

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CONVULEX 300 mg enterik kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Valproik asit 300 mg

Yardımcı madde:

Gliserol %85 35.63 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı yumuşak jelatin kapsül.

Kapsüller olgun gül renginde, kırmızıdır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Jeneralize veya fokal nöbetler:

- Jeneralize nöbetler: Absans nöbetleri, tonik-klonik nöbetler, miyoklonik nöbetler,
- Fokal nöbetler: Basit veya kompleks nöbetler,
- Sekonder jeneralize nöbetler,
- Mikst nöbetlerde

tek başına veya diğer antiepileptik ilaçlar ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır.

Bipolar bozukluk manik epizodlarının tedavisinde endikedir. Manik epizod sonrası tedaviye cevap veren hastalarda sürdürüm tedavisi olarak kullanılabilir.

Migren ataklarının profilaksisinde; diğer migren ilaçları istenen etkiyi göstermemişse kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Günlük doz hastanın yaşı ve vücut ağırlığı dikkate alınarak düzenlenmelidir ve kişiden kişiye değişen cevap göz önünde bulundurulmalıdır.

Günlük doz, serum konsantrasyonu ve terapötik etki arasında net bir ilişki kurulamadığından, optimum doz klinik cevaba göre saptanmalıdır. Eğer nöbetlerin kontrolü yeterli düzeyde değilse veya advers etkilerden şüphe ediliyorsa klinik takibe ek olarak valproik asidin plazma düzeyinin saptanması düşünülebilir. Bildirilen etkili plazma düzeyi genelde 40-100 mg/L (300-700 mikromol/L)'dir.

Valproik asit tedavisine başlama (oral uygulama):

- Başka bir antiepileptik uygulanmayan hastalarda doz 2-3 gün aralarla artırılarak bir hafta içinde optimum doza ulaşılır.
- Bir başka antiepileptik ile tedaviden valproik asit tedavisine geçerken, iki hafta içinde yavaş

yavaş valproik asit dozunu artırarak optimum doz ayarlanmalı ve diğer preparatlarla tedavi azaltılarak kesilmelidir.

- Eğer gerekiyorsa başka bir antiepileptik ilavesi yavaş yavaş doz artırılarak yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Pozoloji:

Başlangıç dozu genellikle günde 10-15 mg/kg olup, daha sonra optimum dozaja kadar çıkılır (Bkz. "Valproik asit tedavisine başlama").

24 saatlik ortalama doz:

- Erişkinlerde 20-30 mg/kg (enterik kapsül veya CR tablet formu tercih edilmelidir).

Bipolar bozukluklara bağlı maninin önlenmesi ve tedavisinde:

Tavsiye edilen başlangıç dozu günde 20 mg/kg'dır. İstenilen klinik etkinliği sağlayacak minimum terapötik doza ulaşmak için doz mümkün olduğunca çabuk artırılmalıdır.

Bipolar bozuklukların idame tedavisi için tavsiye edilen doz günde 1000 mg ila 2000 mg arasındadır. İstisnai durumlarda, doz günde 3000 mg'dan fazla olmayacak şekilde artırılabilir. Dozlar bireysel klinik cevaba göre ayarlanmalıdır.

Profilaktik tedavi en düşük etkin doz ile kişiye özel olarak uygulanmalıdır.

Migren profilaksisinde (sadece yetişkinler için)

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

Uygulama şekli:

Ağızdan uygulanır.

Günlük doz 2-3 defada, tercihen yemeklerle verilmelidir.

Enterik kapsül formu 6 yaşın altındaki çocuklar için uygun değildir.

Günlük dozlardan birinin yanlışlıkla atlanması halinde, bir sonraki doz, doktorun tavsiye ettiği şekilde, normal olarak alınmalıdır. Atlanan dozu telafi etmek için, dozun iki katı alınmamalıdır.

Birden fazla dozun atlanması halinde ise, hemen doktora başvurulmalıdır.

Tedavi düzenli olarak sürdürülmeli, doktora danışılmadan herhangi bir değişiklik yapılmamalı veya kesilmemelidir. Tedavinin kademeli olarak kesilmesi gerekir.

Tedavinin birdenbire bırakılması (veya dozun büyük oranda azaltılması), nöbetlerin yeniden ortaya çıkmasına neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Aynı metabolik yolu kullandıkları için CONVULEX ve salisilatlar aynı anda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

Sodyum valproatın da tedavilerine dahil olduğu hastalarda, ölümle sonuçlanabilen karaciğer yetmezliği dahil, karaciğer fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmıştır (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4).

Salisilatlar 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (Bkz. Aspirin/salisilat ürün bilgisi -

Reye Sendromu). Bunun yanı sıra, 3 yaşın altındaki çocuklarda CONVULEX ile birlikte kullanım, karaciğer toksisitesi riskini artırabilir.

Böbrek yetmezliği:

Dozajın azaltılması gerekebilir. Plazma konsantrasyonlarının takibi yanıtıcı olabileceğinden, dozaj klinik takibe göre ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Enterik kapsül formu 6 yaşın altındaki çocuklar için uygun değildir.

Kompleks parsiyel nöbetlerde 10 yaş ve yukarısı için kullanılmalıdır.

24 saatlik ortalama doz:

- Süt çocukları ve çocuklarda 30 mg/kg (şurup formu tercih edilmelidir)
- Ergenlik çağındaki çocuklarda 20-30 mg/kg (enterik kapsül veya CR tablet formu tercih edilmelidir).
- 11 yaşın altındaki çocuklarda kullanıma en uygun oral form, şuruptur.

Bipolar bozukluklara bağlı maninin önlenmesi ve tedavisi:

- Valproik asidin bipolar bozukluklara bağlı maninin önlenmesi ve tedavisindeki güvenliliği ve etkililiği 18 yaşın altındaki hastalarda değerlendirilmemiştir.

Migren:

- Migren profilaksisi endikasyonları için çocuk ve ergen hastalarda yapılmış kontrollü klinik çalışma bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda valproik asidin farmakokinetiği değişiyorsa da klinik önemi sınırlıdır ve dozaj nöbetlerin kontrolüne göre düzenlenmelidir.

Kız çocukları ve kız ergenler, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ve gebe kadınlar:

Valproik asit tedavisi epilepsi ya da bipolar bozukluk ya da migren tedavisinde deneyimli bir uzman doktor tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir. Tedaviye yalnızca diğer tedaviler etkisiz olduğunda ya da tolere edilemediğinde başlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6) ve düzenli tedavi izlemlerinde yarar ve risk dikkatlice tekrar değerlendirilmelidir. Valproik asit tercihen monoterapi olarak ve etkili en düşük dozda reçete edilmelidir ve mümkünse yüksek tepe plazma konsantrasyonundan kaçınmak için uzatılmış etkili formülasyon tercih edilmelidir. Günlük doz en az iki tek doza bölünmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Valproik aside veya ilaç içindeki yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık hikayesi olanlarda,
- Akut hepatit hastalığı olanlarda
- Kronik hepatit hastalığı olanlarda
- Kişide veya ailede özellikle ilaca bağlı ağır hepatit hikayesi (Child Pugh C) olanlarda
- Hepatik porfiri hastalığı olanlarda
- Üre döngüsündeki enzim eksikliği (amonyak düzeyi artışına neden olabilecek metabolik bir hastalığı olanlarda) olanlarda
- Mitokodrial enzim polimeraz γ (POLG) enzimini kodlayan nükleer gende mutasyonun neden olduğu mitokodrial hastalığı (POLG; Alpers-Huttenlocher Sendromu) olan hastalarda ve POLG ile ilişkili bozukluk şüphesi olan 2 yaşından küçük çocuklarda (Bkz. Bölüm 4.4)
- Pankreas hastalıklarında kontrendikedir

- Meflokin ile birlikte kullanım önerilmez
- Genellikle ilacın lamotrijin ile birlikte kullanımını önerilmez.

