda ekskretsiooniuringu valepositiivse ketokehade näidu ja mida tuleb diabeedi puhul ketoatsidoosi kahtluse korral jälgida.

HIV replikatsioon

Mõnedes *in vitro* uurimustes on näidatud, et naatriumvalproaat stimuleerib inimese immuundefitsiidi viiruse (HIV) replikatsiooni. Viimati mainitu kliiniline tähendus ei ole teada.

Suitsiidimõtted ja suitsidaalne käitumine

Suitsiidimõtteid ja suitsidaalset käitumist on esinenud erinevatel näidustustel antiepileptikume saavatel patsientidel. Randomiseeritud platseebokontrolliga uuringute meta-analüüs näitas, et antiepileptikume kasutavate patsientide hulgas on suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise risk suurenenud.

Suitsiidimõtete ja suitsidaalse käitumise tekkemehhanism naatriumvalproaati saavatel patsientidel ei ole teada, kuid olemasolevate andmete põhjal ei saa seda riski ka välistada.

Seega peaks patsiente suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise osas jälgima ja vajadusel rakendama vastavat ravi. Patsiente (ja nende hooldajaid) tuleb teavitada, et suitsiidimõtete või suitsidaalse käitumise tekke korral peavad nad pöörduma arsti poole.

Naatriumisaldus

Orfiril long 300 mg sisaldab 1,8 mmol (41,4 mg) naatriumi ühe kapsli kohta.

Orfiril long 500 mg sisaldab 3 mmol (69,0 mg) naatriumi ühe annuse kohta.

Orfiril long 1000 mg sisaldab 6 mmol (137,9 mg) naatriumi ühe annuse kohta.

Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Naatriumvalproaadi kombineerimisel teiste antiepileptikumidega tuleb silmas pidada, et võivad tekkida pöördefektid plasmakontsentratsioonide suhtes.

Valproehapet mõjutavad järgmised ravimid:

- Ensüüme indutseerivad epilepsiavastased ravimid nagu *fenobarbitaal*, *fenütoiin*, *primidoon* ja *karbamasepiin* (kasutatakse ka bipolaarse häire raviks) suurendavad valproehappe eritumist ning seega nõrgendavad selle toimet. Ensüüme indutseerivad ravimitega kooskasutamine võib suurendada maksatoksilisuse ja hüperammoneemia tekkeohtu.
- Annusest sõltuvalt suurendab *felbamaat* vaba valproehappe plasmasisaldust lineaarselt ligikaudu 18%.
- *Meflokviiin* suurendab valproehappe lagundamist ja võib suurendada ka hoogude sagedust. Seetõttu võib koosmanustamine viia epilepsiahoogude tekkele.
- Manustades valproehapet samal ajal *tsimetidiini*, *fluoksetiini* ja *erütromütsiiniga*, võib valproehappe kontsentratsioon seerumis suureneda. Siiski on teatatud ka juhtudest, kui valproehappe ja fluoksetiini koosmanustamisel on valproehappe kontsentratsioon seerumis vähenenud.
- *Karbapeneemidega* koosmanustamisel on teatatud vere valproehappesisalduse vähenemisest - koosmanustamisel väheneb valproehappesisaldus 60...100% ligikaudu kahe päeva jooksul. Sisalduse vähenemise kiire alguse ja ulatuse tõttu ei peeta karbapeneemide manustamist valproehappega stabiliseeritud patsientidele sobivaks ning seetõttu tuleb seda vältida (vt lõik 4.4).
- Naatriumvalproaadi ja *antikoagulantide* (varfariin) või *atsetüülsalitsüülhappe* kooskasutamine võib suurendada veritsusohu. Seetõttu on koosmanustamise korral soovitatav regulaarselt kontrollida verehüübivuse näitajaid. Atsetüülsalitsüülhappe vähendab ka valproehappe seondumist plasmavalkudega. Seetõttu on soovitatav verehüübivuse regulaarne kontroll. Naatriumvalproaadi ja atsetüülsalitsüülhappe kooskasutamine on keelatud palaviku ja valude puhul, eriti imikutel ja väikelastel.
- *Rifampitsiin* võib langetada valproaadi sisaldust veres vähendades niimoodi ravitoimet. Seetõttu võib olla vajalik valproaadi annuse kohandamine, kui samaaegselt kasutatakse rifampitsiini.

