

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. Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEPAKİN % 20 oral çözelti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

100 mL çözeltide:

Sodyum valproat 20 g

1 mL çözelti 200 mg sodyum valproat içermektedir.

Yardımcı madde(ler):

200 mg sodyum valproat başına 28 mg sodyum içermektedir.

Sodyum hidroksit km (pH ayarı için)

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Oral çözelti

Kokusuz, renksiz veya çok hafif sarı renkte berrak sıvı

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Jeneralize veya fokal nöbetler (yetişkinlerde ve çocuklarda):

- Jeneralize nöbetler: Absans nöbetleri, klonik, tonik veya tonik-klonik nöbetler, miyoklonik nöbetler, atonik nöbetler, Lennox-Gastaut sendromu
- Fokal nöbetler: Basit veya kompleks nöbetler,
- Sekonder jeneralize olan ve olmayan kısmi nöbetler,

tek başına veya diğer antiepileptik ilaçlar ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır.

Çocuklarda, benzodiazepinlerle aralıklı profilaksinin etkili olmadığı durumlarda, komplike febril konvülsiyon kriterlerini ortaya koyarak, bir veya daha fazla ateşli konvülsiyondan sonra nöbetlerin tekrarı önlenmelidir.

Lityumun kontrendike olduğu veya tolere edilmediği durumlarda bipolar bozukluklarla ilişkili manik epizodlarının tedavisinde endikedir.

Akut manide valproata yanıt veren hastalarda manik ataklardan sonra tedavinin sürdürülmesi düşünülebilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Kız çocukları ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar:

Valproat tedavisi epilepsi ya da bipolar bozukluk tedavisinde deneyimli bir uzman doktor tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Valproat, diğer tedaviler etkisiz değilse ve tolere edilebiliyorsa, kız çocukları ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır. Böyle bir durumda valproat, valproat Gebelik Önleme Programı doğrultusunda reçete edilerek kullanılır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Valproat tercihen monoterapi olarak ve mümkünse uzun salınlı formülasyon şeklinde etkili en düşük dozda reçete edilmelidir. Günlük doz en az iki tek doza bölünmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Oral farmasötik formlardan şurup, oral solüsyon ve PR granül formları, özellikle 11 yaşın altındaki çocuklarda uygulanmaya uygundur.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Depakin doktorun kararına göre uygulanmalıdır. Günlük doz hastanın yaşı ve vücut ağırlığı dikkate alınarak düzenlenmelidir ve valproatdan kaynaklı kişiden kişiye değişen bireysel duyarlılık 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/litre (300-700 mcmol/litre)'dir.

Devamlı salınım süreci ve formülasyondaki yardımcı maddelerin doğası göz önüne alındığında, inert matris sindirim kanalında emilmez; aktif maddelerin salınmasından sonra dışkıyla uzaklaşır.

Sodyum valproat 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 sodyum valproat tedavisine geçerken, iki hafta içinde yavaş yavaş sodyum valproat 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).

Başlangıç dozu genellikle günde 10-15 mg/kg olup, daha sonra optimum dozaja kadar çıkılır (bakınız "Sodyum valproat tedavisine başlama"). Optimum dozaj genellikle 20 ila 30 mg/kg arasındadır.

Ancak bu dozlarda nöbet kontrolü sağlanamadığında doz artırımına devam edilmelidir; 50 mg/kg'ın üzerinde günlük dozlar uygulanırken yakın takip yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

- Yetişkinlerde optimum dozaj, günde 20 ila 30 mg/kg arasındadır.

24 saatlik ortalama doz:

- Süt çocukları ve çocuklarda 30 mg/kg (şurup, oral çözelti veya uzun salınımlı granül formları tercih edilmelidir);

11 yaşından küçük çocuklar için, epilepsi tedavisinde kullanılacak en uygun oral dozaj formları; şurup, oral solüsyon ve granüllerdir.

- Ergenlik çağındaki çocuklar ve erişkinlerde 20-30 mg/kg (enterik kaplı tablet, Chrono veya tablet formları tercih edilmelidir).

Reçete yalnızca miligram cinsinden yapılmalıdır.

Oral çözelti şişesi, oral uygulama için bir şırınga ile birlikte verilir. Derecelendirme işaretleri miligram cinsinden ifade edilen dozları gösterir (25 mg aralıklar ile 50 mg 'dan 400 mg'a kadar olan dozları gösterir).

Bipolar bozukluklara bağlı maninin önlenmesi ve tedavisinde:

Yetişkinlerde

Günlük doz, hekim tarafından bireysel olarak belirlenmeli ve kontrol edilmelidir.

Tavsiye edilen başlangıç dozu günde 20 mg/kg sodyum valproattır. Uzun salınımlı formülasyonlar günde bir veya iki kez alınabilir. İstenilen klinik etkinliği sağlayacak minimum terapötik doza ulaşmak için doz mümkün olduğunca çabuk artırılmalıdır. Her hasta için minimum etkili dozu belirlemek amacıyla günlük doz, klinik cevaba göre ayarlanmalıdır.

Bipolar bozuklukların idame tedavisi için tavsiye edilen doz günde 1.000 mg ila 2.000 mg arasındadır. İstisnai durumlarda, doz günde 3.000 mg'dan fazla olmayacak şekilde artırılabilir. 45 mg/kg vücut ağırlığı/günden daha yüksek günlük dozlarla tedavi edilen hastalar yakından izlenmelidir.