Valproik asit ile tedavi sırasında etkili kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda ve gebelikte migren ataklarının profilaksisinde (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6). Valproik asit ile tedaviye başlamadan önce gebelik dışlanmalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kız çocukları/kız ergenler/ çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/gebelik:

Valproik asit kız çocukları/kız ergenler/çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar/gebe kadınlarda, yüksek teratojenik potansiyel ve uterusu valproik aside maruz kalan bebeklerde gelişimsel bozukluk riski nedeniyle diğer tedaviler etkisiz değilse ya da tolere edilebiliyorsa kullanılmamalıdır. Düzenli tedavi izlemlerinde yarar ve risk pubertede ve valproik asit ile tedavi edilen çocuk doğurma potansiyeli olan bir kadın gebelik planladığında ya da gebe kaldığında dikkatlice tekrar değerlendirilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında etkili kontrasepsiyon kullanmalıdır ve gebelik sırasında valproik asit kullanımına ilişkin riskler hakkında bilgilendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6).

CONVULEX gebe kadınlarda ve etkili doğum kontrol yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda, uygun terapötik alternatif bulunduğunda, migren profilaksisinde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3).

Hekim, hastaya hasta bilgilendirme kitapçığı gibi riskleri anlamasını destekleyecek materyaller dahil olmak üzere kapsamlı bilgi verilmesini sağlamalıdır.

Hekim, hastanın özellikle aşağıdakileri anlamasını sağlamalıdır:

- Gebelik sırasında maruziyette özellikle teratojenik riskler ve gelişimsel bozukluk riskleri olmak üzere risklerin doğası ve düzeyi.
- Etkili kontrasepsiyon kullanımının gerekli olduğu.
- Tedavinin düzenli izlenmesinin gerekli olduğu.
- Gebe kalmayı düşündüğünde ya da gebelik olasılığında hemen doktora danışmasının gerekli olduğu.

Gebelik planlayan kadında mümkünse konsepsiyon öncesinde uygun bir alternatif tedaviye geçilmesi için gerekli tüm çaba gösterilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6).

Gebelik planlayan veya gebe kadınlarda migren ataklarının profilaksisi için valproik asit kullanımını durdurulmalıdır.

Valproik asit tedavisine yalnızca epilepsi ya da bipolar bozukluk tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından valproik asit tedavisinin yarar ve risklerinin tekrar değerlendirilmesi sonrasında devam edilmelidir.

Uyarılar:

Valproik asidin kesilmesini takiben daha önceden olan semptomların ani rekürensine ait spesifik bir kanıt olmamakla birlikte, tedavinin kesilmesi doz zamanla azaltılarak bir uzmanın kontrolünde yapılmalıdır. Bu plazma konsantrasyonlarındaki ani değişikliklerin semptomların rekürensine yol açma olasılığı nedeniyle gereklidir. Plazma konsantrasyonlarındaki olası değişkenliklerin klinik etkileri sebebiyle valproik asit preparatlarının birbiriyle değiştirilmesi tavsiye edilmez.

Antiepileptik bir ilaç ile tedaviye başladıktan sonra, bazı epileptik hastalıklarda gözlemlenen spontan dalgalanmalardan bağımsız olarak hastada kriz sıklığının arttığı ya da yeni bir kriz

tipinin ortaya çıktığı nadir olarak görülebilir.

Valproik asit ile yapılan tedavide bu durumlar esas olarak, birlikte kullanılan diğer bir antiepileptik ilaçtan ya da farmakokinetik bir etkileşmeden (Bkz. Bölüm 4.5), bir toksisite durumundan (hepatopati veya ensefalopati: Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8) ya da doz aşımından ileri gelir.

Bu tıbbi ürün valproik asit içerdiğinden, olası bir valproik asit doz aşımını önlemek için, vücutta valproik aside dönüştürülen diğer tıbbi ürünlerle (örneğin divalproik asit, valpromid) birlikte kullanılmamalıdır.

Karaciğer Yetmezliği (Hepatopati):

Oluşma şartları:

Bazen fatalite ile de sonuçlanabilen, ciddi karaciğer bozukluğu vakaları çok nadir olarak bildirilmiştir. Epilepsi alanındaki klinik deneyimler göstermiştir ki; beyin hasarı, zeka geriliği ve/veya konjenital metabolik veya dejeneratif hastalığı ve ciddi epilepsi nöbetleri olan 3 yaşın altındaki çocuklar, özellikle kombine antikonvülzan tedavi görüyorlarsa en fazla risk altında olan hastalardır. 3 yaşından sonra görülme sıklığı anlamlı olarak azalmakta ve risk yaş ilerledikçe giderek düşmektedir.

Vakaların büyük bölümünde karaciğer hasarı tedavinin ilk 6 ayında, daha çok 2. ve 12. haftalar arasında ve genellikle antiepileptiklerle çoklu tedavi sırasında görülmektedir.

Belirtiler:

Erken teşhis için klinik bulgular önemlidir. Sarılık öncesi görülebilecek aşağıdaki belirtiler, özellikle risk altındaki hastalarda (Bkz. “Oluşma şartları”) dikkate alınmalıdır.

- Spesifik olmayan ve genellikle ani ortaya çıkan ve bazen sürekli kusma ve karın ağrısının eşlik ettiği asteni, anoreksi, yorgunluk hali ve baş dönmesi
- Uygun tedaviye rağmen epilepsi nöbetlerinin tekrarlaması

Bunlar ilacın derhal kesilmesi için bir göstergedir.

Bu tip klinik belirtilerin görülmesi halinde hastanın derhal doktora başvurması gerektiği bilinmelidir. Hasta çocuksa aynı uyarı ailesine yapılmalıdır. Klinik muayene ve karaciğer fonksiyonunun biyolojik değerlendirilmesini içeren incelemeler derhal gerçekleştirilmelidir.

Takip:

Tedaviden önce karaciğer fonksiyon testi yapılmalı ve daha sonra tedavinin ilk 6 ayında karaciğer fonksiyonu periyodik olarak kontrol edilmelidir.

Bilinen incelemeler içinde protein sentezini, özellikle protrombin düzeyini gösteren testler önemlidir. Eğer anormal derecede düşük protrombin düzeyi saptanırsa ve özellikle diğer laboratuvar bulguları da mevcutsa (fibrinojen ve pıhtılaşma faktörlerinde önemli azalma, bilirubin düzeyinde yükselme ve transaminazlarda yükselme - kullanım için Bkz. “Önlemler”), CONVULEX tedavisi durdurulmalıdır ve bir tedbir olarak aynı metabolik yolu kullandıkları için, CONVULEX ile birlikte veriliyorsa salisilat kullanımı da kesilmelidir.