Valproehape mõjutab järgmisi ravimeid:

- Kliiniliselt olulise tähtsusega on valproaadist tingitud *fenobarbitaali* kontsentratsiooni suurenemine, mis võib ilmneda raske sedatsioonina (eriti lastel). Selle tekkel tuleb fenobarbitaali või primidooni annust vähendada (primidoon metaboliseerub osaliselt fenobarbitaaliks). Seetõttu soovitatakse hoolikat jälgimist, eriti kombinatsioonravi esimese 15 päeva jooksul.
- Kui patsient saab ravi *fenütoiiniga*, võib valproehappe lisamine või valproehappe annuste suurendamine suurendada vaba fenütoiini hulka (seerumivalkudega seondumata toimiva fraktsiooni kontsentratsioon), ilma et fenütoiini kogusisaldus seerumis suureneks. See võib suurendada kõrvaltoimete, eriti ajukahjustuse tekkimise riski (vt ka lõik 4.8).
- Lastel võib tõusta seerumi fenütoiini tase *klonasepaami* ja valproehappe koosmanustamisel.

- Valproehappe ja *karbamasepiini* koosmanustamisel on kirjeldatud sümptomeid, mis on tõenäoliselt tingitud karbamasepiini toksiliste toimete võimendumisest valproehappe toimel. Valproehape võib tõsta karbamasepiin-10,11-epoksiidi taset toksilise tasemeni vaatamata sellele, et karbamasepiini tase püsib terapeutilises vahemikus. Näidustatud on kliiniline jälgimine, eriti kombineeritud ravi alustamisel; vajaduse korral tuleb annust kohandada.
- Tervetel isikutel tõrjus valproaat *diasepaami* plasma albumiini seondumiskohalt välja ja inhibeeris selle biotransformatsiooni. Kombineeritud ravi korral võib seondumata diasepaami kontsentratsioon suureneda ning diasepaami vaba fraktsiooni vereplasma kliirens ja jaotusruumala väheneda (vastavalt 25% ja 20%). Kuid poolestusaeg ei muutu.
- Valproaadi ja *lorasepaami* samaaegne manustamine tervetele isikutele vähendas lorasepaami vereplasma kliirensit kuni 40%.
- Kooskasutamisel võib tõusta oluliselt *nimodipiini* tase, põhjuseks on siin metaboolne pärssimine.
- Valproehape pärsib *lamotrigiini* ainevahetust. Seetõttu tuleb enne kooskasutamist lamotrigiini annust vähendada. Risk nahareaktsioonide tekkeks paistab olevat suurem valproehapet sisaldavate ravimite kombineerimisel lamotrigiiniga. On teatatud üksikutest raske nahareaktsiooni juhtudest, mis kujunesid välja 6 nädala jooksul pärast kombineeritud ravi alustamist ja mis osaliselt taandusid pärast ravimi manustamise katkestamist või üksnes pärast vastavat ravi.
- Naatriumvalproaat suurendab *etosuksimiidi* plasmasisaldust, suurendades kõrvaltoimete riski. Nende kahe ravimi kombineerimisel on soovitatav kontrollida etosuksimiidi plasmasisaldusi.
- Valproehape võib suurendada *zidovudiini* plasmakontsentratsiooni, mis toob kaasa toksiliste reaktsioonide riski suurenemise.
- Valproehape võib suurendada *felbamaadi* plasmasisaldust ligikaudu 50% võrra.
- Samuti mõjustatakse teiste aktiivsete toimeainete (nt kodeiin) metabolismi ja seonduvust valkudega.

Muud:

- Kombinatsioonis *barbituraatide*, *bensodiasepiini* (nt diasepaam, lorasepaam, klonasepaam), *neuroleptikumide*, *antidepressantide* või *MAO inhibiitoritega* võib naatriumvalproaat võimendada nende ravimite kesknärvisüsteemi pärssivat toimet. Selliste kombinatsioonide puhul tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja vajaduse korral annuseid kohandada.
- Valproehappe ja *topiramaadi* koosmanustamist on seostatud entsefalopaatia ja/või hüperammoneemiaga. Neid kahte ravimit saavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida hüperammoneemilise entsefalopaatia suhtes.
- *Liitiumiga* kombineerimisel tuleb regulaarselt jälgida mõlema aktiivse toimeaine plasmasisaldusi.
- *Klonasepaami* ja valproehapet sisaldavate ravimite koosmanustamine põhjustas absaansi nendel patsientidel, kellel eelnevalt esinesid absaansi tüüpi krambid.
- Naiste puhul, kes tarvitavad *hormonaalseid kontratseptiive*, pole suukaudsete kontratseptiivide plasmasisalduse langustendentsi täheldatud, kuna naatriumvalproaadil puudub ensüüme indutseeriv toime.
- On võimalik, et potentsiaalselt *hepatotoksilised ravimid*, sh alkohol, võivad maksatoksisust süvendada.
- Skisoafektiivse häirega patsientidel tekkis valproehappe, *sertraliini* (antidepressant) ja *risperidooni* (neuroleptikum) koosmanustamisel katatoonia.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Orfiril long'i ei tohi kasutada tütarlaste, naissoost noorukite, fertiilses eas naiste ja rasedate raviks, välja arvatud juhul, kui alternatiivsed raviviisid on ebaefektiivsed või ei ole talutavad. Ravi ajal peavad fertiilses eas naised kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit. Kui naispatsient plaanib rasestuda, tuleb võimalusel teha kõik, et minna üle asjakohasele alternatiivsele ravile enne eostamist.