Dozlar bireysel klinik cevaba göre ayarlanmalıdır.

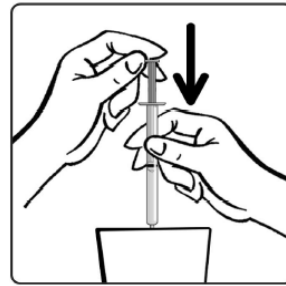
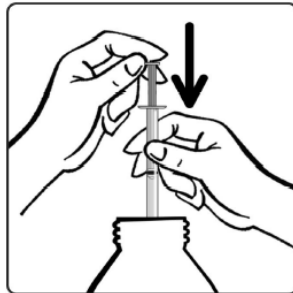
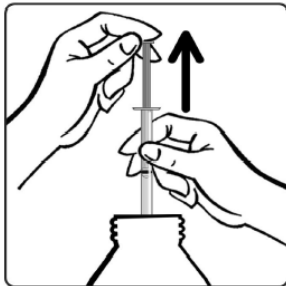
Profilaktik tedavi en düşük etkin doz ile kişiye özel olarak uygulanmalıdır.

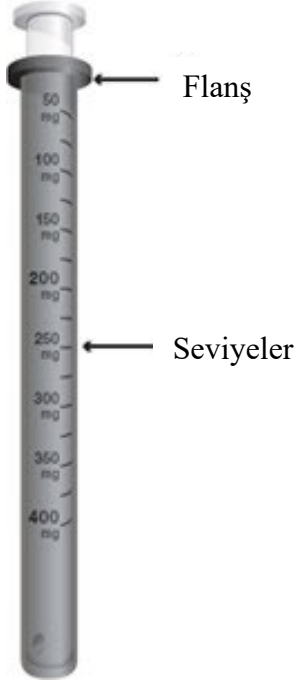


Uygulama şekli:

Günlük doz tercihen yemeklerle verilmelidir.

- 1 yaşından küçük hastalarda 2 defada
- 1 yaşından büyük hastalarda 3 defada





Oral çözelti, az miktarda gazsız bir içecek içinde seyreltildikten sonra alınmalıdır.

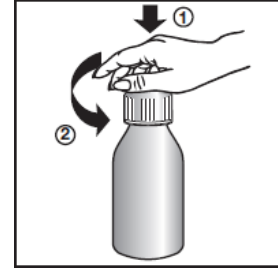
Oral çözelti şişesi, **sadece bu tıbbi ürün ile kullanıma yönelik olan** bir oral enjektör (pembe piston) ile birlikte gelir. Bu oral enjektör, 50 mg'dan 400 mg'a kadar 50 mg'lık seviyeler ve 25 mg'lık ikincil seviyelerle işaretlenmiştir ve üzerinde "DEPAKİN 200 mg/mL, oral çözelti" yazmaktadır.

Seviye işaretleri, **miligram cinsinden dozu** gösterir.



Şişenin açılması

Şişeyi açmak için çocuk kilitli kapak bastırarak çevrilir.



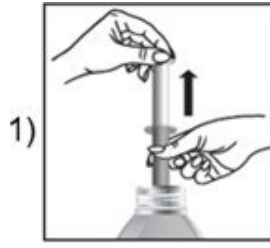
Oral enjektörün kullanılması

- Uygulanacak doz, pistonun reçete edilen miligram (mg) cinsinden miktara karşılık gelen seviye çizgisine kadar çekilmesi ile elde edilir.

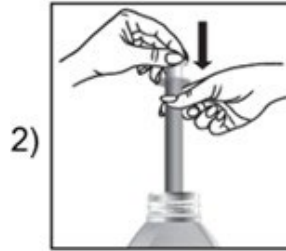
Doz, oral enjektörün flanş seviyesinde okunur.

200 mg'lık bir doz örneği:

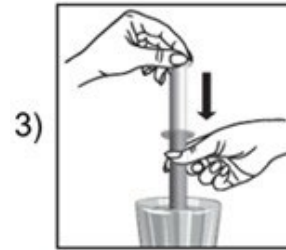
1) Oral enjektör, piston çekilerek doldurulur.



2) Doz 200 mg'a ayarlanır.



3) Oral enjektör içeriği bir bardağa boşaltılır ve bu içerik, az miktarda gazsız bir içecek ile seyreltilir.



Kullanım sonrası şişe kapatılır, oral enjektörü su ile iyice yıkanır ve kurutulur.

Kuruduktan sonra oral enjektör derhal kutusunda, çocukların erişemeyeceği yerlerde saklanmalıdır. Oral enjektör, tıbbi ürünün diğer ambalaj öğelerinden (kutu, kullanma talimatı) asla ayrılmamalıdır.

Günlük dozlardan birinin yanlışlıkla atıldığı, her zamanki uygulama saatinden kısa süre sonra farkedilirse, atlanan doz hemen alınabilir. Ancak dozun atıldığı, bir sonraki dozdan kısa süre önce farkedilmişse, 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 DEPAKİN ve salisilatlar aynı anda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Valproik asidin de tedavilerine dahil olduğu hastalarda, ölümle sonuçlanabilen karaciğer yetmezliğı dahil, karaciğer fonksiyon bozukluğı ortaya çıkmıştır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Salisilatlar 16 yaşı altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. Aspirin/salisilat ürün bilgisi - Reye Sendromu). Bunun yanı sıra, 3 yaşı altındaki çocuklarda DEPAKİN ile birlikte kullanım, karaciğer toksisitesi riskini artırabilir.