Karaciğer fonksiyon testleri özellikle riskli hastalarda (Bkz. Bölüm 4.4) tedaviden önce (Bkz. Bölüm 4.3) ve tedavinin ilk 6 ayında periyodik olarak yapılmalıdır.

Pek çok antiepileptikle olduğu gibi, özellikle tedavinin başlangıcında, karaciğer transaminazlarının klinik belirti olmadan, geçici hafif bir yükselişi görülebilir.

Bu hastalarda daha geniş biyolojik araştırma (protrombin düzeyi dahil) önerilir, gerekiyorsa doz ayarlanmalı ve testler tekrarlanmalıdır.

Pankreatit

Fatal sonuçlanan ağır pankreatit vakaları çok nadir olarak bildirilmiştir. Bu komplikasyon tüm yaş gruplarında tüm tedavi süresince görülebilir. Özellikle küçük çocuklarda bu risk daha da artmaktadır. Ciddi epilepsi nöbetleri veya nörolojik hasar veya çoklu antikonvülzan tedavi risk faktörleri olabilir. Pankreatite eşlik eden karaciğer yetmezliği fatalite riskini artırır.

Akut karın ağrısı olan hastalarda hemen medikal değerlendirme yapılmalıdır. Pankreatit gelişmesi durumunda ise valproik asit kesilmelidir. Akut karın ağrısı olan veya bulantı, kusma ve anoreksi gibi gastrointestinal şikayeti olan hastalarda pankreatit düşünülmelidir. Eğer pankreatik enzim düzeyleri artıyorsa tedavi kesilmeli ve uygun olan alternatif tedavi verilmelidir.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar:

Bu tıbbi ürün, mutlaka gerekmedikçe (örn. diğer tedavilerin etkili olmadığı veya tolere edilemediği durumlar) çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır. Bu değerlendirme, valproik asit ilk kez reçete edilmeden önce veya halen valproik asit ile tedavi edilmekte olan bir kadın gebeliği planlamadan önce yapılmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi sırasında etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Doğurganlık çağında bulunan bütün epilepsili kadınlara, gebelikle ilişkili riskler hakkında yeterli bilgi verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6).

İntihar düşüncesi ve intihar davranışı:

Bu ilaçla tedavi edilen hastalarda intihar düşünceleri ve intihar davranışı bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Karbapenemler:

Valproik asit ile karbapenem cinsi antibiyotiklerin birlikte kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Bilinen ya da şüpheli mitokondrial hastalığı olan hastalar:

Valproik asit mitokondrial DNA ve nükleer kodlu POLG geninde mutasyonların neden olduğu mitokondrial hastalıkların klinik belirtilerini tetikleyebilir ya da kötüleştirir. Özellikle akut karaciğer yetmezliği ve karaciğer ile ilişkili ölümler valproik asit tedavisi ile mitokondrial enzim polimeraz γ geninde mutasyonların neden olduğu herediter nörometabolik sendromları (POLG; örn. Alpers-Huttenlocher Sendromu) olan hastalarda daha yüksek oranda ilişkili bulunmuştur. POLG ile ilişkili bozukluklar aile öyküsü olan ya da POLG ile ilişkili bozukluğu düşündürecek semptomları (açıklanamayan ensefalopati, dirençli epilepsi (fokal, miyoklonik), başlangıçta status epileptikus, gelişme geriliği, psikomotor gerilik, aksonal sensorimotor nöropati, miyopati serebellar ataksi, oftalmopleji ya da oksipital auralı komplike migren) olan hastalarda düşünülmelidir. Bu bozuklukların tanısal değerlendirmesine yönelik güncel klinik uygulamalar doğrultusunda POLG mutasyon testi yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Hematolojik:

Tedaviye başlamadan veya cerrahi girişim öncesi, spontan kanama veya hematoma (Bkz. Bölüm 4.8) durumunda kan kontrolleri (trombosit sayımı dahil kan sayımı, kanama zamanı ve koagülasyon testleri) yapılmalıdır.

Çocuklar:

3 yaşın altındaki çocuklarda CONVULEX uygulanacaksa monoterapi önerilir, ancak tedaviye başlamadan önce valproik asidin potansiyel yararına karşılık karaciğer harabiyeti veya pankreatit riski bu gruptaki hastalarda iyi değerlendirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Çocuklarda aynı zamanda

salisilat kullanımı, karaciğer toksisitesi (Bkz. Bölüm 4.4) ve kanama riski nedeniyle önerilmemelidir.

Hiperamonyemi:

Üre siklusunda enzim defekti bulunan hastalarda, valproik asit kullanımı tavsiye edilmez ve bu hastalarda tedaviye başlamadan önce metabolik tetkikler yapılmalıdır. Bazı hastalarda stupor veya koma ile birlikte birkaç hiperamonyemi vakası görülmüştür.

Sebebi açıklanamayan hepatogastrointestinal semptomlar (anoreksi, kusma, sitoliz krizi), letarji epizotları veya koma, mental gerilik öyküsü olan ya da ailesinde yenidoğan ya da çocuk ölümleri görülen çocuklarda, her türlü valproik asit tedavisinden önce, metabolik tetkikler ve özellikle aç karnına ve yemekten sonra kandaki amonyak düzeylerine bakılmalıdır.

Sistemik lupus eritematozus

Her ne kadar valproik asit kullanımı sırasında immün bozukluklar çok ender görülmüşse de, sistemik lupus eritematozuslu hastalarda kullanımı için potansiyel yararı ile riski iyi değerlendirilmelidir.

Kilo artışı

Hastalar tedaviye başlarken kilo artışı riski konusunda uyarılmalı ve bu riski azaltmak için, çoğunlukla diyetle ilgili olmak üzere, gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

Rabdomiyoliz

Karnitin palmitoiltransferaz (CPT) tip II eksikliği olan hastalar valproik asit kullanırken rabdomiyoliz riskinin daha yüksek olduğu konusunda uyarılmalıdır.

Alkol kullanımı

Valproik asit ile tedavi sırasında alkol kullanımı önerilmez.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olanlarda plazma konsantrasyonlarının takibi yanıtıcı olabileceğinden, dozaj klinik gözleme göre ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1). Valproik asidin serbest serum konsantrasyonlarının artabileceği göz önünde bulundurulmalı ve doz azaltılmalıdır.

Diyabetik hastalar:

Kısmen keton cisimcikleri şeklinde, başlıca böbrekler yoluyla elimine edildiğinden, diyabet şüphesi olanlarda idrar testinde yanlış olarak pozitif sonuç verebilir.