Valproaadiga seotud oht rasedusele

Valproaat nii monoravimina kui mitmikravi osana on seotud raseduspatoloogiate tekkega. Olemasolevad andmed viitavad, et kaasasündinud väärarendite risk valproaadi kasutamisel mitmikravi osana on suurem kui monoravi korral.

Kaasasündinud väärarendid

Metaanalüüsi (hõlmab nii patsiendiregistreid kui ka kohordiuuringuid) andmed näitavad, et kaasasündinud väärarendiga on 10,73% raseduse ajal valproaadi monoravi saanud epilepsiahaigete naiste lastest (95% usaldusvahemik: 8,16...13,29). See ületab suurte väärarendite tekke tõenäosust üldpopulatsioonis, kus see on ligikaudu 2%..3%. Risk sõltub annusest, kuid annusepiiri, millest väiksemate annuste korral ohtu ei ole, ei ole võimalik kindlaks teha.

Olemasolevad andmed näitavad väiksemate ja suuremate väärarendite tekkesageduse tõusu. Kõige sagedasemad väärarendid on neuraalitoru defektid, näo düsmorfism, huule- ja suulaelõhe, kraniostenooos, südame, neerude ja kuse-suguorganite defektid, käte-jalgade defektid (k.a kodarluu kahepoolne aplaasia) ja erinevate organsüsteemide mitmed anomaaliad.

Arenguhäired

Andmed on näidanud, et üsasisene valproaadiga kokkupuude võib lastel põhjustada kõrvaltoimeid vaimses ja kehalises arengus. Risk on ilmselt annusest sõltuv, kuid annusepiiri, millest väiksemate annuste korral ohtu ei ole, ei ole olemasolevate andmete põhjal võimalik kindlaks teha. Täpne riski gestatsiooniperiood ei ole teada ning riski kogu raseduse kestel ei saa välistada.

Uuringud on näidanud varase arengu aeglustumist, nt hilinenud kõne ja kõndimise algust, langenud intellektuaalset võimekust, kesist kõneoskust (rääkimine ja arusaamine) ning mäluhäireid 30%...40%-l eelkooliealistest lastest, kellel oli üsasisene kokkupuude valproaadiga.

Kooliealistel lastel (6-aastased), kellel oli üsasisene kokkupuude valproaadiga, oli intelligentsuskvoot (IQ) keskmiselt 7...10 punkti madalam, kui teiste epilepsiaravimitega kokku puutunud lastel. Ehkki kaasuvate tegurite mõju ei saa välistada, on tõendeid, et valproaadiga kokku puutunud laste intellektikahjustuse risk võib olla ema IQ-st sõltumatu.

Pikaajaliste tulemuste kohta on vähe andmeid.

Olemasolevad andmed näitavad, et võrreldes uuringu üldpopulatsiooniga on valproaadiga kokku puutunud lastel suurem risk autismispektri häirete (ligikaudu kolmekordne) ja lapsee autismi (ligikaudu viiekordne) tekkeks.

Piiratud hulgal andmed viitavad, et looteas valproaadiga kokku puutunud lastel võib olla suurem tõenäosus aktiivsuse- ja tähelepanuhäire tekkeks.

Tütarlapsed, naissoost noorukid ja fertiilses eas naised (vt ülal ja lõik 4.4)

Kui naine planeerib rasedust

- Lapseootel naise rasedusaegsed toonilis-kloonilised krampid ja epileptiline seisund koos hüpoksiaga võivad olla eriti eluohtlikud rasedale ja lootele.
- Rasestuda kavatsevatel või rasedatel naistel tuleb uuesti hinnata valproaadiga ravimise vajadust.
- Kui naine kavatseb rasestuda, tuleb võimalusel teha kõik, et minna üle asjakohasele alternatiivsele ravile enne eostamist.

