

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Convulex 300 mg Enterik Kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

<u>Maddeler</u>	<u>mg/Kapsül</u>
<u>Kapsül muhtevası</u>	<u>300.00</u>
Valproik asit	300.00
<u>Kapsül kılıfı</u>	<u>180.75</u>
Özel Sorbitol (Karion 83)	24.94
Gliserol %85	35.63
Jelatin	117.87
Titanyum dioksit	1.10
Kırmızı demiroksit (E172)	0.27
Hidroklorik asit %25	0.57
<u>Enterik kaplama</u>	<u>35.70</u>
Metakrilik asit-etilakrilat kopolimeri (1:1)	
%30 dispersiyonu	28.83
Trietil sitrat	4.61
Makrogol 6000	1.44
Gliserol monostearat 44–55 Tip II	0.86
Toplam kapsül ağırlığı:	516.50

3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı yumuşak jelatin kapsül.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

Epilepsi:

Primer jeneralize nöbetler ve jeneralize epilepsiler

Nöbet tipleri:

Absanslar

Myoklonik nöbetler

Primer jeneralize tonik-klonik nöbetler

İnfantil spazmlar

Epileptik sendromlar

Absans epilepsi

Juvenil myoklonik epilepsi (Janz sendromu)

Fotosensitif epilepsiler

Uyanıklık jeneralize tonik-klonik nöbetli epilepsiler

Lennox-gastaut sendromu

West sendromu

Fokal (parsiyel) nöbetler ve epilepsiler, sekonder jeneralizeli veya değil

Bipolar bozukluk:

Bipolar (manik depresif) bozuklukla ilişkili maninin profilaksi ve tedavisinde.

Migren:

Migren ağrılarının profilaksisinde.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Bireysel olarak dozaj ayarlanması için Convulex'in farklı formları ve dozları mevcuttur.

Epilepsi:

Bir kural olarak, günlük doz günde birkaç doza bölünmelidir. Valproik asitle monoterapi sırasında toplam günlük doz akşamları tek doz şeklinde de uygulanabilir (maksimum doz 15 mg/kg/gün'e kadar).

Günlük doz gereksinimi yaşa ve vücut ağırlığına göre değişir. Optimum doz esas olarak nöbet kontrolü ile tayin edilir; plazma düzeyinin rutin ölçümü umumiyetle gerekli değildir. Plazma düzeyi izlenmesi eğer yetersiz nöbet kontrolü varsa veya yan etkilerden şüpheleniliyorsa yararlı olabilir (5.2 *Farmakokinetik Özelliklere bakınız*).

Monoterapi:

Yetişkinler: Başlangıç dozu günlük 600 mg'dır (5-10 mg/kg vücut ağırlığı), bu doz 3-7 günlük aralarla 5-10 mg/kg olmak üzere, hasta nöbetsiz kalıncaya kadar kademeli olarak artırılır. Eğer bu doz aralığı içinde yeterli nöbet kontrolüne ulaşılamazsa doz günde 2500 mg'a kadar arttırılabilir.

Çocuklar: Başlangıç dozu vücut ağırlığına göre 10-20 mg/kg/gün'dür, bu doz 3-7 günlük aralarla 5-10 mg/kg olmak üzere, hasta nöbetsiz kalıncaya kadar kademeli olarak artırılır. Bu genellikle 20-30 mg/kg/gün doz aralığındadır (oryantasyon için dozaj tablosuna bakınız). Bu doz aralığı içinde yeterli kontrol sağlanamazsa, doz 35 mg/kg/gün'e arttırılabilir. Bireysel durumlarda 40 mg/kg/gün'den yüksek dozlar gerekli olabilir.

40mg/kg/gün'den yüksek dozlar gereken çocuklarda, belli aralıklarla klinik kimya ve hematolojik parametreler kontrol edilmelidir.

20 kg üstündeki çocuklar: Tavsiye edilen başlangıç dozu genellikle günde 300 mg'dır.

Doz titrasyonu ihtiyacına göre, Convulex'in çocuklar için şurup formu da mevcuttur.

Yaşlı hastalar: Yaşlı hastalarda valproik asidin farmakokinetiği değişebilir. Dozaj, nöbet kontrolü ile tayin edilmelidir (*Ayrıca 5.2.Farmakokinetik Özelliklere bakınız*).

