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 150, 150 mg gastroresistentsed tabletid
Orfiril 300, 300 mg gastroresistentsed tabletid
Orfiril 600, 600 mg gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 150/300/600 mg naatriumvalproaati
(vastab 130,14/260,28/520,56 mg valproehappele).

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d):
Üks gastroresistentne Orfiril 300 mg tablett sisaldab 1,8 mmol (41,4 mg) naatriumi.
Üks gastroresistentne Orfiril 600 mg tablett sisaldab 3,6 mmol (82,8 mg) naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett.

Orfiril 150, Orfiril 300
Valge või veidi kollakas ümar kuplikujuline gastroresistentne tablett.
Orfiril 600
Valge või veidi kollakas piklik kuplikujuline gastroresistentne tablett.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Epilepsia.

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.

Märkus: Väikelastel on naatriumvalproaat esmavaliku ravim ainult erandjuhtudel; seda tuleb kasutada äärmiselt ettevaatlikult, pärast riski-kasu suhte kaalumist ning võimalusel ainult monoteraapiana.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Tütarlapsed, naissoost noorukid ning rasestumisvõimelised ja rasedad naised

Ravi Orfiril'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'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.

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.
Individuaalne annustamine sõltuvalt ravivastusest. Ravi käigus tuleb jälgida ka naatriumvalproaadi plasmakontsentratsiooni. Rakendada tuleb väikseimat annust, mille korral saavutatakse optimaalne kontroll hoogude üle. Ravitoime saavutatakse tavaliselt kontsentratsioonide 340...700 µmol/l (50...100 mg/l) juures.
Soovitatavaks algannuseks on täiskasvanutel ja lastel 5...10 mg/kehakaalu kg kohta, jagatuna 2...4 annuseks. Vajadusele vastavalt suurendatakse seda annust hiljem 5 mg/kg kaupa 4...7-päevaste intervallide järel. Muude antiepileptikumide kasutamisel tuleb patsienti jälgida mistahes toksiliste sümptomite ja ravimi plasmasisalduste suhtes (vt lõik 4.5).

Keskmised ööpäevased säilitusannused on järgmised:

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

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

Täiskasvanute maksimaalne soovitatav annus on 2400 mg ööpäevas. Ülalnimetatust suuremate annuste rakendamine on harva vajalik. Sellisel juhul vajab patsient jälgimist.

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 naatriumvalproaadi 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. Keskmised päevaannused varieeruvad vahemikus 1000…2000 mg naatriumvalproaati. Patsiente, kes saavad päevaannuseid, mis ületavad 45 mg/kg, tuleb hoolikalt jälgida. Bipolaarse meeleoluhäire puhul esineva mania episoodide ravi peab olema individuaalselt kohandatud kasutades väikseimat efektiivset annust.

Lapsed ja noorukid
Orfiril 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 jagada 2...4 üksikannuseks. Gastroresistentsed Orfiril tabletid tuleb neelata alla tervelt, juues peale nt 1 klaasi vett. Ravimit võetakse 1 tund enne sööki.

4.3 Vastunäidustused

Naatriumvalproaadi kasutamine ei ole lubatud järgmistel patsientidel:
- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes,
- eelnev või olemasolev maksahaigus ja/või maksa või pankrease olemasolev raske funktsioonihäire,
- perekonnaanamneesis maksahaigus,
- anamneesis õe või venna surm valproaadi kasutamise ajal tekkinud maksafunktsiooni häire tõttu,
- porfüüria,
- hüübimishäired või trombotsütopeenia.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Naatriumvalproaati peab kasutamaerilise 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 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 monoteraapiana.