Ravi valproaadiga ei tohi katkestada enne kui epilepsia või bipolaarse häire ravis kogenud arst on hinnanud valproaadiga ravi kasu/riski suhet patsiendile. Kui kasu/riski suhte hoolika hinnangu alusel jätkatakse raseduse ajal ravi valproaadiga, on soovitatav:

- Kasutada väikseimat efektiivset annust ja jagada valproaadi ööpäevane annus mitmeks väikseks annuseks, mida manustatakse päeva jooksul. Teiste ravimvormide asemel tuleb eelistada toimeainet prolongeeritult vabastavaid ravimvorme, et vältida järske kontsentratsioonitõuse vereplasmas.
- Foolhappe täiendav manustamine enne rasestumist võib vähendada neuraalitoru defektide riski nagu kõikide raseduste puhul. Olemasolevad tõendid ei näita, et see hoiab ära sünnidefektid või väärarendid, mis on tingitud kokkupuutest valproaadiga.
- Rakendada spetsiaalset prenataalset monitooringut võimalike neuraalitoru defektide või teiste väärarendite kindlakstegemiseks.

Risk vastsündinule

- Vastsündinutel, kelle emad on kasutanud valproaati raseduse ajal, on väga harva teatatud hemorraagilise sündroomi juhtudest. Hemorraagilise sündroomiga kaasnevad trombotsütopeenia, hüpofibrinogeneemia ja/või teiste hüübimisfaktorite sisalduse langus. Teatatud on ka afibrinogeneemiast, mis võib lõppeda surmaga. Seda sündroomi peab siiski eristama K-vitamiinist sõltuvate hüübimisfaktorite sisalduse langusest fenobarbitaali ja ensüümindutseerijate mõjul. Seetõttu peab vastsündinutel uurima trombotsüütide arvu, fibrinogeeni taset vereplasmas, hüübivusnäitajaid ja hüübimisfaktorite sisaldust.
- Vastsündinutel, kelle emad on kasutanud valproaati raseduse kolmandal trimestril, on teatatud hüpoglükeemia juhtudest.
- Vastsündinutel, kelle emad on kasutanud valproaati raseduse ajal, on teatatud hüpotüreooosi juhtudest.
- Vastsündinutel, kelle emad on kasutanud valproaati raseduse viimasel trimestril, võivad tekkida ärajätunähud (ennekõike nt rahutus, ärrituvus, ülierutatus, närvilisus, hüperkineesia, toonuse häired, treemor, krampid ja toitumishäired).

Imetamine

Valproaat eritub rinnapiima kontsentratsioonis mis moodustab 1%...10% kontsentratsioonist ema vereseerumis. Ravi saavate naiste rinnaga toidetavatel vastsündinutel/imikutel on täheldatud hematoloogilisi häireid (vt lõik 4.8).

Tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada/mitte alustada ravi Orfiril long'iga, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Valproaadiga ravitavatel naistel on teatatud amenorröast, hulgitsüstilistest munasarjadest ja testosteroonitaseme tõusust (vt lõik 4.8). Valproaat võib kahjustada ka meeste viljakust (vt lõik 4.8).

Teatiseid viitavad, et fertiilsushäired on pöörduvad pärast ravi lõpetamist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kui patsient kavatseb juhtida liiklusvahendit või tegelda teiste ohtlike tegevustega, tuleb arvestada, et toimed kesknärvisüsteemile (nagu unisus või segasus) võivad reaktsioonikiirust sel määral muuta, et patsiendi võime juhtida liiklusvahendit, käsitseda masinaid või sooritada kukkumis- või õnnetusjuhtumiohtlikke tegevusi on halvenenud olenemata sellest, milline see on ravitava seisundi tõttu. Selline toime on enam väljendunud suuremate annuste puhul ja valproehappe koosmanustamisel teiste kesknärvisüsteemi mõjutavate ravimitega, samuti alkoholiga.