Valproat için aşağıdaki günlük dozlar tavsiye edilir:

Yaş	Vücut ağırlığı (kg)	Ortalama doz (mg/gün)
3 - 6 ay	~ 5.5 - 7.5	150
6 - 12 ay	~ 7.5 - 10	150 - 300
1 - 3 yaş	~ 10 - 15	300 - 450
3 - 6 yaş	~ 15 - 20	450 - 600
7 - 11 yaş	~ 20 - 40	600 - 1200
12 - 17 yaş	~ 40 - 60	1000 - 1500
Yetişkinler (yaşlı hastalar da dahil)	≥ 60	1200 - 2100

Böbrek yetmezliği ve/veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda: Doz azaltılması gerekebilir. Plazma konsantrasyonları yanıtıcı olabileceğinden dozlama klinik tabloya göre ayarlanmalıdır (5.2.*Farmakokinetik Özelliklere bakınız*).

Kombine Tedavi:

Convulex ile tedaviye başlarken, ön tedavi gören hastalarda, önceki antikonvülsif ilaç dereceli olarak azaltılmalıdır; sonra Convulex kapsüle yavaş yavaş başlanmalı ve hedef doza yaklaşık 2

hafta sonra ulaşılmalıdır. Eğer Convulex kapsül karaciğer enzim aktivitesini indükleyen antikonvülzanlarla birlikte kullanılırsa (fenitoin, fenobarbital veya karbamazepin gibi) dozu 5–10 mg/kg/gün'e kadar yükseltmek gerekebilir.

Enzim indükleyiciler kesildiğinde Convulex kapsülün azaltılmış dozları ile nöbet kontrolünü sürdürmek mümkün olabilir. Eğer barbitüratlar eş zamanlı olarak uygulanıyorsa ve özellikle sedasyon gözleniyorsa (özellikle çocuklarda) barbitürat dozu azaltılmalıdır.

Bipolar bozukluk ve migren:

Bipolar bozukluk ve migren profilaksisi endikasyonları için çocuklar, ergenler ve 65 yaş üstü hastalarda yapılmış kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır.

Bipolar bozukluk: (sadece yetişkinler için)

Akut tedavi: Önerilen başlangıç dozu, birkaç doza bölünebilen, 600–900 mg/kg/gün'dür. Oldukça ajite hastalar 1500 mg/gün'e kadar olan dozlarla tedavi edilebilir. Daha sonra kademeli doz artışları 2 ila 4 günlük intervallerle yapılmalı ve klinik düzelme ya da yan etki gözleninceye kadar plazma seviyeleri izlenmelidir (genel terapötik aralığı: 50–125 mg/L'dir).

Tekrarlayan krizlerin önlenmesinde: Günlük doz genellikle 1000–2000 mg arasındadır.

Migren: (sadece yetişkinler için)

Bölünmüş dozlarda 300 mg/gün ile başlanıp, arzulanan etkiye ulaşılıncaya veya yan etki ortaya çıkıncaya kadar günlük doz yavaşça artırılır. Hastaların çoğu 600 – 900 mg/gün dozuyla etkin bir şekilde tedavi edilebilmektedir.

Uygulama şekli:

Kapsüller, yemek esnasında veya yemekten sonra bir miktar sıvı ile birlikte çiğnenmeden ve ısırılmadan bütün olarak yutulmalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Valproik asit, sodyum valproat veya yardımcı maddelerden herhangi birisine karşı aşırı duyarlılığı olan vakalar
- Aktif karaciğer hastalığı
- Ailesel ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu öyküsü, özellikle ilaca bağlıysa
- Hepatik porfiri

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hepatik:

Tedaviye başlamadan önce ve periyodik olarak tedavinin ilk 6 ayı boyunca özellikle yüksek riskli hastalarda ve karaciğer hastalık öyküsü olanlarda karaciğer fonksiyon parametrelerinin rutin ölçümü yapılmalıdır. Bu tip hastalar klinik olarak yakından izlenmelidir (4.8. *İstenmeyen Etkilere bakınız*).

Karaciğer fonksiyon testleri, protrombin zamanı, transaminaz ve/veya bilirubin ve/veya fibrinojen dejenerasyon ürünlerini kapsamalıdır. Başlangıçta transaminazlarda artış gözlenebilir; bu genellikle geçicidir ve doz azaltılmasına cevap verir.

Biyokimyasal anormallikleri olan hastalar klinik açıdan değerlendirilmeli ve karaciğer fonksiyon testleri (protrombin zamanı dahil) normale dönene kadar izlenmelidir. Bununla beraber protrombin zamanının anormal olarak uzaması, diğer uygulanan testlerin anormal değerleriyle birlikte ise tedavinin kesilmesi gerekir.