Böbrek yetmezliğı:

Böbrek yetmezliğı olan hastalarda dozun azaltılması, hemodiyaliz hastalarında dozun artırılması gerekebilir. Sodyum valproat diyaliz edilebilir (bkz. Bölüm 4.9). Doz, hastanın klinik takibine göre ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:

11 yaşı altındaki çocuklarda kullanıma en uygun oral form, oral çözeltidir.

Kompleks parsiyel nöbetlerde 10 yaş ve üzeri için kullanılmalıdır.

Bipolar bozukluklara bağı maninin önlenmesi ve tedavisi:

Valproatın bipolar bozukluklara bağı maninin önlenmesi ve tedavisindeki güvenliliğı ve etkililiğı 18 yaşı altındaki hastalarda değerlendirilmemiştir.

Çocuklarda güvenlik bilgileri için Bölüm 4.8'e bakınız.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda sodyum valproatın farmakokinetiğı değışiyorsa da klinik önemi sınırlıdır ve dozaj nöbetlerin kontrolüne göre düzenlenmelidir.

Kız çocukları ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

DEPAKİN, epilepsi veya bipolar bozukluğun tedavisinde deneyimli bir uzman tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir. Valproat, diğr tedaviler etkisiz olmadığı veya tolere edilmediğı sürece kız çocuklarda ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Valproat, Valproat Gebelik Önleme Programına (Bölüm 4.3 ve 4.4) göre reçete edilir ve verilir.

Düzenli tedavi incelemelerinde fayda ve risk dikkatle yeniden değerlendirilmelidir.

Valproat tercihen monoterapi olarak ve mümkünse uzun süreli salınımlı formülasyon olarak etkili en düşük dozda reçete edilmelidir. Günlük doz en az iki tek doza bölünmelidir (bkz. bölüm 4.6).

Erkekler

DEPAKİN tedavisinin epilepsi veya bipolar bozukluğun tedavisinde deneyimli bir uzman tarafından başlatılması ve denetlenmesi önerilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.6).

4.3. Kontrendikasyonlar

DEPAKİN'in aşağıdaki durumlarda kullanımı kontrendikedir:

- Valproat, divalproat, valpromid veya ilaç içindeki yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık hikayesi olanlarda
- Akut hepatit

- Kronik hepatit
- Kişide veya ailede özellikle ilaca bağlı ağır hepatit hikayesi olanlarda (Child Pugh C)
- Hepatik porfiri
- Üre döngüsündeki enzim eksikliği (bkz. Bölüm 4.4)
- Primer, düzeltilmemiş, sistemik karnitin eksikliği olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4).
- Mitokondrial enzim polimeraz gama (POLG) enzimini kodlayan nükleer gende mutasyonun neden olduğu mitokondrial hastalığı (örn. Alpers-Huttenlocher Sendromu) olan hastalarda ve POLG ile ilişkili bozukluk şüphesi olan 2 yaşından küçük çocuklarda (bkz. Bölüm 4.4)
- St. John's Wort (Sarı kantaron) ile birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.5).

Epilepsi ve Bipolar bozukluk tedavisinde

- Uygun bir alternatif tedavinin mevcut olması durumunda gebelikte (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)
- Gebelik Önleme Programı koşulları yerine getirilmediği takdirde çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel uyarılar

Gebelik Önleme Programı

Valproat, yüksek teratojenik potansiyele sahiptir ve uterus içi valproata maruz kalan çocuklarda konjenital malformasyon ve nörogelişimsel bozukluk riski yüksektir (bkz. Bölüm 4.6). Valproat, kız çocuklarında ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda yalnızca diğer tedaviler etkisiz olduğunda ya da tolere edilemediğinde kullanılmalıdır. Başka bir tedavi imkanı yoksa, aşağıdaki Gebelik Önleme Programı'na uyulmalıdır.

DEPAKİN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

Epilepsi ve Bipolar bozukluk tedavisinde

- Uygun bir alternatif tedavinin mevcut olması durumunda gebelikte (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6)
- Gebelik Önleme Programı koşulları yerine getirilmediği takdirde çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6)

Gebelik Önleme Programının Koşulları

Bu ilacı reçete edenler aşağıdakileri sağlamalıdır:

- Her olguda hastayı da tartışmaya dahil ederek hastanın katılımını garanti etmek, tedavi seçeneklerini ele almak ve hastanın riskleri ve bu riskleri azaltmak için gereken önlemleri anlamasını sağlamak için bireysel koşullar değerlendirilmelidir.
- Tüm kadın hastalar için gebelik potansiyeli değerlendirilmelidir.
- Hasta, konjenital malformasyon ve nörogelişimsel bozukluk riskini ve bu risklerin uterus içi valproata maruz kalan çocuklardaki etkisini anlamalı ve kabul etmelidir.
- Hasta, gerektiği şekilde tedaviden önce ve tedavi sırasında gebelik testi yaptırması gerektiğini bilmelidir.
- Hastaya doğum kontrolü hakkında tavsiyede bulunulmalı ve hasta valproat ile yapılan tüm tedavi süresince kesintisiz olarak etkili bir doğum kontrolü yöntemi (daha fazla ayrıntı için bu uyarı kutusunun doğum kontrolüne ilişkin alt bölümüne bakınız) kullanma zorunluluğuna uyabilmelidir.
- Hasta, epilepsi veya bipolar bozukluk tedavisinde deneyimli bir uzman tarafından tedavinin düzenli (en az yılda bir) olarak incelenmesi gerektiğini bilmelidir.