Maksa- ja pankreasekahjustus
Harvadel juhtudel on lastel ja noorukitel täheldatud rasket letaalse lõppega 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 monoteraapiana. 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 asteenia, halb enesetunne, isutus, letargia, turse ja uimasus, millega võib mõningatel juhtudel kaasneda korduv oksendamine ja kõhuvalu;
- epilepsiaga 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 tekib tõsise maksafunktsiooni languse või pankreasekahjustuse kahtlus või kui tekivad seletamatud häired üldises seisundis või esineb kalduvus verejooksudele. Ravi katkestamise kriteeriumiteks loetakse suuremat kui 2...3-kordset tõusu seerumi aspartaataminotransferaasi (AST) ja alaniinaminotransferaasi (ALT) väärtustes, ebanormaalselt pikenenud protrombiiniaeg, alkaalse fosfataasi ja bilirubiini väärtuste tõus ja muutused proteiinisisalduses ning kerge (1,5...2-kordne) maksa transaminaaside sisalduse suurenemine samaaegse ägeda, palavikuga kulgeva infektsiooniga.

Järgnev kliiniliste ja laboratoorsete uuringute ajagraafik on kehtiv **laste ja noorukite (< 15 a)** puhul:
Enne ravi algust, seejärel kord kuus 6 kuu jooksul ning pärast seda kaks korda iga 3 kuu tagant. 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 algust läbiviidavad laboratoorsed uuringud:
Kliinilise vere analüüs, sh trombotsüüdid, hüübivusandmed (tromboplastiini aeg = PTT-SPA, fibrinogeen), seerumi amülaas, AST, ALT, alkaalne fosfataas, totaalne bilirubiin, üldvalk, veresuhkur.

Ravi kestel läbiviidavad laboratoorsed uuringud:
Kliiniliste anomaaliate 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 anomaaliate puudumisel 2...3 uuringust (vastavalt kliinilisest ja laboratoorsest) aastas.

Järgnev kliiniliste ja laboratoorsete uuringute ajagraafik on kehtiv **noorukite (> 15 a) ja täiskasvanute** puhul:
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 hoogude 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 teiste epilepsiavastaste ravimite puhul, võivad ka valproaadiga mõnel patsiendil krambihood 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 antagoniste.

Ravi katkestamine
Naatriumvalproaatravi katkestamine või üleminek teisele antiepileptikumile peab olema ettevaatlik ja järk-järguline. Äkilised muudatused võivad põhjustada epilepsiahoogude sagenemist.

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, soovitades erinevaid võimalusi selle vältimiseks, et kehakaalu tõus on polütsüstilise munasarja sündroomi riskitegur (vt lõik 4.8).

Tütarlapsed/naissoost noorukid/rasestumisvõimelised naised/rasedus.
Orfiril'i tohi kasutada tütarlaste, naissoost noorukite, rasestumisvõimeliste 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 rasestumisvõimeline naine, kes saab ravi Orfiril'iga, planeerib rasedust või rasestub.

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal kasutama efektiivset rasestumisvastast vahendit ja neid tuleb teavitada ohtudest, mis on seotud Orfiril'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 veendunud, 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 eksekretsiooniuuringu 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 suitsiidaalne käitumine
Suitsiidimõtteid ja suitsiidaalset 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.

Naatriumisisaldus
Orfiril 300 mg sisaldab 1,8 mmol (41,4 mg) naatriumi ühes tabletis.
Orfiril 600 mg sisaldab 3,6 mmol (82,8 mg) naatriumi ühes tabletis.
Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisisaldusega 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:

Ensüümiinduktsiooniga antiepileptikumid (fenobarbitaal, primidoon, fenütoiin ja karbamasepiin) suurendavad valproehappe eritumist ning nõrgendavad seetõttu preparaadi toimet. Ensüüme indutseerivate ravimitega kooskasutamine võib suurendada maksatoksilisuse ja hüperammoneemia tekkeohtu.

Annusest sõltuvalt suurendab **felbamaat** vaba valproehappe plasmasisaldust lineaarselt ligikaudu 18%.

Meflokviin suurendab valproehappe lagundamist ja võib suurendada ka hoogude sagedust. Seetõttu võib koosmanustamine viia epilepsiahoogude tekkele.