Valproik asit ile tedavi olan hastalarda ölümle sonuçlanan hepatik yetmezlik dahil, karaciğer fonksiyon bozuklukları oluşmuştur. En fazla risk altında olan hastalar, özellikle 3 yaşın altındaki ve konjenital metabolik veya dejeneratif bozukluğu, organik beyin lezyonu veya mental geriliğin eşlik ettiği ağır nöbet bozukluğu olan çocuklardır. Vakaların büyük

çoğunluğu tedavinin ilk 6 ayında, özellikle 2 ila 12 hafta arasında ve genellikle çoklu antikonvülzan tedavinin uygulandığı hastalarda görülür. Bu grup hastalarda monoterapi tercih edilmelidir.

Karaciğer yetmezliğinin başlangıç safhalarında, klinik belirtiler doğru teşhis için laboratuvar bulgularından daha yararlıdır. Ciddi veya fatal hepatik bozukluklar, nöbet kontrollerinin kaybı, kırıklık, bitkinlik, letarji, ödem, anoreksi, kusma, karın ağrısı, sersemlik, sarılık, gibi genellikle ani başlayan non-spesifik semptomlar ile kendini gösterebilir. Bu belirtiler, ilacın derhal kesilmesini gerektirir. Bu belirtileri gören hastalar, derhal tedavi eden doktora başvurmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Hangi bulguların belirleyici değerde olduğu hala tam manasıyla açık değildir, fakat protrombin süresi gibi protein sentezini yansıtan testler çok daha uygun gibi görünmektedir.

Hepatik fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, aynı metabolik yolu kullandıklarından ve bu nedenle hepatik yetmezlik riskini artırdıklarından, salisilatların birlikte kullanımı durdurulmalıdır.

Hematolojik:

Kanama komplikasyonlarıyla ilgili olası bir artış olup olmadığını anlayabilmek için, tedaviye başlamadan ve cerrahi girişimlerden önce gerekli kan testleri (kan hücre sayımı, kanama zamanı ve koagülasyon testleri) yapılmalıdır (4.8. *İstenmeyen Etkilere bakınız*). Kemik iliği hasarı hikayesi olan hastalar yakından izlenmelidir.

Pankreatik:

Fatal olabilen ciddi pankreatit vakaları çok nadir raporlanmıştır. Ölüm riski, küçük çocuklarda en yüksek seviyededir, yaş ilerledikçe risk azalır. Kombine antikonvülzan tedavi ile birlikte ciddi nöbet tipleri veya ciddi nörolojik bozukluklar varsa, ciddi pankreatit için risk oluşturabilir. Pankreatit ile birlikte hepatik yetmezlik olursa ölüm riski artar.

Pankreatit belirtileri olan semptomlar (karın ağrısı, kusma, bulantı gibi) geliştiğinde hastalar doktora başvurmaları konusunda uyarılmalıdır. Bu tip hastalarda medikal değerlendirme (serum amilaz ölçümleri dahil) dikkatle yapılmalıdır; eğer pankreatit teşhis edilirse valproik asit kesilmelidir. Pankreatit hikayesi olan hastalar klinik olarak yakından izlenmelidir (4.8. *İstenmeyen Etkilere bakınız*).

Kilo artışı:

Valproat genellikle belirgin ve ilerleyici olabilen kilo artışına sebep olur. Hastalar tedavinin başlangıcında bu risk hakkında uyarılmalıdır ve kilo artışını en aza indirebilecek uygun stratejiler hakkında bilgilendirilmelidir.

Sistemik lupus eritematozus:

Valproat, nadir olmasına rağmen sistemik lupus eritematozusu indükleyebilir veya mevcut lupus eritematozusu şiddetlendirebilir.

Hiperamonyemi:

Üre siklusu enzim bozukluğundan şüphelenildiğinde; valproatla hiperamonyemi riski olduğundan, tedavinin başlangıcından önce metabolik tetkikler yapılmalıdır.

Tiroid hormonları:

Plazma konsantrasyonlarına bağlı olarak, valproat, tiroid hormonlarını plazma protein bağlayıcı bölgelerden ayırır ve onların metabolizmasını artırır. Bu da, yanlış hipotiroidizm teşhisine yol açabilir.

Gebelik:

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda, özel nörolojik tavsiye olmadan valproik asit tedavisine başlanmamalıdır. Myoklonik veya fotosensitif olan veya olmayan jeneralize

epilepsi gibi belirli tip epilepsisi olan hastalarda valproik asit antiepileptik olarak tercih edilir. Parsiyal epilepsi için, sadece diğer tedavilere direnç gösteren hastalarda valproik asit kullanılmalıdır. Hamile olabilecek kadınlar, fetusta oluşabilecek potansiyel teratojenik riskten dolayı, bir uzman tavsiyesi almalıdır (*Ayrıca 4.6. Gebelik ve laktasyon bölümüne bakınız*).