Yardımcı maddelerle ilgili uyarılar

Gliserol

Bu tıbbi ürün her dozda 10 g'ın altında gliserol içerdiğinden bu yardımcı maddeye bağlı olumsuz bir etki beklenmez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Konvülsiyon oluşturma potansiyeli bulunan veya epilepsi eşiğini düşüren ilaçlarla kombine kullanımda dikkat edilmeli ve hatta söz konusu riskin ciddiyetine göre, bu tür ilaçların birlikte kullanılmaması önerilmeli veya bu kombinasyonlar kontrendike olmalıdır. Bu ilaçlar, antidepresanların çoğunu (imipramin antidepresanlar, selektif serotonin geri-alım inhibitörleri), nöroleptikleri (fenotiazinler ve butirofenonlar), meflokin (aşağıya bkz.), bupropionu ve tramadolu kapsamaktadır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon:

Özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Kontrendike olan kombinasyonlar:

- *Meflokin:*

Epilepsi hastalarında valproik asit metabolizmasını artırır ve konvülzan etkisi vardır; bu nedenle kombine tedavide epileptik nöbetler görülebilir.

Önerilmeyen kombinasyonlar:

- *Lamotrijin:*

CONVULEX lamotrijinin metabolizmasını azaltır ve lamotrijinin ortalama yarılanma ömrünü yaklaşık iki kat artırır. Bu etkileşim lamotrijin toksisitesini artırabilir ve özellikle de ciddi deri döküntülerine neden olabilir. Bu nedenle klinik takip önerilir ve gerektiğinde dozlar (lamotrijin dozu azaltılarak) yeniden düzenlenmelidir.

Kullanımda önlem alınmasını gerektiren kombinasyonlar:

- *Nöroleptikler, MAO inhibitörleri ve benzodiazepinler:*

CONVULEX, nöroleptiklerin, MAO inhibitörleri ve benzodiazepinler gibi diğer psikotropoların etkisini potansiyalize edebilir. Bu nedenle klinik takip ve gerekiyorsa dozun ayarlanması önerilir.

Bir klinik araştırma, valproat veya lityum tedavisine olanzapin ilavesinin olanzapin ile ilişkili bazı yan etkilerin riskini (nötrojeni, tremor, ağız kuruluğu, iştah artışı, kilo alma, konuşma bozukluğu ve sersemlik) artırabileceğini ileri sürmektedir.

- *İmipramin gibi antidepresan ilaçlar:*

Jeneralize konvülziyon krizlerinin ortaya çıkma riski artar (antidepresan ilaç, epilepsi eşiğini düşürür). Klinik takip yapılması ve antidepresan tedavisinin ayarlanması gerekir.

- *Felbamat:*

Serum valproik asit konsantrasyonlarını yükseltir ve doz aşımı riski ortaya çıkar. Valproik asit felbamatın ortalama klerensini %16'ya kadar azaltabilir. Felbamat ile kombine tedavi sırasında ve kombine tedavi kesildikten sonra, klinik takip, laboratuvar kontrolü ve valproik asit dozunun ayarlanması gerekebilir.

- *Olanzapin:*

Valproik asit olanzapinin plazma konsantrasyonunu düşürebilir.

- *Rufinamid:*

Valproik asit rufinamidin plazma düzeyinde artışa yol açabilir. Bu artış valproik asit konsantrasyonuna bağlıdır. Bu etki çocuklarda daha fazla olduğundan bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır.

- *Karbamazepin:*

Doz aşımı belirtileriyle birlikte karbamazepinin aktif metabolitinin plazma konsantrasyonları yükselir. Ayrıca, valproik asidin karaciğerde metabolize olma oranı karbamazepin tarafından artırıldığı için, plazma konsantrasyonları düşer.

Valproik asit karbamazepinin toksik etkisini potansiyalize edebileceğinden, valproik asitle karbamazepinin kombine kullanımında klinik toksisite olabileceği bildirilmiştir.

Kombine tedavinin özellikle başlangıç döneminde, gerekli görüldüğü takdirde, doz ayarlaması ile birlikte klinik takip önerilir.

- *Karbapenemler, monobaktamlar:*

Meropenem, panipenem, aztreonam, imipenem Karbapenem sınıfından antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında, iki gün içerisinde, bazen konvülsiyonlarla birlikte olmak üzere, valproik asit kan düzeylerinde %60-100 oranında azalmalar bildirilmiştir. Azalmanın hızlı başlaması ve yüksek düzeyde olması nedeniyle, valproik asitle stabilize olmuş hastalarda karbapenemlerin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). Eğer bu antibiyotiklerle tedaviden vazgeçmek mümkün değilse, valproik asit kan düzeyinin yakın olarak izlenmesi gerekir.

- *Lityum:*

Valproik asidin serum lityum düzeyleri üzerine etkisi yoktur.

- *Fenobarbital, primidon:*

Hepatik metabolizmanın inhibisyonu ile doz aşımı belirtileriyle birlikte, genellikle çocuklarda, fenobarbitalin ya da primidonun plazma konsantrasyonları yükselir. Ayrıca, valproik asidin karaciğerde metabolize olma oranı fenobarbital veya primidon tarafından artırıldığı için, plazma konsantrasyonları düşer.

Kombine tedavinin ilk 15 günü boyunca klinik takip yapılmalı ve sedasyon belirtileri görülmeye başlayınca fenobarbital ya da primidon dozları hemen azaltılmalıdır; özellikle iki antikonvülsif ilacın plazma konsantrasyonları kontrol edilmelidir.

- *Fenitoin:*

Fenitoinin plazma konsantrasyonları değişir. CONVULEX fenitoinin total plazma konsantrasyonunu artırır. Bundan başka serbest fenitoin yoğunluğu artabilir, bu durumda doz aşımı belirtileri ortaya çıkabilir (valproik asit plazma proteinlerine bağlanma noktalarında fenitoinin yerini alır ve karaciğerde parçalanmasını yavaşlatır). Fenitoin plazma düzeyleri saptanırken serbest formu dikkate alınmalıdır.

Ayrıca, valproik asidin karaciğerde metabolize olma oranı fenitoin tarafından artırıldığı için, plazma konsantrasyonlarının düşme riski artar. Klinik takip yapılmalı, her iki antiepileptik ilacın plazma dozajları ve pozolojileri ayarlanmalıdır.

- *Topiramet:*

Valproik asit topiramet ile kombine kullanıldığında, genellikle valproik asidin neden olduğu düşünülen hiperamoniemi ya da ensefalopatinin görülme riski artar. Klinik ve biyolojik takip (tedavinin başlangıcında ve bu semptomları düşündürecek durumlarda) yapılmalıdır.

- *Ketiyapin:*

Valproik asit ile ketiyapinin eşzamanlı kullanımı nötropeni/lökopeni riskini artırabilir.

- *Zidovudin:*

Valproik asit zidovudin plazma konsantrasyonunu artırarak, zidovudinin toksisitesini artırabilir.

- *Temozolamid:*

Temozolamid ve CONVULEX'in birlikte uygulanması, temozolamidin klerensinde ufak bir düşüşe neden olabilir, bu klinik açıdan anlamlı değildir.