Valproehappe seerumisisaldust võib tõsta koosmanustamine **tsimetidiini**, **fluoksetiini** ja **erütromütsiiniga**. 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% umbes 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 veritsusohtu. Seetõttu on koosmanustamise korral soovitatav regulaarselt kontrollida verehüübivuse näitajaid. Atsetüülsalitsüülhape vähendab ka valproehappe seondumist plasmavalkudega. Seetõttu on soovitatav verehüübivuse regulaarne kontroll. Naatriumvalproaadi ja atsetüülsalitsüülhappe kooskasutamine on keelatud eriti imikutel ja väikelastel esineva palaviku ja valude puhul.

Rifampitsiin võib langetada valproaadi sisaldust veres vähendades niimoodi ravitoimet. Seetõttu võib olla vajalik valproaadi annuse kohandamine, kui samaaegselt kasutatakse rifampitsiini.

Valproehape mõjutab järgmisi ravimeid:

Valproaadi poolt indutseeritud **fenobarbitaali** sisalduse tõus, mis võib manifesteeruda raskekujulise sedatsioonina, omab erilist kliinilist tähendust. Selle tekkel tuleb fenobarbitaali või primidooni annust vähendada (primidoon metaboliseerub osaliselt fenobarbitaaliks). Seetõttu soovitatakse hoolikat jälgimist, eriti kombinatsioonravi esimese 15 päeva jooksul.

Valproehape võib põhjustada vaba (mitteseotud) **fenütoiini** taseme ajutist arvestatavat tõusu, kuid kooskasutamisel kogu fenütoiini tase langeb. Tavaliselt pole sellel mingit kliinilist tähendust, kuna vaba fenütoiini hulk jääb piisavaks. Kuid kõrvaltoimete risk, eriti ajukahjustuse oma, võib suureneda (vt lõik 4.8).

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. Valproehapet sisaldavate ravimite kombineerimisel lamotrigiiniga suureneb nahareaktsioonide tekkimise risk.

Naatriumvalproaat suurendab **etosuktsimiidi** plasmasisaldust, suurendades kõrvaltoimete riski. Nende kahe ravimi kombineerimisel on soovitatav kontrollida etosuktsimiidi 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:

Barbituraatide, **bensodiasepiinide** (nt diasepaam, lorasepaam, klonasepaam), **neuroleptikumide, antidepressantide** või **MAO inhibiitoritega** kombineerimisel võib naatriumvalproaat potentseerida nende ravimite tsentraalset pärssivat toimet.

Mõningatel juhtudel võib valproehappe ja **topiramaadi** kooskasutamisel tekkida hüperammoneemia koos entsefalopaatiaga või ilma. Nende kahe ravimiga ravitavaid patsiente tuleb hoolikalt jälgida hüperammoneemilise entsefalopaatia nähtude ja sümptomite 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. Lastel võib tõusta vereseerumi fenütoiinitase klonasepaami ja valproehappe koosmanustamisel.

Naiste puhul, kes tarvitavad **hormonaalseid kontratseptiive**, pole suukaudsete kontratseptiivide plasmasisalduse langustendentsi täheldatud, kuna naatriumvalproaadil puudub ensüüme indutseeriv toime.

On võimalik, et potentsiaalselt **hepatotoksilised ravimid**, samuti alkohol võivad maksatoksilisust süvendada.

Skisoafektiivse häirega patsientidel tekkis valproehappe, **sertraliini** (antidepressant) ja **risperidooni** (neuroleptikum) koosmanustamisel katatoonia.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Orfiril'i ei tohi kasutada tütarlaste, naissoost noorukite, rasestumisvõimeliste naiste ja rasedate raviks, välja arvatud juhul, kui alternatiivsed raviviisid on ebaefektiivsed või ei ole talutavad. Ravi ajal peavad rasestumisvõimelised 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 neuraaltoru defektid, näo düsmorfism, huule- ja suulaelõhe, kraniostenoos,

südame, neerude ja kuse-suguorganite defektid, käte-jalgade defektid (k.a kodarluu kahepoolne aplaasia) ja erinevate organsüsteemide mitmed anomaaliad.