Diabetik hastalar:

Valproat kısmen keton cisimcikleri şeklinde başlıca böbrekler yoluyla atılmaktadır, bu da olası diabetik kişilerde yapılan idrar keton testinde yalancı pozitif sonuçlar verebilir.

Epilepsi:

Valproik asidin ani kesilmesi, nöbet sıklığında bir artışa neden olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Valproatın diğer ilaçlar üzerine etkileri:

- Nöroleptikler, MAO inhibitörleri, antidepresanlar, benzodiazepinler

Valproat, nöroleptikler, MAO inhibitörleri, antidepresanlar ve benzodiazepinler gibi diğer psikotropiklerin etkilerini artırabilirler; dolayısıyla dikkatli klinik izleme önerilir ve gerektiğinde dozaj ayarlanmalıdır. Klonazepam ile kombinasyon absansları tetikleyebilir.

- Alkol:

Valproat alkolün etkisini artırabilir.

- Fenobarbital:

Valproat fenobarbitalin plazma konsantrasyonlarını artırır (hepatik metabolizmanın inhibisyonu yoluyla) ve özellikle çocuklarda sedasyon meydana gelebilir. Dolayısıyla kombine tedavinin ilk 15 gününde sürekli klinik takip önerilir, eğer sedasyon meydana gelirse fenobarbital dozu derhal azaltılmalıdır. Eğer gerekirse, fenobarbital plazma seviyeleri kontrol edilmelidir.

- Primidon:

Valproat, primidon plazma seviyelerini ve advers etkilerini (sedasyon gibi) artırır; bu belirtiler, genellikle uzun süreli tedavide kaybolur. Kombine tedavinin başlangıcında dikkatli klinik izleme önerilir, gerektiğinde doz ayarlaması yapılır.

- Fenitoin:

Valproat fenitoinin total plazma konsantrasyonunu azaltır. Bunun ötesinde valproat, olası aşırı doz semptomları ile fenitoin serbest formunu artırır (valproat, plazma proteinlerine bağlanma noktalarında fenitoinin yerini alır ve karaciğerde parçalanmasını azaltır). Bu nedenle klinik takip önerilir. Fenitoin plazma seviyeleri takip edildiğinde özellikle serbest form değerlendirilmelidir.

- Karbamazepin:

Valproat, karbamazepinin toksik etkisini potansiyelize edebileceğinden birlikte kullanıldıklarında klinik toksisite rapor edilmiştir. Kombine tedavi başlangıcında dikkatli klinik izleme önerilir; gerektiğinde dozaj ayarlaması yapılmalıdır.

- Lamotrijin:

Valproat, lamotrijin metabolizmasını azaltabilir ve ortalama yarı ömrünü artırabilir. Gerektiğinde doz ayarlanmalıdır (lamotrijin dozu düşürülerek). Lamotrijin ve valproat kombinasyonu özellikle çocuklarda deri reaksiyonları (ciddi) riskini artırabilir.

- Zidovudin:

Valproat, zidovudin plazma konsantrasyonlarını yükseltebilir, bu da zidovudin toksisitesinin artışına neden olur.

- *K vitamini bağımlı antikoagülanlar ve asetilsalisilik asit*

Varfarinin, diğer kumarin antikoagülanlarının antikoagülan etkisi ve asetilsalisilik asitin anti-platelet etkisi, valproatın protein bağlanma noktalarında yerine geçmesini takiben artabilir. Oral antikoagülan kullanımı sırasında protrombin zamanı sık sık kontrol edilmelidir.

- *Temozolomid*

Valproat ve temozolomidin birlikte kullanımı, temozolomid klerensinde hafif bir azalmaya sebep olabilir, bunun klinik olarak bağlantılı olmadığı düşünülmektedir.

Diğer ilaçların valproat üzerine etkileri:

Enzim indükleyici etkisi olan antiepileptikler (*fenitoin, fenobarbital, primidon, karbamazepin* dahil), valproat plazma konsantrasyonlarını azaltır. Kombine tedavide kan seviyelerine göre doz ayarlaması yapılmalıdır.

Diğer taraftan valproat ve *felbamat* kombinasyonu, valproat plazma seviyesini artırabilir. Valproik asit dozu izlenmelidir.

Meflokin ve *klorokininin* her ikisi de nöbet eşiğini düşürebilir. İlave olarak meflokin, valproat düzeyini azaltabilir. Valproik asit dozunun buna göre ayarlanması gerekebilir.

Yüksek protein bağlayıcı ajanlar (asetilsalisilik asit gibi) ve valproik asidin birlikte kullanımı durumunda serbest valproik asit plazma düzeyleri artabilir.

Simetidin veya *eritromisin* ile birlikte kullanımı durumunda, valproat plazma düzeyleri artabilir (azalmış hepatik metabolizmanın bir sonucu olarak).