Diğer ilaçların valproik asit üzerindeki etkisi:

- Enzim indükleyici etkisi olan antiepileptikler (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) valproik asidin serum yoğunluklarını azaltır. Kombine tedavide dozlar klinik cevaba ve kan düzeylerine göre ayarlanmalıdır. Öte yandan, felbamat ile valproatın kombine kullanımı, valproik asit klerensini %22 ila %50 oranında azaltır ve buna bağlı olarak valproik asidin plazma konsantrasyonlarını yükseltir. Valproik asit dozu izlenmelidir.
- Valproik asit serum düzeyi eş zamanlı fenitoin ya da fenobarbital kullanımında artabilir. Bu nedenle bu iki ilaç ile tedavi edilen hastalar hiperamoniemi belirti ve semptomları açısından dikkatle izlenmelidir.
- Valproik asit ile birlikte proteinlere yüksek oranda bağlanan ajanlar (asetilsalisilik asit) kullanıldığında, serumdaki serbest valproik asit düzeyi artabilir.
- Vitamin K'ya bağlı antikoagülan faktörle birlikte kullanılması halinde protrombin düzeyi yakından takip edilmelidir.
- Valproik asidin metabolitlerinin düzeyleri, aynı zamanda simetidin veya eritromisin kullanılırsa artabilir (karaciğer metabolizması azaldığı için).
- Rifampisin, valproik asidin serum düzeylerini düşürerek terapötik etkisini azaltabilir. Rifampisin ile birlikte kullanılması durumunda valproik asit dozunun ayarlanması gerekebilir.
- Kolestiramin eş zamanlı kullanımda valproik asit absorpsiyonunu azaltabilir ve valproik asit plazma düzeyinde düşüşe yol açabilir.
- Proteaz inhibitörleri: Lopinavir ve ritonavir gibi proteaz inhibitörleri eş zamanlı kullanımda valproik asit plazma düzeyini düşürür.
- Valproik asit ile topiramet ve asetazolamidin eş zamanlı kullanımı ensefalopati ve/veya hiperamoniemi ile ilişkili olmuştur. Bu iki ilaç ile tedavi edilen hastalar hiperamoniemik ensefalopati belirti ve semptomları açısından dikkatle izlenmelidir.

Diğer etkileşmeler:

Valproik asidin genelde enzim indükleyici etkisi yoktur; bu nedenle, hormonal kontraseptif kullanan kadınlarda östroprogestojenlerin etkisini azaltmaz. Antasitler, haloperidol, simetidin ve ranitidin gibi ilaçlarla klinik olarak önemli etkileşme gözlenmemiştir.

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar:

- *Nimodipin* (oral yoldan ve enjeksiyon yoluyla): nimodipinin plazma konsantrasyonlarının yükselmesiyle (metabolize olma oranı valproik asit tarafından azaltılır), hipotansif etkisi artar.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kız çocukları ve kız ergenler, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar ve gebe kadınlarda diğer tedaviler etkisiz değilse ya da tolere edilebiliyorsa valproik asit kullanılmamalıdır. Hangi tipte olursa olsun epilepsisi bulunan ve gebe kalma olasılığı olan kadınlara valproik asit reçete edilmeden önce, bir uzmanın tavsiyesine başvurulması gereklidir. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi sırasında etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır. Gebelik planlayan kadında mümkünse konsepsiyon öncesinde uygun bir alternatif tedaviye geçilmesi için gerekli tüm çaba gösterilmelidir.

Bipolar bozukluklarda, gebelik planlanıyorsa, valproik asit profilaksisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Gebelik planlayan kadınlarda migren profilaksisi için valproik asit kullanımını durdurulmalıdır.

Gebelik dönemi

Tedavi edilmiş epilepsili annelerden elde edilen deneyimler sonucunda, gebelik süresince valproik asit kullanımına ilişkin riskler şu şekilde tanımlanmıştır:

CONVULEX'in gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. CONVULEX gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Nöbetler ile ilgili risk:

Gebelik esnasında, annedeki tonik klonik nöbetler ve hipoksi ile seyreden status epileptikus, anne ve doğmamış çocuk için özel bir risk taşımaktadır.

Valproik asit ile ilgili risk:

Hayvanlarda: Sıçan, fare ve tavşanlarda teratojenik etkiler göstermektedir.

İnsanlarda: Teratojenik etkiler gözlenmiştir.

Valproik asidin hem monoterapisi hem de politerapisi anormal gebelik sonuçları ile ilişkilidir. Mevcut veriler valproik asit içeren antiepileptik politerapisinin konjenital malformasyon riskinin valproik asit monoterapisine göre daha fazla olduğunu ileri sürmektedir.

Bir meta analizden (kayıt çalışmaları ve kohort çalışmaları) elde edilen veriler gebelik sırasında valproik asit monoterapisi uygulanmış epileptik kadınlar tarafından dünyaya getirilen çocukların %10.73'ünde konjenital malformasyonlar ortaya çıktığını (% 95 GA: 8.16 - 13.29) ve majör malformasyon riskinin bu popülasyonda arttığını (genel popülasyona oranla yaklaşık % 2 - 3) göstermektedir. Risk doza bağlı olup altındaki dozlarda riskin olmadığı bir eşik doz belirlenmemektedir.

Mevcut veriler minör ve majör malformasyon insidansının arttığını göstermektedir. En yaygın malformasyon tipleri nöral tüp defektleri, fasyel dismorfizm, yarı dudak ve damak, kraniostenoz, kardiyak, renal ve ürogenital defektler, ekstremiteler defektleri (bilateral radius aplazisi dahil) ve vücudun çeşitli sistemlerini tutan çoklu anomalileri içermektedir.

Gelişimsel bozukluklar

Veriler uterusu valproik aside maruziyetin çocukların mental ve fiziksel gelişimi üzerinde advers etkileri olabileceğini göstermiştir. Riskin doza bağlı olduğu görünmekle birlikte, mevcut verilerle riskin olmadığı eşik altındaki doz tespit edilememektedir. Bu etkiler için gebeliğin hangi döneminin riskli olduğu tam olarak belli değildir ve tüm gebelik boyunca bir risk olasılığı dışlanamamaktadır.

Uterusta valproik aside maruz kalmış okul öncesi çocuklarda yapılan çalışmalar bu çocukların %30-40'a varan bir bölümünde daha geç konuşma ve geç yürüme, zihinsel becerilerin düşük düzeyde kalması, dil becerisinde yetersizlik (konuşma ve anlama) ve bellek sorunları gibi erken dönem gelişiminde gecikmeler ortaya çıktığını göstermektedir.

Uterusta valproik aside maruz kalmış okul öncesi çocuklarda (6 yaş) ölçülen zeka katsayısının (IQ) diğer antiepileptiklere maruz kalmış çocuklarınkinden ortalama 7-10 puan düşük olduğu bulunmuştur. Karıştırıcı faktörlerin rolü dışlanamamakla birlikte, valproik aside maruz kalan çocuklarda zihinsel bozukluk riskinin maternal IQ'dan bağımsız olabileceğine ilişkin kanıt mevcuttur.

Uzun dönemdeki sonuçlara ilişkin veriler sınırlıdır.

Mevcut veriler, genel çalışma popülasyonu ile karşılaştırıldığında uterusu valproik aside maruz kalmış çocuklarda otistik spektrum bozukluğu (yaklaşık 3 kat) ve çocukluk çağı otizmi (yaklaşık 5 kat) riskinde artış olduğunu göstermektedir. Otizm spektrum bozuklukları (OSM), yaygın sosyal etkileşim ve iletişim anomalileri ile şiddetli derecede sınırlı ilgi ve aşırı yineleyici davranış olarak

görülen bir psikolojik durumdur. DSM-IV-TR'ye göre, otizm spektrum bozukluğu kapsamında beş ayrı kategori yer almaktadır: Otizm (otistik bozukluk), Asperger sendromu, atipik otizm (başka türlü adlandırılmayan otistik/yaygın gelişimsel bozukluk), çocukluk dezente gratif bozukluğu, Rett sendromu).