- Hasta, konunun zamanında ele alınması için gebe kalmadan ve doğum kontrolü bırakılmadan önce alternatif tedavi seçeneklerine geçilebilmesi amacıyla gebelik planlar planlamaz doktoruna danışması gerektiğini bilmelidir.
- Hasta, gebelik durumunda derhal doktoruna danışması gerektiğini bilmelidir.
- Hasta, hasta bilgilendirme kılavuzu almalıdır.
- Hasta, valproat kullanımı ile ilgili riskleri ve alınması gereken önlemleri anladığını onaylamalıdır (Yıllık Risk Onam Formu)

Yukarıdaki koşullar aynı zamanda, reçete edenlerin gebelik riski bulunmadığını gösterecek çok güçlü nedenler mevcut olduğunu söylemedikleri sürece, cinsel olarak aktif olmayan kadınlar için de geçerlidir.

Kız çocukları

- Reçete edenler, kız çocuklarının ebeveynlerinin/bakıcılarının valproat kullanan çocuklarında menarş görülür görülmez bir uzmanla görüşmeleri gerektiğini anlamalarını sağlamalıdır.
- Reçete edenler, menarş görülen kız çocuklarının ebeveynlerine/bakıcılarına konjenital malformasyon ve nörogelişimsel bozukluk riskleri ve bu risklerin valproata uterus içi maruz kalan çocuklar için ciddiyeti üzerine kapsamlı bilgi verilmesini sağlamalıdır.
- Menarş görülen hastalarda, reçete yazan uzman valproat tedavisi gerekliliğini her yıl tekrar değerlendirmeli ve alternatif tedavi seçeneklerini düşünmelidir. Tek uygun tedavi valproat tedavisi ise, etkili bir doğum kontrol yöntemi gerekliliği ve Gebelik Önleme Programının diğer tüm şartları tartışılmalıdır. Yetişkinliğe girmeden önce uzman tarafından kız çocuklarının alternatif bir tedaviye geçirilmesi için her türlü çaba gösterilmelidir.

Gebelik testi

Valproat ile tedaviye başlamadan önce gebelik dışlanmalıdır. Gebelikte istenmeyen kullanımdan kaçınmak için gebelik testinden (en az 25 mIU/mL'lik duyarlılığa sahip plazma gebelik testi) sağlık mesleği mensubu tarafından doğrulanmış negatif bir sonuç alınmadığı takdirde çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda valproat ile tedaviye başlanmamalıdır. Bu gebelik testi, tedavi sırasında düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır.

Doğum kontrolü

Valproat reçete edilmiş çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, valproat ile tedavi sırasında ara vermeden etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Bu hastalara, gebeliğin önlenmesi hakkında kapsamlı bilgi sunulmalı ve hastalar etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmıyorlarsa bir doğum kontrol danışmanlığı almaya yönlendirilmelidirler. En az bir etkili doğum kontrol yöntemi (tercihen spiral veya implant gibi kullanıcıdan bağımsız bir form) veya bariyer yöntemi dahil iki tamamlayıcı doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Doğum kontrol yöntemine karar verirken her olguda hastayı da tartışmaya dahil ederek hastanın katılımını ve üzerinde karara varılan önlemlere uyacağını garanti etmek için bireysel koşullar değerlendirilmelidir. Regl görülüyor olsa bile etkili doğum kontrolü ile ilgili tüm tavsiyelere uyulmalıdır.

Östrojen içeren ilaçlar

Östrojen içeren hormonal kontraseptifler dahil östrojen içeren tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanım, potansiyel olarak valproat etkililiğini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.5). İlaç reçete eden hekimler, östrojen içeren ilaçlarla tedaviyi başlatırken veya durdururken, klinik yanıtı takip etmelidir (epilepsi kontrolü veya duygudurum kontrolü).

Bu durumun tersine, valproat hormonal kontraseptiflerin etkililiğini azaltmaz.

Uzman tarafından yapılacak yıllık tedavi incelemesi

Uzman, en az yılda bir kez valproatın hasta için en uygun tedavi olup olmadığını değerlendirmelidir. Ayrıca her yıllık incelemenin başında ve her bir yıllık yeniden inceleme sırasında risklere ilişkin bilgilendirmenin olduğu “Yıllık Risk Onam Formu”nu ele almalı ve hastanın bu formun içeriğini anladığından emin olmalıdır.

Risk Onam Formu, reçete eden ve hasta (ya da yasal temsilcisi) tarafından doldurulmalı ve imzalanmalıdır.

Gebelik planlama

Epilepsisi olan bir kadın gebe kalmayı planladığında, epilepsi yönetiminde deneyimli bir uzman tarafından valproat tedavisini tekrar değerlendirmeli ve alternatif tedavi seçeneklerini düşünmelidir. Gebe kalmadan ve doğum kontrolü bırakılmadan önce alternatif tedavi seçeneklerine geçilebilmesi için her türlü çaba sarf edilmelidir (bkz. Bölüm 4.6). Tedavide böyle bir geçiş mümkün değilse, gebe kalmayı planlayan kadına ebeveynlik planlaması hakkında bilinçli karar vermesine destek olmak için valproatın doğmamış çocuk için risklerine ilişkin ek tavsiyelerde bulunulmalıdır.