Karbapenem antibiyotikleri valproat plazma seviyelerini tedavi dozunun altına düşürebilir. Eğer bu tip antibiyotiklerin birlikte kullanımı kesinlikle gerekliyse, valproat plazma seviyeleri yakından izlenmelidir.

Kolestiramin valproik asit absorpsiyonunu azaltabilir.

Diğer etkileşimler:

Sodyum valproatın, farmakodinamiği iyice belirginleşmemiş yeni antiepileptikler ile kombinasyonunda dikkatli olunması önerilir.

Valproat, hepatik enzimleri belirgin olarak indüklemez. Oral kontraseptiflerle hiçbir etkileşim bildirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Gebelik kategorisi: D.

Genel tavsiye:

Nöral tüp hasarı veya diğer malformasyonların oluşumunun ilk belirtilerini yakalamak için hamilelik süresince özel takip gereklidir. Gebelik, ultrason veya diğer uygun tekniklerle dikkatle izlenmelidir (4.4. *Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne* bakınız).

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar:

Eğer bir kadın hamile kalmayı planlıyorsa, bu durum onun antiepileptik tedavisinin tekrar değerlendirilmesini gerektirir. Çocuk doğurma yaşındaki kadınlar, hamilelik boyunca devam eden antiepileptik tedavinin riskleri ve yararları hakkında bilgilendirilmelidir.

Hamilelik başlangıcından **önce** alınan folat takviyesinin, yüksek risk altındaki kadınların çocuklarında nöral tüp hasarı görülme sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Antiepileptik ilaç alan

kadınlarda bu tip etkilere ait direkt bir delil olmamasına rağmen, kadınlar doğum kontrolü kesilir kesilmez folik asit takviyesi (5 mg) almaları konusunda uyarılmalıdır.

Gebelik dönemi:

Epilepsi tedavisi gören annelerden edinilen tecrübelerle göre, gebelik sırasında valproat kullanımı ile bağlantılı riskler aşağıda sıralanmıştır:

- Epilepsi ve antiepileptikler ile bağlantılı riskler

Antiepileptik tedavisi gören epilepsili annelerden doğan çocuklarda, malformasyon oranı genel popülasyonda bildirilene göre (yaklaşık %3) 2-3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Kombine ilaç tedavisi gören çocuklarda yüksek sayıda malformasyon raporlanmış olmasına rağmen, malformasyona sebep olan hastalık ve tedavinin rolü resmi olarak saptanmamıştır. En çok karşılaşılan malformasyonlar, dudak yarığı ve kardiyovasküler malformasyonlardır.

Epidemiyolojik çalışmalar, uterus içinde valproik aside maruz kalma ve gelişiminin gecikmesi arasında bir bağlantı olduğunu işaret etmiştir. Annenin epilepsi hastalığı dahil pek çok faktör bu riske katkıda bulunur; fakat, bunların veya annenin antiepileptik tedavisinin göreceli katkılarını hesaplamak zordur. Bahsedilen risklerle birlikte, antiepileptik tedavinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır, çünkü bu anne ve fetüsün her ikisinde de tehlike olabilecek nöbetleri tetikleyebilir.

- Valproatla bağlantılı riskler

Hayvanlarda, fare, sıçan ve tavşanda, teratojenik etkiler gösterilmiştir. Yüksek plazma pik seviyeleri ve bireysel doz miktarının nöral tüp hasarlarıyla bağlantılı olduğu konusunda hayvan deneyleri mevcuttur.

İnsanlarda, valproat ile tedavi edilen epilepsili annelerden doğan çocuklarda konjenital anormalliklerin (yüzde şekil bozukluğu, hipospadias veya özellikle ekstremitelerde çoklu malformasyonlar) artma eğilimi görülmüştür.

Valproat kullanımı, spina bifida ve myelomeningosel gibi nöral tüp bozuklukları ile ilişkilendirilmiştir. Bu tip etkilerin görülme sıklığının %1-2 olduğu tahmin edilir.

- Yukarıdaki bilgiler çerçevesinde sonuç

Eldeki veriler, hamile kadınların tedavisinde antikonvülzan monoterapinin tercih edilmesi gerektiğini göstermiştir. Anormal gebelik verileri, herbir doz ölçüsüyle ve yüksek total günlük doz ile bağlantılı olduğundan gebe kalmadan önce doz gözden geçirilmelidir ve kullanılan minimum etkili doz, bölünmüş dozlarda uygulanmalıdır.