Çalışmalardan birisi uterusu valproata maruz kalmış çocuklarda dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) semptomları gelişme olasılığının daha yüksek olabildiğini düşündürmektedir.

Yukarıdaki veriler ışığında şu önerilerin dikkate alınması gerekir:

Bu tıbbi ürün, gebelik sırasında ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda, mutlaka gerekmedikçe (örn. diğer tedavilerin etkili olmadığı veya tolere edilemediği durumlar) kullanılmamalıdır. Bu değerlendirme, valproik asit ilk kez reçete edilmeden önce veya halen VPA ile tedavi edilmekte olan bir kadın gebeliği planlamadan önce yapılmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi sırasında etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların, gebelikte valproik asit kullanımının riskleri ve yararları konusunda bilgilendirilmesi gerekir.

Kız çocukları ve kız ergenler, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar (Bkz. yukarı ve Bölüm 4.4).

Eğer kadın hasta gebelik planlamak istiyorsa

- Gebelik sırasında maternal tonik klonik nöbetler ve hipoksi ile birlikte status epileptikus anne ve doğmamış bebek için ölüm riski taşıyabilir.
- Gebelik planlayan ya da gebe kadınlarda valproik asit tedavisi tekrar değerlendirilmelidir.
- Gebelik planlayan kadında mümkünse konsepsiyon öncesinde uygun bir alternatif tedaviye geçilmesi için gerekli tüm çaba gösterilmelidir.
- Gebelik planlayan ya da gebe kadınlarda migren profilaksisi için valproik asit kullanımı durdurulmalıdır.

Valproik asit tedavisi epilepsi ya da bipolar bozukluk tedavisinde deneyimli bir hekim tarafından hasta için valproik asit tedavisinin yarar ve riskleri tekrar değerlendirilmeden kesilmemelidir. Risk ve yararların dikkatli bir değerlendirilmesi sonucunda valproik asit tedavisi sürdürülürse aşağıdakiler önerilmektedir:

- Etkili en düşük doz kullanılmalı ve günlük valproik asit dozu gün boyu alınacak birkaç küçük doza bölünmelidir. Yüksek tepe plazma konsantrasyonlarından kaçınmak için uzatılmış salımlı formülasyonların kullanılması tercih edilmelidir.
- Gebelik öncesi folat desteği tüm gebeliklerde yaygın görülen nöral tüp defekti riskini azaltabilir. Bununla birlikte mevcut kanıtlar valproik asit maruziyetine bağlı gelişen doğum defektleri ya da malformasyonları önlediğini göstermemektedir.
- Olası nöral tüp defektleri ya da diğer malformasyonların saptanması için özel prenatal izlem uygulanmalıdır.
- Bipolar bozukluk endikasyonunda, valproik asit tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

CONVULEX, valproik asit ile tedavi sırasında etkili kontrasepsiyon yöntemi kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda ve gebelikte migren ataklarının profilaksisinde kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6). Valproik asit ile tedaviye başlamadan önce gebelik dışlanmalıdır.

Yeni doğandaki riskler:

Gebelik sırasında valproik asit kullanmış annelerden doğan yenidoğanlarda çok seyrek olarak hemorajik sendrom bildirilmiştir. Bu hemorajik sendrom trombositopeni, hipofibrinojenemi ve/veya diğer koagülasyon faktörlerinin azalması ile ilişkilidir. Afibrinojenemi de bildirilmiştir ve ölümcül olabilir. Bununla birlikte, bu sendrom fenobarbital ve enzim indüksiyonu yapan diğer ajanlarla tetiklenen vitamin K faktörlerinin azalmasından ayırt edilmelidir. Bu nedenle yenidoğanda trombosit sayımı, fibrinojen plazma düzeyi, koagülasyon testleri ve koagülasyon faktörleri araştırılmalıdır.

Anneleri gebeliğin üçüncü trimestrinde valproik asit kullanmış olan yenidoğanlarda hipoglisemi olguları bildirilmiştir.

Anneleri gebelik sırasında valproik asit kullanmış olan yenidoğanlarda hipotiroidizm olguları bildirilmiştir.

Anneleri gebelik sırasında valproik asit kullanmış olan yenidoğanlarda geri çekilme sendromu (özellikle ajitasyon, iritabilite, hipereksitabilite, gerginlik, hiperkinezi, tonus bozuklukları, tremor, konvülsiyonlar ve beslenme sorunları) ortaya çıkabilir.

Laktasyon dönemi

Valproik asit anne sütünde maternal serum düzeyinin % 1 ile % 10'u arasında salgılanmaktadır. Tedavi edilen annelerin emzirdiği yenidoğan ve bebeklerde hematolojik bozukluklar gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8).

Emzirmenin bebek için yararı ve tedavinin anne için yararı dikkate alınarak emzirmenin kesilmesi ya da valproik asit tedavisinin kesilmesi/bırakılmasına kararı verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Valproik asit kullanan kadınlarda amenore, polikistik over ve testosteron düzeyinde artış bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Valproik asit uygulaması erkeklerde fertiliteyi bozabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Olgu bildirimleri fertilite disfonksiyonunun tedavi kesildikten sonra geri dönüşlü olduğunu göstermektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Hastalar özellikle antikonvülzan politerapi veya benzodiazepinlerle birlikte kullanım halinde geçici uyku riskine karşı uyarılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5)

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda sıralanan istenmeyen etkilerin sıklığına ilişkin bilgiler şöyle tanımlanmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Anemi, trombositopeni

Genelde sistematik olarak farkedilen ve klinik belirti vermeyen, doza bağlı trombositopeni vakaları bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4). Trombositopeninin asemptomatik olması durumunda, eğer trombosit miktarı uygun ve epileptik hastalığın kontrolü mümkünse, yalnızca valproik asit pozolojisinin azaltılmasıyla, genellikle bu trombositopeninin düzelmesi sağlanabilir.

Yaygın olmayan: Pansitopeni, lökopeni

Seyrek: Saf kırmızı kan hücresi aplazisini de içeren kemik iliği yetmezliği, agranülositoz, makrositik anemi, makrositoz.

Endokrin hastalıklar:

Yaygın olmayan: Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH), hiperandrojenizm (hirsutizm, virilizm, akne, erkek tipi alopesi ve/veya androjen artışı).

Seyrek: Hipotiroidizm (Bkz. Bölüm 4.6).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Hiponatremi, kilo artışı*

*Kilo artışı polikistik over sendromu için bir faktör olduğundan dikkatlice izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Seyrek: Hiperamoniemi (Bkz. Bölüm 4.4), obezite

Karaciğer fonksiyon testlerinde değişikliğe neden olmayan izole ve orta derecede hiperamoniemi ortaya çıkabilmektedir. Bu durum tedavinin kesilmesini gerektirmez. Nörolojik semptomların eşlik ettiği hiperamoniemi de bildirilmiştir. Bu vakalarda daha ileri tetkiklere başvurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Benign, malign veya türü belirtilmemiş neoplazmlar (kistler ve polipler dahil):

Seyrek: Miyelodisplastik sendrom

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın: Konfüzyonel durum, halüsinasyonlar, agresyon, ajitasyon*, dikkat bozukluğu*

Seyrek: Anormal davranış*, psikomotor hiperaktivite*, öğrenme bozukluğu*

* Bu yan etkiler daha çok pediatrik popülasyonda gözlenir.