4.8 Kõrvaltoimed

Sagedamini esinevateks kõrvaltoimeteks on naatriumvalproaadi puhul seedetrakti häired, mida esineb ligikaudu 20% patsientidest. Sagedamini esinevad kõrvaltoimed on rasvumine ja polütsüstiliste munasarjade sündroom ($\geq 1\%$ kuni $< 10\%$). On täheldatud raske (ja isegi surmaga lõppeva) maksa- ja pankreasekahjustuse juhtusid, eriti lastel, keda ravitakse suurte annustega või valproehappe ja teiste epilepsiavastaste ravimite kombinatsiooniga (kliinilised tunnused vt ka lõik 4.4 „Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel”).

Kõrvaltoimed on klassifitseeritud esinemissageduse vähenemise järjekorras:

väga sage ($> 1/10$);

sage ($> 1/100$ kuni $< 1/10$);

aeg-ajalt ($> 1/1000$ kuni $< 1/100$);

harv ($> 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$);

väga harv ($< 1/10\,000$);

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired

Sage: leukopeenia, trombotsütopeenia

Harv: agranulotsütoos, vere punaliblede aplaasia
Väga harv: veritsusaja pikenemine, pantsütopeenia, aneemia, luuüdikahjustus, fibrinogeeni ja/või hüübivusfaktori VIII kontsentratsiooni langus, trombotsüütide agregatsiooni häired, neutropeenia, lümfotsütopeenia

Immuunsüsteemi häired

Aeg-ajalt: angioödeem
Harv: erütematoosne luupus
Väga harv: allergilised reaktsioonid (vt ka *Naha ja nahaaluskoe kahjustused*)

Endokriinsüsteemi häired

Aeg-ajalt: antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH)
Harv: hüperandrogenism

Ainevahetus- ja toitumishäired

Sage: hüperammoneemia*¹, söögiisu tõus või langus
Harv: hüperinsulineemia
Väga harv: hüponatreemia

Psühhiaatrilised häired

Harv: segasus, hallutsinatsioonid, ärrituvus

Närvisüsteemi häired

Sage: unisus, treemor, paresteesiad, somnolentsus
Aeg-ajalt: mööduv kooma, osadel juhtudel koos krampide sagenemisega, letargia*²
Harv: stuupor*², ataksia, spastilisus, peavalu, hüperaktiivsus
Väga harv: entsefalopaatia*³, ajuatroofiaga seotud dementsus (pöörduv pärast ravi lõpetamist), ekstrapüramidaalsed häired, näiteks parkinsonistlik sündroom (pöörduv)
Teadmata: krampihoogude süvenemine, sedatsioon

Kõrva ja labürindi kahjustused

Sage: kuulmislangus (pöörduv või pöördumatu)
Väga harv: kõrvade kumisemine

Vaskulaarsed häired

Sage: verejooks
Harv: vaskuliit

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired

Väga harv: eosinofiilne pleuraefusioon

Seedetrakti häired

Väga sage: kõhuvalu, oksendamine, iiveldus
Sage: kõhulahtisus
Harv: pankreatiit (mõnikord surmaga lõppev, vt lõik 4.4), sõlmeerituse suurenemine

Maksa ja sapiteede häired

Harv: raske maksakahjustus*⁴ (mõnikord surmaga lõppev, vt lõik 4.4), sealhulgas maksapuudulikkus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage: juuste ajutine väljalangemine, juuste pleekimine ja lokkiminek
Harv: multiformne erüteem, eksanteem
Väga harv: Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs (st Lyell'i sündroom), ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-i sündroom)
Teadmata: hirsutism (nt polütsüstiliste munasarjade sündroomi tagajärjel)

Lihaskoe ja sidekoe kahjustused

Teadmata: On teatatud luutiheduse vähenemisest, osteopeeniast, osteoporoosist ja luumurdudest nendel patsientidel, kes saavad valproaadiga pikaajalist ravi. Valproaadi toime mehhanism luukoe ainevahetusele ei ole teada

Neerude ja kuseteede häired

Väga harv: Fanconi sündroom (metaboolne atsidoos, fosfatuuria, aminoatsiduuria, glükosuuria, pöörduv pärast ravi lõpetamist), enurees lastel

Teadmata: neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit, neerufunktsiooni halvenemine

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage: polütsüstiliste munasarjade sündroom, amenorröa

Harv: meeste viljatus⁵, düsmenorröa

Teadmata: ebanormaalne spermatogenees (spermatooside vähenenud arv ja/või liikuvus)⁵

Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired

Kaasasündinud väärendid ja arenguhäired (vt lõigud 4.4 ja 4.6)

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: hüpotermia, perifeersed tursed

Uuringud

Sage: kehakaalu tõus (polütsüstiliste munasarjade sündroomi riskitegur (vt ka lõik 4.4), kehakaalu langus, maksaensüümide sisalduse suurenemine

Harv: insuliinilaadset kasvufaktorit siduva valgu I vähenemine

Väga harv: kõrvaltoimed kilpnäärme funktsiooni analüüsis (kliiniline tähendus on teadmata)

*¹ Kui maksafunktsiooni näitajad on muutusetä, ei ole isoleeritud ja mõõdukalt väljendunud hüperammoneemia korral vaja ravi lõpetada.