Nöral tüp hasarının sıklığı, artan doz, özellikle günlük 1000 mg'ın üzerindeki dozla artar. Yüksek pik plazma düzeylerinden kaçınmak için, günlük dozun birçok doza bölünerek uygulanması ve uzatılmış etkili formülasyonların kullanımı tercih edilir. Gebelik sırasında valproatla antiepileptik tedavi başarılıysa kesilmemelidir.

- Yenidoğanda riskler

Hamilelik sırasında valproat ile tedavi edilen annelerden doğan çocuklarda, çok az olarak hemorajik sendrom rapor edilmiştir. Bu hemorajik sendrom, hipofibrinojenemi ile ilgilidir. Ölümcül de olabilen afibrinojenemi de rapor edilmiştir. Bu etkiler, koagülasyon faktörlerindeki azalmayla ilişkili olabilir. Bununla birlikte bu sendrom, fenobarbital ve diğer enzim indükleyici antiepileptik ilaçların indüklediği, Vitamin-K faktöründeki düşüşten ayırt edilmelidir.

Platelet sayımı, fibrinojen plazma seviyesi, koagülasyon durumu ve koagülasyon faktörleri yeni doğanlarda tetkik edilmelidir.

Laktasyon dönemi:

Anne sütünde çok düşük valproat konsantrasyonları bulunmuştur (anne serum seviyelerinin %1-10'u); şimdiye kadar emziren yenidoğanların izlenmesi sonucunda herhangi bir klinik etki delili bulunmamıştır. Valproat kullanan hastaların emzirmesinde herhangi bir kontrendikasyon görülmemiştir.

Üreme yeteneği:

Bu konuda bir bilgi bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Nöbetlerin valproik asit ile kontrol altına alınması birçok vakada hastaların trafikte aktif olarak araç kullanmasını mümkün kılar.

Bununla birlikte, özellikle birçok antiepileptikle kombine olarak veya benzodiazepinle birlikte kullanımda araba veya makine kullanan hastalar geçici sersemlik riski konusunda uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları: Valproat, platelet agregasyonunun ikinci safhasını inhibe eder ve bu da kanama zamanının uzamasına ve sıklıkla trombositopeniye sebep olur. Bu değişiklikler genellikle tavsiye edilen dozun üzerindeki dozlarla ilgilidir ve geri dönüşümlüdür. Faktör VIII/von Willebrand faktör eksikliğine bağlı trombositopati de kanama zamanının uzamasına neden olabilir. İzole fibrinojen azalması da oluşabilir.

Sık sık hafif, geri dönüşümlü kemik iliği supresyonu oluşabilir. Kendiliğinden oluşan kanama veya berelenme, sebepler bulunana kadar ilacın kesilmesi için göstergedir. Agranülositoz ve ara sıra lenfositoz oluşabilir. Eritrosit hipoplazi, lökopeni ve pansitopeni nadir olarak bildirilmiştir; kan tablosu tedavinin kesilmesinden sonra normale döner.

İmmün sistem bozuklukları: Vaskülit oluşumu ara sıra rapor edilmiştir. Alerjik reaksiyonlar (pişikten aşırı duyarlılık reaksiyonlarına kadar) rapor edilmiştir. Nadiren sistemik lupus eritamatozus rapor edilmiştir.

Endokrin bozukluklar: Dismenore ve amenore vakaları tek tük rapor edilmiştir. Çok nadir jinekomasti oluşmuştur.

Metabolizma ve beslenme bozuklukları: Karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklik olmaksızın hiperamonyemi oluşabilir. Tek başına veya orta derecede hiperamonyemi sık sık ortaya çıkar; genellikle geçicidir ve tedavinin kesilmesine neden olmaz. Ancak, kusma, ataksi ve bilinç bulanıklığı gibi klinik semptomlarla birlikte görülebilir. Eğer böyle semptomlar oluşursa valproik asit kesilmelidir. Nörolojik semptomlarla birlikte hiperamonyemi de rapor edilmiştir (4.4. *Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız*). Ödem nadiren bildirilmiştir.

Psikolojik bozukluklar: Depresyon.

Sinir sistemi bozuklukları: Ataksi, vertigo ve tremor ara sıra rapor edilmiştir ve doza bağımlı etkiler olduğu düşünülmektedir.

Sedasyon, genellikle diğer antikonvülzanlar ile kombine tedavi sırasında, ara sıra rapor edilmiştir. Monoterapide sedasyon, tedavinin erken safhasında nadiren oluşur ve genellikle geçicidir. Ara sıra baygınlığa kadar giden ve bazen halüsinasyon veya konvülsiyon ile birlikte görülebilen letarji ve konfüzyon nadir olarak rapor edilmiştir.