Bipolar bozukluğu olan bir kadın gebe kalmayı planladığında, bipolar bozukluk tedavisinde deneyimli bir uzmana danışılmalı gebe kalmadan ve doğum kontrolü bırakılmadan önce valproat tedavisi sonlandırılmalı ve gerekirse başka bir alternatif tedavi ile değiştirilmelidir.

Gebelik durumunda

Valproat kullanan bir kadının gebe kalması durumunda, valproat ile tedavinin tekrar değerlendirilmesi ve alternatif seçeneklerin ele alınması için vakit kaybetmeden bir uzmana başvurmalıdır. Gebeliği sırasında valproata maruz kalan hastalar ve partnerleri, gebelik maruziyet görülen gebelik hakkında değerlendirme ve tavsiye için alanında deneyimli bir uzmana yönlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Hekimler aşağıdakileri sağlamalıdır:

- Her valproat verildiğinde beraberinde hastaya yönelik hazırlanmış “hasta kılavuzu” daverilmeli ve hastanın bu kılavuzun içeriğini anladığından emin olunmalıdır.
- Hastalara, planlı ya da şüpheli gebelik durumunda valproat almayı durdurmaları ve vakit kaybetmeden bir uzmana başvurmaları tavsiye edilmelidir.

Eğitim materyalleri

Sağlık mesleği mensuplarına ve hastalara gebelik sırasında valproata maruziyetten kaçınmada yardımcı olmak amacıyla ruhsat sahibi, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda valproat kullanımına ilişkin uyarıları (teratojenite (konjenital malformasyonlar) ve fetotoksisite (nörogelişimsel bozukluklar)) pekiştirmek, valproat kullanımına ilişkin tavsiyeler sağlamakve Gebelik Önleme Programının detaylarını sunmak için eğitim

materyalleri sağlamıştır. Valproat kullanan, çocuk doğurma potansiyeli olan tüm kadınlara bir hasta kılavuzu sağlanmalıdır.

Yıllık risk onam formunun, tedavi başlangıcında ve valproat tedavisinin her yıl gözden geçirmesi sırasında uzman ve hasta (ya da yasal temsilcisi) tarafından usulüne uygun olarak doldurulup imzalanması gerekir.

Çocuk sahibi olma potansiyeline sahip erkek hastalarda kullanım

Retrospektif bir çalışmadan elde edilen veriler, babaları konsepsiyondan önceki üç ay içinde valproat ile tedavi edilen çocuklar, babaları lamotrijin veya levetirasetam ile tedavi edilen çocuklarla ile karşılaştırıldığında, babaları valporat ile tedavi gören çocukların nörogelişimsel bozukluk riskinde artış olduğunu göstermektedir (bkz. Bölüm 4.6). Bu çalışmanın sınırlamaları, bu aşamada bu potansiyel risk hakkında sonuç çıkarılmasına izin vermemektedir ve ek verilere ihtiyaç vardır.

Bir önlem olarak, reçeteyi yazan kişi çocuk sahibi olabilecek hastaları bu potansiyel risk konusunda bilgilendirmelidir.

Reçeteyi yazan kişi, hasta ile aşağıdaki konuları tartışmalıdır:

- Tedavi sırasında ve tedaviyi bıraktıktan sonra en az üç ay boyunca etkili doğum kontrol önlemlerine ihtiyaç duyulması,
- Çocuk sahibi olmayı planlayan hastalar için tedavi alternatiflerinin olasılığı,
- Valproat tedavisi sırasında ve tedavi kesildikten sonraki en az üç ay boyunca sperm bağışlamamak (bkz. Bölüm 4.6).

Valproat ile tedavi edilen erkek hastalar, valproatın hasta için en uygun tedavi olmaya devam edip etmediğini değerlendirmek üzere reçeteyi yazan kişi tarafından düzenli olarak gözden geçirilmelidir.

Konsepsiyondan; üç aydan daha öncesinde valproatı bırakan erkeklerin, babası olduğu çocuklarda nörogelişimsel bozukluk riski bilinmemektedir.

Sağlık profesyonelleri ve erkek hastalara yönelik eğitim materyalleri mevcuttur. Valproat kullanan erkek hastalara hasta kılavuzu sağlanmalıdır.

Kötüleşen Nöbetler

Diğer antiepileptiklerle olduğu gibi, valproat uygulaması, iyileşme yerine nöbetlerin sıklığı ve şiddetinde (status epileptikus dahil) geri dönüşlü alevlenmelere veya yeni tipte bir nöbetin başlamasına yol açabilir. Hastalara eğer nöbet alevlenmeleri meydana gelirse derhal hekimlerine danışmaları önerilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Bu nöbetler farmakokinetik bir etkileşmeden (bkz. Bölüm 4.5), bir toksisite durumundan (karaciğer hastalığı veya ensefalopati (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8)) ya da doz aşımından ileri gelebilen nöbetlerden ayrıştırılmalıdır.

Bu tıbbi ürün vücutta valproik aside dönüştüğünden, olası bir valproik asit doz aşımını önlemek amacıyla, aynı şekilde dönüşüme uğrayan diğer tıbbi ürünlerle (örn. divalproat, valpromid) birlikte kullanılmamalıdır.