*² Stuuropi ja letargia juhtumid on vahel esinenud koos krampide esinemissageduse suurenemisega, mis mõõdub pärast annuse vähendamist või ravi lõpetamist. Enamik nendest juhtudest ilmnesid kombineeritud ravi korral (eriti koos fenobarbitaali või topiramaadiga) või pärast kiiret annuse suurendamist.

*³ Harvadel juhtudel on täheldatud tundmatu patogeneesiga entsefalopaatia teket lühikese aja jooksul pärast valproehapet sisaldava ravimi kasutamist; ravi katkestamisel entsefalopaatia laheneb. Mõnel taolisel juhul on kirjeldatud ammooniaagi taseme tõusu ja fenobarbitaaliga kombineerimisel fenobarbitaali taseme tõusu. Isoleeritud juhtudel, eriti suurte annuste korral või teiste antiepileptikumidega kombineerimisel, on esinenud kroonilist entsefalopaatia. Nimetatud juhtumitega kaasnesid neuroloogilised sümptomid ja kõrgemate kortikaalsete funktsioonide häire, mille etioloogia pole samuti selge.

*⁴ Erilist tähelepanu tuleb pöörata järgmistele maksakahjustuste tunnustele: antiepileptilise toime nõrgenemine, mida iseloomustab epileptiliste hoogude taastumine või sagenemine, füüsiline nõrkus, söögiisu puudus, iiveldus või korduv oksendamine, ebaselge põhjusega ülakeha valud, üldiste või lokaalsete tursete teke, loidus, teadvuse häired koos segasuse tekkega, erutus ja liikumishäired. Väga harvadel juhtudel on täheldatud ka sarnase kliinilise pildiga pankreatilist kahjustust. Nimetatud kliiniliste tunnuste osas tuleb hoolikalt jälgida lapsi ja väikelapsi. Kui mainitud sümptomid on püsiva või raske iseloomuga, tuleb lisaks põhjalikule kliinilisele läbivaatusele korraldada ka vastavad laboratoorsed analüüsid (vt lõik 4.4).

*⁵ On andmeid, et see muutus on taanduv valproaatravi katkestamise järgselt (vt lõik 4.6).

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Intoksikatsiooni hindamisel tuleb arvesse võtta hulgmürgistuse võimalust mitmete ravimite tarvitamise tulemusena (nt enesetapukatsete korral).

Referentsvahemikus (340...700 mikromooli/l) on valproehappe toksilisus väike. Väga harva on nii lastel kui ka täiskasvanutel esinenud ägedat valproehappe mürgistust vereseerumi sisaldusega üle 700 mikromooli/l. Kirjanduses on andmeid üksikute surmaga lõppenud mürgistuste kohta nii ägeda kui ka kroonilise üleannustamise tulemusena.

Üleannustamise sümptomid

Mürgistusega kaasnevaid sümptomeid iseloomustab segasus, sedatsioon või isegi kooma, müasteenia ja hüpo- või arefleksia. Eraldiseisvatel juhtudel on täheldatud ka hüpotensiooni, mioosi, südameveresoonekonna ja hingamiseldkonna häireid, ajuturset, metaboolset atsidoosi, hüpokaltseemiat ja hüpernatreemiat. Nii lastel kui ka täiskasvanutel provotseerib suur plasmakontsentratsioon ebanormaalseid neuroloogilisi reaktsioone, nagu suurenenud krambivalmidus ja muutused käitumises.

Üleannustamise ravi

Spetsiifilist antidooti pole. Seetõttu peab ravi piirduma üldiste meetmete rakendamisega, eesmärgiga eemaldada aktiivne toimeaine organismist ja toetada elutähtsaid funktsioone. Suukaudse üleannustamise puhul tuleb esile kutsuda oksendamine ja/või teha maoloputus ja kui võimalik, siis 30 minuti jooksul pärast ravimi allaneelamist anda aktiveeritud sütt. Sellisel juhul on vajalik intensiivne meditsiiniline jälgimine.