Arenguhäired
Andmed näitavad, 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 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.
Pika-ajaliste tulemuste kohta on vähe andmeid.
Olemasolevad andmed näitavad, et võrreldes uuringu üldpopulatsiooniga on valproaadiga kokku puutunud lastel suurem risk autismispektri häirete (ligikaudu kolmekordne) ja lapseea autismi (ligikaudu viiekordne) tekkeks.
Piiratud hulgal andmed viitavad, et looteeas valproaadiga kokku puutunud lastel võib olla suurem tõenäosus aktiivsus- ja tähelepanuhäire tekkeks.

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

Kui naine planeerib rasedust
- Lapseootel naise rasedusaegsed toonilis-kloonilised krambid ja epileptiline seisund koos hüpoksiga 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 neuraaltoru defektide riski nagu kõikide raseduste puhul. Olemasolevad tõendid ei näita, et see hoiab ära sünnidefektid ja väärarendid, mis on tingitud kokkupuutest valproaadiga.
- Rakendada spetsiaalset prenataalset monitooringut võimalike neuraaltoru defektide või teiste väärarendite kindlakstegemiseks.

<u>Risk vastsündinule</u>
- Vastsündinutel, kelle emad on kasutanud valproaati raseduse ajal, on väga harva teatatud hemorraagilise sündroomi juhtudest. Hemorraagilise sündroomiga kaasnevad trombotsütopeenia, hüpofibrinogeneemia ja/või 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 hüpotüreoosi juhtudest.
- Vastsündinutel, kelle emad on kasutanud valproaati raseduse viimasel trimestril, võivad tekkida ärajätunähud (ennekõike nt rahutus, ärrituvus, ülierutatus, närvilisus, hüperkineesia, toonuse häired, treemor, krambid ja toitumishäired).

Imetamine
Valproaat eritub rinnapiima kontsentratsioonis mis moodustab 1%...10% kontsentratsioonist ema vereseerumis. Ravi saavate naiste rinnaga toidetavatel vastsündinutel ja imikutel on täheldatud hematoloogilisi häireid (vt lõik 4.8).
Tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või lõpetada/mitte alustada ravi Orfiril'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).
Teatised 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. Levinud kõrvaltoimeteks on kehakaalu tõus ja polütsüstilised munasarjad (≥1% - <10%). Raskeid (ja isegi surmaga lõppenud) maksakahjustuse juhte on täheldatud iseäranis lastel, keda on ravitud suurte annustega või kombineerimise korral teiste antiepileptikumidega.

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:	Trombotsütopeenia, leukopeenia.
Aeg-ajalt:	Verejooks.
Väga harv:	Luuüdikahjustus, fibrinogeeni ja/või hüübivusfaktori VIII kontsentratsiooni langus, trombotsüütide agregatsiooni häired, pikenenud veritsusaeg, lümfotsütopeenia, neutropeenia, pantsütopeenia, aneemia, vere punaliblede aplaasia.
Teadmata sagedusega:	Agranulotsütoos.

Immuunsüsteemi häired
Harv: Erütematoosne luupus .
Väga harv: Ravimlööve koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (DRESS-i sündroom).
On teatatud allergilistest reaktsioonidest (vt ka Naha ja nahaaluskoe kahjustused).
Teadmata sagedusega: Angioödeem.

Endokriinsüsteemi häired
Harv: Hüperandrogenism.

Ainevahetus- ja toitumishäired
Sage: Hüperammoneemia*[1], kehakaalu tõus (riskitegur polütsüstiliste munasarjade sündroomi tekkeks, vt lõik 4.4) või langus, isu tõus või langus
Harv: Hüperinsulineemia, insuliinisarnast kasvufaktorit siduva proteiin I madal sisaldus.
Väga harv: Hüponatreemia, antidiureetilise hormooni liignõristuse sündroom (SIADH).
Teadmata sagedusega: On andmeid kilpnäärme funktsionaalsete näitajate muutuste kohta. Nimetatu kliiniline tähtsus on ebaselge.