Ciddi karaciğer yetmezliği (Hepatopati)

Oluşma şartları:

Bazen fatalite ile de sonuçlanabilen, ciddi karaciğer bozukluğu vakaları çok nadir olarak bildirilmiştir. Beyin hasarı, zeka geriliği ve/veya karnitin eksikliğiyle ilişkili epilepsi dahil olmak üzere ciddi epilepsisi, karnitin eksikliği, üre siklus bozuklukları, POLG mutasyonları gibi mitokondriyal bozukluklar dahil konjenital bir metabolik hastalığı (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4) veya genetik kaynaklı dejeneratif bir hastalığı olan bebekler ve 3 yaşından küçük çocuklar, en fazla risk altında olan gruptur. 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 iki grup belirtiler, özellikle risk altındaki hastalarda (bkz. “Oluşma şartları”) dikkate alınmalıdır.

- İlk olarak, spesifik olmayan ve genellikle ani ortaya çıkan ve bazen sürekli kusma ve karın ağrısının eşlik ettiği asteni, anoreksi, yorgunluk hali ve baş dönmesi
- İkinci olarak, uygun tedaviye rağmen epilepsi nöbetlerinin tekrarlaması

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 özellikle risk altındaki hastalarda karaciğer fonksiyon testi yapılmalı ve daha sonra tedavinin ilk 6 ayında karaciğer fonksiyonu düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Karaciğer toksisiteleri ile ilgili olduğu bilinen eşzamanlı tedaviler değiştirilirse (doz artışı veya yeni tedavi), karaciğer fonksiyon testleri tekrar yapılmalıdır (ayrıca salisilatlar, kannabidiol de dahil olmak üzere diğer antikonvülzanlar ile gelişen karaciğer hasarı riski için bkz. Bölüm 4.5).

Bilinen incelemeler içinde protein sentezini, özellikle PT (protrombin zamanı) gösteren testler önemlidir. Eğer anormal derecede düşük PT değerleri saptanırsa ve özellikle diğer laboratuvar bulguları da mevcutsa (fibrinojen ve pıhtılaşma faktörlerinde önemli azalma, bilirubin düzeyinde yükselme ve transaminazlarda yükselme - bkz. Bölüm 4.4), DEPAKİN tedavisi durdurulmalıdır ve bir tedbir olarak aynı metabolik yolu kullandıkları için, DEPAKİN ile birlikte veriliyorsa salisilat türevlerinin kullanımı da kesilmelidir.

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

Bu hastalarda daha geniş laboratuvar araştırması (protrombin düzeyi dahil) önerilir, gerekiyorsa doz ayarlanmalı ve parametrelerdeki değişikliklere bağlı olarak testler tekrarlanmalıdır.

Pankreatit

Bazen 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.

İstenmeyen sonuçlu pankreatit genelde küçük çocuklarda veya ciddi epilepsi nöbetleri veya beyin hasarı olan veya çoklu antikonvülzan tedavi kullanan hastalarda gözlenir.

Pankreatite eşlik eden karaciğer yetmezliği fatalite riskini artırır.

Akut karın ağrısı olan veya bulantı, kusma ve anoreksi gibi gastrointestinal şikayetleri olan hastalarda pankreatit düşünülmelidir ve eğer pankreatik enzim düzeyleri artmışsa tedavi kesilmeli ve uygun olan alternatif tedavi verilmelidir.

İntihar düşüncesi ve davranışı

Çeşitli endikasyonlarda antiepileptiklerle tedavi edilen hastalarda intihar düşünceleri ve intihar davranışı bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçlar ile randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmaların meta-analiz verisi de intihar düşünceleri ve intihar davranışı riskinde hafif bir artış göstermiştir. Bu riskin nedeni bilinmemektedir ve eldeki verilerle valproat ile artmış riski göz ardı etmek mümkün değildir.

Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmeli ve uygun tedavi değerlendirilmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınlarının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Bilinen ya da şüpheli mitokondrial hastalığı olan hastalar

Valproat mitokondrial DNA ve mitokondrial enzim polimeraz gama (POLG) enzimini kodlayan nükleer gende mutasyonların neden olduğu altta yatan mitokondrial hastalıkların klinik belirtilerini tetikleyebilir ya da kötüleştirebilir.

Özellikle, POLG geninde mutasyonların neden olduğu herediter nörometabolik sendromları (örn. Alpers-Huttenlocher Sendromu) olan hastalarda valproat ile tetiklenen akut karaciğer yetmezliği ve karaciğer ile ilişkili ölümler daha yüksek bir oranda raporlanmıştır.

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).

Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim

Lamotrojin ve/veya penemlerle (karbapenemler) kombine kullanımı önerilmez (bkz. Bölüm 4.5).

Kognitif veya ekstrapiramidal bozukluklar

Kognitif veya ekstrapiramidal bozukluklar, serebral atrofının görüntüleme bulguları ile ilişkili olabilir. Bu nedenle ilaca bağlı ortaya çıkan klinik tablo, demans veya Parkinson hastalığı ile karıştırılabilir. Ancak bu tür ilaca bağlı kognitif veya ekstrapiramidal bozukluklar tedavi kesildiğinde ortadan kalkar (bkz. Bölüm 4.8).