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Tremor

Yaygın: Ekstrapiramidal bozukluk, stupor*, somnolans, konvülsiyon, bellek bozukluğu, baş ağrısı, nistagmus, baş dönmesi (intravenöz enjeksiyonda baş dönmesi intravenöz enjeksiyon ardından birkaç dakika içinde ortaya çıkar ve genellikle birkaç dakika içinde kendiliğinden düzelir).

Yaygın olmayan: Koma*, ensefalopati*, letarji* (aşağıya bakınız), geri dönüşümlü parkinsonizm, ataksi, parestezi

*Tedavi sırasında bazen geçici komaya/ensefalopatiye kadar gidebilen stupor ve letarji, tek başına veya konvülsiyonlarda paradoksal artışla birlikte görülmüştür ve tedavi durdurulduğunda veya doz azaltıldığında, azalmıştır. Bu etkiler genellikle birden fazla ilaçla tedavi sırasında (özellikle fenobarbital veya topiramet) ve valproik asit dozu birden artırıldığında ortaya çıkar.

Seyrek: Geri dönüşümlü beyin atrofi ile birlikte geri dönüşümlü demans, kognitif bozukluk. Sinsi ve yavaş başlangıçlı tedavinin kesilmesini takiben birkaç hafta ya da birkaç ay içinde geriye dönebilen kognitif bozukluklar (demansın tüm klinik özelliklerini gösterebilen) bildirilmiştir.

Tetikte olma düzeyinde artış meydana gelebilir. Bu genelde yararlı olsa da bazen agresyona, hiperaktiviteye ve davranış bozukluğuna neden olabileceği rapor edilmiştir.

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın: Sağırılık

Vasküler hastalıklar:

Yaygın: Hemoraji (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)

Bilinmiyor: Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Plevral efüzyon

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Bulantı

Yaygın: Bazı hastalarda tedavinin ilk günlerinde sıklıkla sindirim sistemine ait yan etkiler (kusma, esas olarak jinjival hiperplazi olmak üzere jinjival bozukluklar, stomatit, üst karın ağrısı, diyare) görülebilir, bunlar çoğunlukla tedaviyi durdurmaya gerek kalmadan birkaç gün içinde kendiliğinden ortadan kalkar.

Yaygın olmayan: Bazen letal olabilen, tedavinin erken kesilmesine ihtiyaç duyulabilecek pankreatit (Bkz. Bölüm 4.4).

Hepato-bilier hastalıklar:

Yaygın: Karaciğer enzimlerinde artış, karaciğer hasarı (Bkz. Bölüm 4.4).

Deri ve deri altı dokusu hastalıkları:

Yaygın: Aşırı duyarlılık, geçici ve/veya doza bağlı alopesi, tırnak ve tırnak yatağı bozuklukları

Yaygın olmayan: Anjiyoödem, döküntü, saç bozuklukları (saç yapısı anormallikleri, saç rengi değişiklikleri, saç uzama anormallikleri gibi)

Seyrek: Toksik epidermal nekroliz, Stevens-Johnson sendromu ve eritema multiforme, DRESS Sendromu (eozinofili ve sistemik semptomların görüldüğü ilaç reaksiyonu)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: CONVULEX'le uzun süre tedavi gören hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteopeni, osteoporoz ve kırıklar. CONVULEX'in kemik metabolizmasını etkileme mekanizması henüz belirlenmemiştir.

Seyrek: Sistemik lupus eritematosus, rabdomiyoliz (Bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Renal yetmezlik

Seyrek: Enürezis, tubulointerstisyel nefrit, geri dönüşümlü Fanconi sendromu (etki mekanizması henüz belirlenmemiştir)

Üreme sistemi hastalıkları ve meme hastalıkları:

Yaygın: Dismenore

Yaygın olmayan: Amenore

Seyrek: Erkeklerde kısırlık, polikistik over

Çok seyrek: Jinekomasti

Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıklar:

Teratojenik risk (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan: Hipotermi, şiddetli olmayan periferik ödem

Laboratuvar bulguları:

Seyrek: Koagülasyon faktörlerinde azalma (en az birinde), koagülasyon testlerinde anormallik (protrombin zamanında uzama, aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, trombin zamanında uzama, INR'de uzama gibi) (Bkz. Bölüm. 4.4 ve 4.6), biotin eksikliği/biotinidaz eksikliği.

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

Valproik asit esas olarak böbrekler yoluyla ve kısmen keton cisimcikleri şeklinde atıldığından, diyabetik hastalarda keton cisimciği atılımı testi yanlış pozitif sonuç verebilir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirilmesi gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4. 9. Doz aşımı ve tedavisi

Maksimum terapötik düzeylerin 5-6 katına varan plazma konsantrasyonlarında bulantı, kusma ve sersemlik hissi dışında başka semptomların görülme olasılığı düşüktür. Akut, ağır doz aşımının belirtileri; müsküler hipotoni, hiporefleksi, miyozis, metabolik asidoz, solunum fonksiyonlarının bozulmasının eşlik ettiği komadır. Ağır doz aşımı fatal olabilir, ancak genellikle müdahaleden başarılı sonuç alınır.

Ancak semptomlar değişiklik gösterebilir ve çok yüksek plazma düzeylerinde nöbetler bildirilmiştir. Az sayıda serebral ödeme bağlı intrakraniyal hipertansiyon vakası bildirilmiştir.

Doz aşımının hastanedeki tedavisi: Alımından 10-12 saat sonrasına kadar yararlı olabilecek gastrik lavaj; etkili diürezin idamesi; kalp ve solunum fonksiyonlarının takibi. Çok nadir olarak renal diyaliz yapılabilir.

Birkaç izole vakada nalokson başarıyla kullanılmıştır.

Ağır doz aşımında, hemodiyaliz ve hemoperfüzyon ile başarılı sonuçlar alınmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptik

ATC kodu: N03AG01

Etki mekanizması:

Valproik asit etkisini esas olarak merkezi sinir sistemi üzerinde oluşturur.

İnsanda birçok değişik nöbet tiplerinde ve hayvanlarda birçok farklı konvülsiyon tiplerinde antikonvülzan etki göstermektedir.

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

Valproik asidin etki mekanizmasının, GABA metabolizmasına presinaptik etkiyle ve/veya nöron zarındaki iyon kanallarına doğrudan postsinaptik etkiyle, GABA'nın aracılık ettiği inhibisyonun güçlendirilmesine bağlı olduğu kabul edilmektedir.

Valproik asidin epileptik hastaların elektroensefalogramlarını (EEG) etkilediği gösterilmiştir. Örneğin jeneralize absans nöbeti geçiren hastalarda diken dalga aktivitesini azalttığı ortaya konulmuştur. Valproik asidin anlamlı hipnotik etkisi yoktur. Solunum, kan basıncı, böbrek fonksiyonu veya vücut sıcaklığı üzerinde belirgin etkisi bulunmaz.