Abiks võib olla hemodialüüs või diureesi forsseerimine. Peritoneaaldialüüsi toime on nõrk.

Aktiivsöe hematogeense perfusiooni või täieliku plasmavahetuse ja vereülekande efektiivsuse kohta on kogemused olnud siiani ebapiisavad. Seetõttu on, eriti laste puhul, soovitatav statsionaarne intensiivravi ilma spetsiaalsete detoksifikatsioonitehnikate rakendamiseta, jälgides samal ajal siiski plasmasisaldusi.

On teatatud intravenoosselt manustatud naloksiooni efektiivsest kasutamisest teadvuse hägustumise või kao korral.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Epilepsiavastased ained; Rasvhappe derivaadid.

ATC-kood: N03AG01

Valproehape on antiepileptikum, millel puudub struktuurne sarnasus teiste antikonvulsantide aktiivsete koostisainetega. Valproehappe krambivastast efektiivsust on näidatud nii katseloomadel kui ka inimestel. Aktsepteeritavaks seletuseks on GABA-vahendatud inhibitsiooni suurenemine presünaptilise toime mõjul GABA metabolismile ja/või postsünaptiline toime närvirakkude membraanide ionikanalitele.

Erinevate ravimite transportimisel osalevad transportvalgud eemaldavad ajast ravimeid ja võivad vähendada epilepsiaravimite kontsentratsiooni nende toimekohas. Nimetatud transportvalgude liigne ekspressioon võib viia resistentsusele ravimi suhtes ja *status epilepticus*'e või ravimiresistentse epilepsia tekkele. Prekliinilistes ja *in vitro* uuringutes on näidatud, et valproehapet ei eemaldata ajast erinevate ravimite transportimisel osalevate transportvalgude poolt. Seetõttu on antud mehhanismiga resistentsuse teke valproehappe suhtes vähe tõenäoline.

Valproehappe lahustuvus vees on väike (1:800), naatriumvalproaadi lahustuvus vees on hea (1:0,4).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Suukaudse manustamise järel imenduvad valproehape ja selle naatriumisool seedetraktist kiiresti ja peaaegu täielikult ja nende biosaadavus on ligikaudu 100%.

Jaotumine

Maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg sõltub ravimvormist. Valproaadi biosaadavuse osas ei täheldatud depoopreparaatide ja gastroresistentsete tablettide osas olulist erinevust. Depoograanulite või kapslite manustamise järgselt saavutati maksimaalne plasmakontsentratsioon 6...8 tunni jooksul. Vereplasma valproaadisisaldus kõikus depoopreparaatide manustamisel vähem kui kiirelt imenduvate preparaatide manustamisel.

Annuse ja plasmasisalduse vaheline seos on lineaarne. Otsene seos valproehappe plasmasisalduse ja efektiivsuse vahel puudub, ent referentsvahemikuks peetakse tavaliselt väärtusi 340...700 mikromooli/l. 700 mikromooli/l ületamisel võivad sagedamini esineda kõrvaltoimed. Ravi alustamisel säilitusannustega saabub stabiilne plasmakontsentratsioon 3...4 päevaga.

Jaotusruumala on vanusest sõltuv ning jääb tavaliselt 0,13...0,23 l/kg vahele (noorukitel 0,13...0,19 l/kg).

Plasmavalkudega (peamiselt albumiin) seondub kuni 90...95% valproehappest. Annuste suurendamisel seondumine valkudega väheneb. Plasmavalkudega seondumine on väiksem eakatel ja neeru- või maksafunktsiooni häirega patsientidel. Ühes uuringus täheldati vaba aktiivse toimeaine sisalduse tõusu (8,5% kuni enam kui 20%) oluliselt langenud neerufunktsiooniga patsientidel.

Raseduse korral kiireneb maksa- ja neerukliirens, samuti tõuseb kolmandal trimestril jaotusruumala, millega võib kaasneda plasmasisalduste vähenemine vaatamata sellele, et annus on sama. Lisaks on raseduse kestel täheldatud muutusi seondumises plasmavalkudega, mille tagajärjel tõusis vaba (terapeutiliselt aktiivse) valproehappe sisaldus.

Valproehape läbib platsentaarbarjääri ja eritub rinnapiima. Stabiilse kontsentratsiooni korral on kontsentratsioon rinnapiimas ligikaudu 10 korda väiksem kui plasmas.