Kullanım önlemleri

Tedaviye başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri gerçekleştirilmelidir (bkz. Bölüm 4.3) ve daha sonra, özellikle riskli hastalarda ilk 6 ay için periyodik olarak tekrarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Özellikle tedavinin başlangıcında olmak üzere, birçok antiepileptikte olduğu gibi herhangi bir klinik belirti olmaksızın, transaminaz seviyelerinde izole ve geçici olarak orta seviyede bir artış gözlenebileceği vurgulanmalıdır. Böyle bir durum söz konusu olduğunda, daha kapsamlı bir laboratuvar çalışması yapılması (özellikle protrombin zamanı), gerektiği takdirde dozajın yeniden değerlendirilmesi ve parametrelerdeki değişikliklere bağlı olarak testlerin tekrar edilmesi önerilmektedir.

Hematolojik

Tedaviye başlamadan önce, 15 gün sonra ve tedavi sonunda ve aynı zamanda 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.

Üre siklus bozuklukları ve hiperamonyemi riski

Üre döngüsü enzimatik eksikliğinden şüphelenildiğinde, valproat ile hiperamonyemi riski nedeniyle tedaviden önce metabolik araştırmalar yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4 Hipokarnitinemi riski olan hastalar ve ciddi karaciğer hasarı). Üre siklusunda enzim yetersizliği bulunan hastalarda, sodyum valproat kullanımı kontrendikedir. Bazı hastalarda stupor veya koma ile ilişkili birkaç hiperamonyemi vakası görülmüştür (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olanlarda valproik asidin serbest serum konsantrasyonlarının artabileceği göz önünde bulundurulmalı ve doz uygun şekilde azaltılmalıdır.

Böbrek yetmezliği ve hipoproteinemi olanlarda, valproik asidin serbest serum konsantrasyonlarının artabileceği göz önünde bulundurulmalı ve doz uygun şekilde azaltılmalıdır.

Hemodiyaliz alan hastalarda, dozu arttırmak gerekebilir. Valproat diyalize edilebilir (bkz. Bölüm 4.9). Tek başına plazma konsantrasyonlarının izlenmesi yanıltıcı olabileceğinden, dozaj klinik tabloya göre ayarlanmalıdır.

Hipokarnitinemi riski altındaki hastalar

Valproat uygulaması hiperamonyemiye (hiperamonyemik ensefalopatiye neden olabilen) yol açabilen hipokarnitineminin başlamasını veya kötüleşmesini tetikleyebilir. Esasen hipokarnitinemiye yönelik risk faktörleri olan ya da halihazırda hipokarnitinemi olan hastalarda karaciğer toksisitesi, hipoketotik hipoglisemi, kardiyomiyopati dahil miyopati, rabdomiyoliz, Fanconi sendromu gibi diğer semptomlar gözlemlenmiştir. Valproat ile tedavi edildiklerinde semptomatik hipokarnitinemi riski artan hastalar, karnitin ile ilgili mitokondriyal hastalıklar dahil olmak üzere metabolik bozuklukları olan hastalar (ayrıca bkz. Bölüm 4.4, “Bilinen ve şüpheli mitokondriyal hastalığı olan hastalar” ve “Üre siklus bozuklukları ve hiperamonyemi riski”), besinsel karnitin alım bozukluğu olan hastalar, 10 yaşından küçük hastalar ve pivalat-konjuge tıbbi ürünler veya diğer antiepileptikler ile eş zamanlı olarak tedavi edilen hastalardır.

Hastalar; ataksi, bilinç değişikliği, kusma gibi hiperamonyemi belirtilerini derhal bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Hipokarnitinemi semptomları gözlemlendiğinde karnitin takviyesi düşünülmelidir.

Primer sistemik karnitin eksikliği ve tedavi edilmiş hipokarnitinemi olan hastalar, ancak valproat ile tedavinin faydaları, bu hastalara yönelik risklere ağır bastığı takdirde ve alternatif

tedavi mevcut olmadığında valproat ile tedavi edilebilir. Bu hastalarda karnitin takibi yapılmalıdır.

Rabdomiyoliz riski:

Altta yatan karnitin palmitoiltransferaz (CPT) tip II eksikliği olan hastalar, valproat asit ile tedavi edildiklerinde artan rabdomiyoliz riski hakkında uyarılmalıdır. Bu hastalarda karnitin takviyesi düşünülmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.5, 4.8 ve 4.9).

Sistemik lupus eritematozus

Her ne kadar sodyum valproat 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, gerekli düzenlemeler yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Diyabetik hastalar

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

Alkol kullanımı

Sodyum valproatla tedavi sırasında alkol kullanımı önerilmez.

Pediyatrik popülasyon

3 yaşın altındaki çocuklarda valproat reçete edilecekse monoterapi önerilir, ancak tedaviye başlamadan önce potansiyel yararına karşılık karaciğer harabiyeti veya pankreatit riski bu gruptaki hastalarda değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Çocuklarda aynı zamanda salisilat kullanımı, karaciğer toksisitesi (ayrıca bkz. Bölüm 4.4) ve kanama riski nedeniyle önerilmemelidir.

Sebebi açıklanamayan hepatik ve gastrointestinal semptomlar (anoreksi, kusma, akut sitoliz krizi), letarji epizodları veya koma, mental gerilik öyküsü olan ya da ailesinde yenidoğan ya da çocuk ölümleri görülen çocuklarda, her türlü valproat tedavisinden önce, metabolik tetkikler ve özellikle aç karnına ve yemekten sonra kandaki amonyak testleri gerçekleştirilmelidir.