Farmakodinamik etkiler:

Valproik asit üzerinde yapılan deneysel ve klinik çalışmalar iki tip antikonvülzan etkinin olduğunu öne sürmektedir.

Klinik etkililik:

Birincisi, valproik asidin plazma ve beyindeki konsantrasyonlarına bağlı direkt farmakolojik etkidir.

İkincisi ise, muhtemelen beyinde bulunan valproik asidin metabolitlerine, nörotransmitterlerin değişimlerine veya doğrudan membran etkilerine bağlı olduğu gözükten dolaylı etkidir. Bu hipotez genellikle valproik asit kullanımından sonra artan konsantrasyonlardaki gama - aminobütirik asit (GABA) nedeniyle ortaya atılmıştır.

Yavaş dalga uykusunun artması sonucunda uyku ara fazının sürekliliği valproik asit ile azalır. Sodyum valproatın bazı *in vitro* çalışmalarda HIV virüsünün replikasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir; bununla birlikte bu etki hafif olup, dozla ilişkili değildir ve insanlarda gösterilmemiştir.

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

Emilim: Valproik asidin oral uygulama sonrasındaki biyoyararlanımı %100'e yakındır. Oral uygulama sonrasında hızla absorbe olur ve sabit plazma yoğunluğuna 3-4 günde ulaşılır.

Dağılım: Dağılım hacmi esas olarak kanla ve hızlı geçişli hücre dışı sıvılarla sınırlıdır. Valproik asit BOS'a ve beyine geçer.

Valproik asit plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır; Bu bağlanma doza bağlı ve doyurulabilir özelliktedir.

Terapötik etki için gerekli olan minimum serum konsantrasyonu 40-50 mg/L olup, aralık 40 mg/L - 100 mg/L arasındadır. 200 mg/L'nin üstünde seyreden düzeylerde doz azaltılması gereklidir.

Bipolar bozukluğu veya migreni olan bazı hastalarda 50-125 mg/L (300-750 mikromol/L) arasındadır. Plazma seviyeleri bireyde ve bireyler arasında yüksek değişkenlik göstermiştir.

Biyotransformasyon: Valproik asit sitokrom P450 enzimlerini indüklemez, diğer antiepileptiklerin aksine, kendinin ve diğer ilaçların (örneğin östroprogestojen ve vitamin K antagonistleri) metabolizmasını artırmaz.

Valproik asit, glukuronidasyon ve beta-oksidasyon yoluyla metabolize olduktan sonra esas olarak idrarla (% 3'ü değişmeden) atılır.

Diğer tıbbi ürünlerle (örn. primidon, fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin gibi) birlikte kullanımda, enzim indüksiyonuna bağlı olarak yarılanma ömrü 4-9 saate düşebilir.

Eliminasyon: Yarılanma ömrü yaklaşık 15-17 saattir.

Valproik asit molekülü diyaliz edilebilir fakat hemodiyaliz sadece valproik asidin kandaki serbest formunu etkiler (yaklaşık % 10).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Yeni doğanlarda ve 18 aydan küçük bebeklerde plazma yarılanma ömrü 10-67 saat arasında değişir. En uzun yarılanma ömrü değerleri doğumdan hemen sonra kaydedilmiştir. 2 aylıktan büyük bebeklerde sonuçlar giderek erişkinlere yaklaşır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda valproik asit farmakokinetiği değişiyorsa da klinik önemi sınırlıdır ve dozaj nöbetlerin kontrolüne göre düzenlenmelidir.

Gebelik:

Gebeliğin üçüncü trimestrinde dağılım hacminin artmasıyla, hepatik ve renal klerens artar ve sabit doz uygulanmasına rağmen serum konsantrasyonlarında düşüş görülebilir.

Gebelik döneminde plazma proteinlerine bağlanmada değişiklik olabileceği ve serbest (terapötik olarak aktif) valproik asit düzeylerinin artabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Karaciğer bozukluğu olan hastalar:

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda yarılanma ömrü uzar. Doz aşımı halinde, 30 saatin üzerine çıkan yarılanma ömrü değerleri gözlenmiştir.

Böbrek bozukluğu olan hastalar:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda yarılanma ömrü uzar.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Akut toksisite

Valproatla farklı hayvan türlerinde gerçekleştirilen akut toksisite testlerinde saptanan LD50 değerleri, oral uygulama sonrasında 1.200-1.600 mg/kg, intravenöz uygulama sonrasında 750-950 mg/kg olarak bulunmuştur.

Tekrarlanan doz toksisitesi

Oral uygulamada toksik olmayan doz, sıçanlarda 150-200 mg/kg/gün (diyetle) ve köpeklerde 90 mg/kg/gün'dür. Bu yüksek dozlarda sıçanlarda ve köpeklerde, testis dejenerasyonu, lenfoid foliküllerde atrofi ve nörolojik bozukluklar (sedasyon, ataksi, tremor) gözlenmiştir.

Mutajenik ve karsinojenik potansiyel

İn vitro ve *in vivo* mutajenisite testlerinin bazıları negatif bulunmuştur.

Sıçanlarda ve farelerde yapılan karsinojenisite çalışmaları, tolere edilen maksimum doza yakın dozlarda uygulanan valproatın karsinojenik potansiyelinin olmadığını göstermiştir.

Sprague Dawley sıçanlarına ve ICR (HA/ICR) farelerine 2 yıl boyunca oral yoldan 80-170 mg/kg/gün dozunda valproik asit uygulanmıştır. Her iki türde de farklı neoplazmlar gözlenmiştir. Başlıca bulgular, yüksek dozda valproik asit alan erkek sıçanlarda, subkutan fibrosarkomaların insidansında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış ve valproik asit alan erkek farelerde, selim akciğer adenomları için istatistiksel açıdan anlamlı bir doza-bağlı eğilimdir. Bu bulguların insanlar için önemi bilinmemektedir.

Üreme toksisitesi

Jüvenil ve erişkin sıçanlar ve köpeklerle yürütölen kronik toksisite çalışmalarında, sıçanlara 400 mg/kg/gün veya daha yüksek (yaklaşık olarak, mg/m² cinsinden maksimum gñnlük insan dozuna eşdeğer veya daha yüksek) ve köpeklere 150 mg/kg/gün veya daha yüksek (yaklaşık olarak, mg/m² cinsinden maksimum gñnlük insan dozunun 1.4 katı) oral dozlar uygulandığında, spermatojenez ve testis atrofisinde azalma tespit edilmiştir. Sıçanlardaki segment I fertilitte çalışmaları, 60 gün boyunca, 350 mg/kg/güne kadar (yaklaşık olarak, mg/m² cinsinden maksimum gñnlük insan dozuna eşdeğer) uygulanan oral dozların fertilitteye etkisinin olmadığını göstermiştir. Valproik asidin insanda, testis gelişimi, sperm üretimi ve fertilitte üzerine etkisi bilinmemektedir.

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 geçimsizliđi yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi

PVC/PVdC ve alüminyum folyodan oluřan 20 kapsül içeren blister pořetlerde 60 kapsül içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Liba Laboratuvarları A.ř.

Otađtepe 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