Valproehappe kontsentratsioon seljaajuvedelikus on 10 korda väiksem kui plasmas.

Biotransformatsioon

Biotransformatsioon leiab aset glükuroniseerimise ning beeta-, oomega- ja oomega-1-oksüdatsiooni teel. Ligikaudu 20% manustatud annusest eritub uriini glükuronidestrina. Esineb üle 20 metaboliidi, neist oomegaoksüdatsiooni teel tekkivaid peetakse hepatotoksilisteks. Alla 5% manustatud valproehappe annusest eritub uriiniga muutmatusel kujul. Tähtsaimaks metaboliidiks on 3-ketoalproehape, millest 3...60% jõuab uriini.

Eritumine

Tervetel inimestel on plasmakliirens 5...10 ml/min; kliirens tõuseb, kui manustatakse ensüümindutseerivaid epilepsiavastaseid aineid (epileptikutel mõõdeti tulemuseks 12,7 ml/min). Monoteraapia korral on aktiivse toimeaine keskmiseks poolväärtusajaks 12...16 tundi, mis pikaajalise ravi käigus ei muutu.

Vastsündinutel ja väikelastel vanuses kuni 18 kuud jäävad plasma poolväärtusajad 10 ja 67 tunni vahele. Pikimaid poolväärtusaegu täheldati vahetult pärast sündi; pärast 2. elukuu täitumist lähenesid väärtused täiskasvanute omadele.

Maksahaigusega patsientidel on poolväärtusaeg pikenenud. Üleannustamisel on täheldatud poolväärtusaegu kestusega kuni 30 tundi.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisus

Rottidel ja koertel läbiviidud korduvtoksilisuse uuringute käigus on täheldatud testikulaarset atroofiat, *vas deferens*'i degeneratsiooni ja ebapiisavat spermatogeneesi, samuti muutusi kopsudes ja eesnäärmes. Nimetatud leidude kliiniline olulisus on ebaselge.

Valproehape on hiirtele, rottidele ja küülikutele teratogeenne. Mutageense potentsiaali uuringute käigus pole mutageenset toimet täheldatud. Rottidel ja hiirtel läbiviidud kartsinogeensete uuringute käigus täheldati isastel rottidel suurte annuste korral subkutaanse fibrosarkoomi esinemissageduse tõusu.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Orfiril long 150 mg ja Orfiril long 300 mg:

Kapsli sisu:

Kaltsiumstearaat

Veevaba kolloidne ränidioksiid (metüleeritud)

Ammooniummetakrülaadi kopolümeer B-tüüpi

Etüülselluloos

Dibutüülsebakaat

Oleiinhape

Sorbiinhape

Naatriumhüdroksiid

Kapsli kest:

Želatiin

Indigokarmiin (E 132)

Naatriumlauryülsulfaat

Orfiril long 300 mg sisalduses on täiendav: kinoliinkollane (E 104)

Orfiril long 500 mg ja Orfiril long 1000 mg:

Kaltsiumstearaat

Veevaba kolloidne ränidioksiid (metüleeritud)

Ammooniummetakrülaadi kopolümeer B-tüüpi

Etüülselluloos, dibutüülsebakaat

Oleiinhape

Sorbiinhape

Naatriumhüdroksiid

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Tabletipurk, kotike või blisterpakend (150 mg) 3 aastat

Blisterpakend (300 mg) 18 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

Orfiril long 300 mg blisterpakendis: hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Orfiril long 150 mg (blisterpakendis ja tabletipurgis), Orfiril long 300 mg (tabletipurgis), Orfiril long 500 mg ja Orfiril long 1000 mg: hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Orfiril long 150 mg ja Orfiril long 300 mg:

100 kapslit blisterpakendis (Alu/Alu) või tabletipurgis (PP, PE).

Orfiril long 500 mg ja Orfiril long 1000 mg:

100 kotikest (Paber/Alu/PE).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
D-22335 Hamburg
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Orfiril long 150 mg: 326200

Orfiril long 300 mg: 326300

Orfiril long 500 mg: 326400

Orfiril long 1000 mg: 326100

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

Orfiril long 150 mg: 27.10.2000

Orfiril long 300 mg: 27.10.2000

Orfiril long 500 mg: 27.10.2000

Orfiril long 1000 mg: 27.10.2000

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev:

Orfiril long 150 mg: 29.09.2009

Orfiril long 300 mg: 22.12.2009

Orfiril long 500 mg: 22.12.2009

Orfiril long 1000 mg: 22.12.2009

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2015