Psühhiaatrilised häired
Harv: Ärrituvus, hallutsionatsioonid, segasus.

Närvisüsteemi häired
Sage: Unisus, somnolentsus, treemor, paresteesiad.
Aeg-ajalt: Mööduv kooma, osadel juhtudel koos krampide sagenemisega.
Harv: Peavalu, hüperaktiivsus, spastilisus, ataksia, stuupor*[2].
Väga harv: Entsefalopaatia*[3], ajuatroofiaga seotud dementsus (pöörduv pärast ravi lõpetamist), ekstrapüramidaalsed häired näiteks parkinsonistlik sündroom (mööduv).
Teadmata sagedusega: Krambihoogude süvenemine, sedatsioon, letargia*[2].

Kõrva ja labürindi kahjustused
Väga harv: Kuulmislangus (pöörduv või pöördumatu), kõrvade kohisemine.
Teadmata sagedusega: Kuulmiskadu (pöörduv või pöördumatu).

Vaskulaarsed häired
Harv: Vaskuliit.

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired
Teadmata sagedusega: Eosinofiilne pleuraefusioon.

Seedetrakti häired
Väga sage: Valu, iiveldus, oksendamine.
Sage: Kõhulahtisus.
Harv: Pankreatiit, mõnikord surmaga lõppev (vt lõik 4.4), süljeerituse suurenemine.

Maksa ja sapiteede häired
Sage: Maksaensüümide aktiivsuse tõus.
Harv: Raske maksakahjustus*[4], sealhulgas maksapuudulikkus (vt lõik 4.4).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Sage:	Juuste ajutine väljalangemine, juuste pleekimine ja lokkiminek.
Harv:	Eksanteem, multiformne erüteem.
Väga harv:	Stevensi-Johnsoni sündroom, Lyell'i sündroom.
Teadmata sagedusega:	Hirsutism (nt polütsüstiliste munasarjade sündroomi tagajärjel).

Lihas-skeleti ja sidekoe kahjustused

Teadmata sagedusega:	On teatatud luutiheduse vähenemisest, osteopeeniast, osteoporoosist ja luumurdudest nendel patsientidel, kes saavad valproehappega pikaajalist ravi. Naatriumvalproaadi toimemehhanism 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 sagedusega:	Neerupuudulikkus, interstitsiaalne nefriit, neerufunktsiooni halvenemine.

Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired

Sage:	Amenorröa, polütsüstiliste munasarjade sündroom.
Harv:	Düsmenorröa, meeste viljatus[*5].
Teadmata sagedusega:	Ebanormaalne spermatogenees (spermatosoidide vähenenud arv ja/või liikuvus)[*5].

Kaasasündinud, perekondlikud ja geneetilised häired

Kaasasündinud väärarendid ja arenguhäired (vt lõigud 4.4 ja 4.6).

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv:	Hüpotermia, tursed.

*[1] Kui maksafunktsiooni näitajad on muutuseta, ei ole isoleeritud ja mõõdukalt väljendunud hüperammoneemia korral vaja ravi lõpetada. Hüperammoneemia korral koos neuroloogiliste sümptomitega võib olla vajalik ammoniaagi ja valproaadi vereplasma sisalduse jälgimine (vt lõik 4.4).

*[2] Stuupori ja letargia juhtumid on vahel esinenud koos krampide esinemissageduse suurenemisega, mis möödub 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 lahenes. 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 entsefalopaatiat. 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, isupuudus, iiveldus või korduv oksendamine, ebaselge põhjusega ülakõhuvalud, üldiste või lokaalsete tursete teke, loidus, teadvuse häired koos segasuse tekkega, erutus ja liikumishäired. Väga harvadel juhtudel on täheldatud ka sarnase kliinilise pildiga pankreaatilist 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 viiteid, et see toime on pärast valproaadi kasutamise lõpetamist pöörduv (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 hulgimürgistuse võimalust mitmete ravimite tarvitamise tulemusena (nt enesetapukatsete korral).