Ensefalopati ve koma nadir durumlarda gözlenmiştir. Bu etkiler sıklıkla aşırı başlangıç doz kullanımı, çok hızlı doz artırımı veya diğer antikonvülzanlarla (fenobarbital gibi) kombine tedavi ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar, doz azaltılmasında veya tedavinin kesilmesinde geri dönüşümlüdür.

Çok nadir durumlarda parkinson dahil, geri dönebilen ekstrapiramidal semptomlar veya geri dönebilen serebral atrofi ile bağlantılı geri dönebilen demans rapor edilmiştir.

Uyanıklıkta bir artma oluşabilir. Bu genellikle yararlıdır ancak ara sıra agresyon, hiperaktivite ve davranışsal bozukluklar rapor edilmiştir.

Tinnitus (kulak çınlaması) ve duyma kaybı (geri dönüşlü veya dönüşsüz), nedensel bir ilişki kurulamamasına rağmen nadiren rapor edilmiştir.

Nadiren baş ağrısı ve nistagmus rapor edilmiştir.

Gastrointestinal bozukluklar: Çok nadir durumlarda bazen ölüme varabilen pankreatit rapor edilmiştir (4.4. *Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız*). İştah artabilir ve valproik asitle tedavi yaygın olarak belirgin ve ilerleyici bir kilo artışına sebep olur (4.4. *Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız*). Tedavinin başlangıcında minor gastrointestinal iritasyon meydana gelebilir. Bulantı, kusma, diyare, iştahsızlık ve kabızlık oluşabilir.

Hepatobilyer bozukluklar: Başlangıçta geçici transaminaz artışları görülebilir. Valproik asit alımını takiben ve zaman zaman ölümle sonuçlanan ciddi hepatik hasar nadiren rapor edilmiştir (4.4. *Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümüne bakınız*). Nadiren porfiri rapor edilmiştir.

Deri ve subkutanöz doku bozuklukları: Bazı hastalarda geçici saç kaybı görülmüştür. Bu etki doza bağımlı değildir. Tekrar saç çıkması genellikle 6 ay içinde başlar, fakat saç öncekinden daha kıvrıkcık çıkabilir. Nadiren porfiri rapor edilmiştir. Hirsütizm ve akne nadiren rapor edilmiştir.

Ekzantem benzeri kızarıklık gibi kutanöz reaksiyonlar nadiren rapor edilmiştir. İstisnai durumlarda toksik epidermal nekroliz, Steven-Johnson sendromu ve eritema multiforme rapor edilmiştir.

Renal ve üriner bozukluklar: Valproik asit tedavisiyle ilişkili geri dönüşümlü Fanconi sendromu (glikozüri, aminoasidüri, fosfatüri ve ürikozüriye ilerleyen proksimal renal tübüler fonksiyon bozukluğu) tek tük rapor edilmiştir, sebebi henüz belirlenmemiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı:

Kazaen veya intihar amaçlı aşırı doz vakaları bildirilmiştir. Maksimum terapötik düzeylerin 5-6 katına kadarki plazma konsantrasyonlarında bulantı, kusma ve baş dönmesinden başka herhangi bir semptomla fazla rastlanmaz.

Maksimum terapötik düzeylerin 10-20 katına kadar olan kan plazma konsantrasyonları gibi çok aşırı dozda ağır SSS depresyonu olabilir ve solunum bozulabilir (5.2. *Farmakokinetik Özelliklere bakınız*), ancak semptomlar değişken olabilir ve çok yüksek plazma düzeylerinin varlığında nöbetler bildirilmiştir. Serebral ödem ve intrakraniyal hipertansiyon rapor edilmiştir. Büyük miktarda aşırı dozu takiben ölümler ortaya çıkmıştır.

Tedavisi:

Aşırı dozun hastane tedavisinde kusma, gastrik lavaj, ventilasyon yardımı ve diğer yaşam fonksiyonlarını destekleyici önlemlerin dahil edildiği tedavi tavsiye edilir. Hemodiyaliz ve

hemoperfüzyon başarıyla kullanılmıştır. İntravenöz nalokson da, bazen oral yoldan verilen aktif kömür ile birlikte kullanılmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler-yağ asidi türevleri. ATC kodu: N03A G01.

Valproik asit bir antikonvülzandır.

Valproik asidin en olası etki şekli gama amino bütirik asit (GABA) sentezi veya metabolizması üzerine etkiyerek GABA'nın inhibitör etkisinin güçlendirilmesidir.

Glutamik asit dekarboksilazın aktivasyonu ve GABA transaminazın inhibisyonu, sinaptozomlarda ve intersinaptik aralıkta GABA konsantrasyonunda güçlü bir artış ile sonuçlanır. İnhibitör bir nörotransmitter olarak GABA, pre- ve post-sinaptik deşarjları engeller ve böylece konvülsif aktivitenin yayılmasını önler. Valproatın psikotropik etkisi daha iyi bir vizomotor koordinasyon ve artmış konsantrasyon gücü ile sonuçlanır.

Manik-depresif bozukluğu (bipolar bozukluk) olan hastalardaki akut manik episodların tedavisinde valproik asidin iyi etkinliği ve hızlı etkisi çok sayıda plasebo kontrollü klinik çalışmada gösterilmiştir.

Migren ataklarının profilaksisinde valproik asidin etkinliği çeşitli plasebo kontrollü çift-körlü çalışmalarda ispatlanmıştır. Bu endikasyonda uzun-dönem kullanımı 3 yıla kadarlık bir sürede değerlendirilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Absorpsiyon:

Enterik kaplı oluşundan dolayı, kapsüller aktif maddeyi sadece emilime uğradığı ince barsakta salıverirler. Mutlak biyoyararlanımı hemen hemen %100'dür. Doruk plazma konsantrasyonlarına uygulamadan sonra 2-3 saat içinde ulaşılır. Emilen madde miktarı yiyecek alımından etkilenmez. Kararlı plazma düzeylerine, dozaj aralığına bağlı olarak 2-4 gün sonra ulaşılır. Epilepsili hastalarda, etkili terapötik plazma seviyeleri 40 ila 100 mg/l (278 –694 µmol/l), bipolar bozukluğu veya migreni olan bazı hastalarda 50-125 mg/L (300-750 µmol/l) arasındadır. Plazma seviyeleri bireyde ve bireyler arasında yüksek değişkenlik göstermiştir.

Dağılım:

Valproat yaklaşık %80 - 95 oranında serum proteinlerine bağlanır. 100 mg/l üzerindeki plazma düzeylerinde serbest fraksiyon artar. Valproat genellikle kan yoluyla dağılır. Serebrospinal sıvıdaki valproat konsantrasyonu plazmadaki serbest valproat konsantrasyonlarıyla ilişkilidir. Valproat plasentaya geçer ve anne sütünde de bulunur (total serum konsantrasyonunun %1-10'u).

Metabolizma:

Valproat karaciğerde başlıca glukuronidasyonla metabolize olur. Valproat sitokrom P450 enzim sistemini inhibe eder.

Atılım:

Valproat başlıca böbreklerden glukuronidat şeklinde atılır. Eliminasyon yarı ömrü 10-15 saattir ve çocuklarda belirgin olarak daha kısadır (6-10 saat).

Özel hasta grupları:

Böbrek bozukluğu olan hastalar: Protein bağlama bölgelerinin azalmasına bağlı olarak oluşan serbest ilaç konsantrasyonundaki bir artış, böbrek bozukluğu olan hastalarda valproat farmakokinetiğini değiştirebilir.

Karaciğer bozukluğu olan hastalar: Akut hepatit geçirmiş ve sirozu olan hastalarda ilaç yarı ömrü, kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin olarak artmıştır. Bu da karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klerens bozukluğuna işaret eder.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Valproat ile yapılan kronik toksisite çalışmaları sıçanlarda ve köpeklerde testiküler atrofi ve azalmış spermatogeneze neden olduğunu göstermiştir. Genotoksisite çalışmaları mutajenik potansiyelinin olmadığını göstermiştir. Karsinojenik potansiyel ile ilgili yapılan çalışmalar erkek sıçanlarda subkutanöz fibrosarkoma insidansının arttığını göstermiştir. Bu bulguların insanlar için önemi bilinmemektedir. Hayvanlarda valproatın teratojenik olduğu açıkça gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Özel Sorbitol (Karion 83)
Gliserol %85
Jelatin
Titanyum dioksit
Kırmızı demiroksit (E172)
Hidroklorik asit %25
Metakrilik asit-etilakrilat kopolimeri (1:1) %30 dispersiyonu
Trietil sitrat
Makrogol 6000
Gliserol monostearat 44-55 Tip II

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklıklarında, ışıktan koruyarak, kuru yerde saklanmalıdır. Buzdolabına konulmamalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

PVC/PVdC ve alüminyum folyodan oluşan 10 kapsül içeren blister poşetlerde 60 kapsül içerir.



7. RUHSAT SAHİBİ

Liba Laboratuarları A.Ş.
Otağtepe Cad. No 5
Kavacık, Anadoluhisarı 34810 İstanbul
Tel: 0216- 465 38 85 (8 hat)
Faks: 0216- 465 38 80

8. RUHSAT NUMARASI

91/75

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.09.1992
Son yenileme tarihi: 25.09.2002

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Ocak 2008