Referentsvahemikus (340...700 µmol/l) on valproehappe toksilisus väike. Väga harva on nii lastel kui ka täiskasvanutel esinenud ägedat valproehappe mürgistust vereseerumi sisaldusega üle 100 µg/ml. 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, südame-veresoonkonna ja hingamiselundkonna häireid, ajuturset, metaboolset atsidoosi, hüpokaltseemiat ja hüpernatreemiat. Täiskasvanutel ja lastel provotseerib kõrge plasmasisaldus ebaadekvaatseid neuroloogilisi reaktsioone ja muutusi käitumises.

Üleannustamise ravi
Spetsiifilist antidooti pole. Seetõttu peab ravi piirduma üldiste meetmete rakendamisega, eesmärgiga eemaldada aktiivne toimeaine organismist ja toetada elutähtsaid funktsioone. Suukaudse intoksikatsiooni korral tehakse 30 minuti jooksul pärast üleannustamist maoloputus ja manustatakse aktiivsütt. 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.
Mõnedel juhtudel on edukalt kasutatud naloksooni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: 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 ioonkanalitele.

Erinevate ravimite transportimisel osalevad transportvalgud eemaldavad ajust ravimeid ja võivad vähendada epilepsiaravimite kontsentratsiooni nende toimekohas. Nimetatud transportvalkude liigne ekspressioon võib viia resistentsusele ravimi suhtes ja *status epilepticus*'e või ravimresistentse epilepsia tekkele. Prekliinilistes ja *in vitro* uuringutes on näidatud, et valproehapet ei eemaldata ajust erinevate ravimite transportimisel osalevate transportvalkude 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 ja biosaadavus.
Suukaudse manustamise järel imenduvad valproehape ja selle naatriumisool maosooletraktist peaaegu täielikult ja nende biosaadavus on ligikaudu 100%.

Plasmasisaldus, seondumine plasmavalkudega, jaotuvus.
Maksimaalse plasmakontsentratsiooni saabumise aeg sõltub ravimvormist. gastroresistentsete tablettide korral saabub maksimaalne plasmakontsentratsioon 2...8 tunniga.

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

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

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

Plasmakliirens, eliminatsiooni poolväärtusaeg.
Tervetel inimestel on plasmakliirens 5...10 ml/min; kliirens tõuseb, kui manustatakse ensüümiindutseerivaid 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

Krooniline toksilisus.
Rottidel ja koertel läbiviidud kroonilise toksilisuse 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

Kaltsiumbehenaat
Mikrokristalne tselluloos
Želatiin
Makrogool 6000
Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1) 30%
Naatriumlaurüülsulfaat
Polüsorbaat 80
Kolloidne ränidioksiid, veevaba (metüleeritud)
Talk
Titaandioksiid (E 171)
Triatsetiin.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Orfiril 150
Polüetüleenkorgiga klaaspurk
Lapsekindla keeratava polüpropüleenkorgiga polüetüleenpurk.
50 gastroresistentset tabletti
100 gastroresistentset tabletti

Orfiril 300
Polüetüleenkorgiga klaaspurk.
Polüetüleenkorgiga polüpropüleenpurk.
Lapsekindla keeratava polüpropüleenkorgiga polüetüleenpurk.
50 gastroresistentset tabletti
100 gastroresistentset tabletti

Orfiril 600
Polüetüleenkorgiga polüpropüleenpurk.
Lapsekindla keeratava polüpropüleenkorgiga polüetüleenpurk.
50 gastroresistentset tabletti
100 gastroresistentset tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

DESITIN ARZNEIMITTEL GMBH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Orfiril 150: 208998
Orfiril 300: 209098
Orfiril 600: 209198

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 4.09.1998
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 9.10.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud märtsis 2015