Araştırmalar

Diğer antiepileptiklerde olduğu gibi, valproik asit tedavisinin başlangıcında transaminazların herhangi bir klinik semptom olmaksızın geçici olarak yükselebileceği dikkate alınmalıdır. Bu durumlarda daha kapsamlı laboratuvar testlerinin (INR dahil) yapılması önerilir. Nadir durumlarda, bazen kusma ve iştah kaybıyla birlikte, zararsız, genellikle geçici bulantı da meydana gelebilir ve kendiliğinden veya dozun azaltılmasından sonra gerileyebilir.

Pıhtılaşma durumu, bir cerrahi prosedürden önce ve yaralanma veya spontan kanama durumunda (trombositlerle birlikte kan hücresi sayımı, kanama süresi ve pıhtılaşma faktörleri dahil) kontrol edilmelidir.

Hasta eş zamanlı olarak K vitamini antagonisti alıyorsa INR'nin yakından izlenmesi önerilir.

Ek not

Doza bağılı olmayan istenmeyen etkiler gözlenirse ilacın kesilmesi gerekir.

Kemik iliği hasarı

Daha önce kemik iliği hasarı olan hastalar sıkı bir şekilde izlenmelidir. Tedaviye başlamadan önce, ameliyattan önce ve morarma veya spontan kanama durumunda hematolojik incelemenin (trombositler dahil kan sayımı, kanama zamanı ve pıhtılaşma testleri) yapılması önerilir (bkz. Bölüm 4.8).

Akut karın ağrısı sendromu durumunda, istisnai pankreatit vakaları bildirildiğinden acil tıbbi değerlendirme önerilir. Pankreatit durumunda valproat tedavisi kesilmelidir.

Tedavi uzun sürdüğü için ilaca ara verilmesi düşünülüyorsa bu birdenbire değil, yavaş yavaş yapılmalıdır.

Sodyum

Bu tıbbi ürün 200 mg sodyum valproat başına 28 mg sodyum içermektedir, bu miktar bir yetişkin için DSÖ tarafından önerilen günlük maksimum 2 g sodyum alımının % 1,4'üne eşdeğerdir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Kontrendike olan kombinasyonlar:

- *St. John's Wort (Sarı Kantaron):*

Azalmış plazma konsantrasyonu riski ve antikonvülsan etkililikte azalma mevcuttur.

Önerilmeyen kombinasyonlar:

Lamotrijin:

Ciddi deri reaksiyonları (toksik epidermal nekroliz) riskinde artış mevcuttur.

Ayrıca, lamotrijin plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelebilir (sodyum valproat ile azalmış hepatik metabolizma)

Eğer birlikte uygulanması gerekli görülürse, yakından klinik takip gereklidir.

- *Penemler (Karbapenemler):*

Valproik asit plazma konsantrasyonlarında belirlenemeyebilen hızlı bir düşüşe bağlı nöbet riski bulunmaktadır.

Valproik asit ve karbapenemlerin eş zamanlı uygulanması, valproik asidin plazma konsantrasyonlarında yaklaşık iki günde % 60 ila % 100 civarı bir oranda azalmaya neden olmuştur. Hızlı başlangıç ve plazma konsantrasyonlarının azalma derecesi nedeniyle, valproik asit üzerinde stabilize edilmiş izlenemeyen hastalarda karbapenemlerin eş zamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Kullanımda önlem alınmasını gerektiren kombinasyonlar:

- *Asetazolamid:*

Artan ensefalopati riski ile birlikte, hiperamoniemi riskinde artış mevcuttur.

Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.

- *Aztreonam:*

Valproik asit plazma konsantrasyonunda düşmeye bağlı nöbet riski mevcuttur.

Bu antibiyotikle tedavi sırasında ve sonrasında klinik takip, plazma miktar tayini ve olası antikonvülzan doz ayarlaması.

- *Karbamazepin:*

Aşırı doz belirtileri ile karbamazepinin aktif metabolitinin artmış plazma konsantrasyonları. İlâveten, karbamazepin ile artmış hepatik metabolizmaya bağlı olarak azalmış valproik asit plazma konsantrasyonu mevcuttur.

Klinik takip, plazma miktar tayini ve her iki antikonvülsanın dozunun ayarlanması gereklidir.

Karbamazepin ve valproik asit ile kombinasyon tedavisi sırasında, karbamazepin toksisitesinin valproik asit tarafından potensiyelizasyonuna atfedilebilecek semptomlar tanımlanmıştır. Özellikle kombinasyon tedavisinin başlangıcında klinik monitorizasyon yapılmalıdır ve gerektiği durumlarda doz ayarlanmalıdır.

- *Felbamat:*

Doz aşımı riski ile birlikte serum valproik asit konsantrasyonlarında yükselme mevcuttur.

Valproik asit, felbamatın ortalama klirensini % 16'ya kadar azaltabilir.

Felbamat ile kombine tedavi sırasında ve kombine tedavi kesildikten sonra, klinik takip, laboratuvar parametrelerinin takibi ve valproik asit dozunun ayarlanması gerekebilir.

- *Östrojen içeren hormonal kontraseptifler dahil östrojen içeren ilaçlar:*

Östrojenler, valproat glukoronidasyonuna dahil olan UDP-glukuronozil transferaz (UGT) izoformlarının indükleyicileridirler ve valproatın klirensini arttırabilirler, dolayısıyla valproat serum konsantrasyonlarında bir düşüşe neden oldukları ve potansiyel olarak valproat etkililiğini azalttıkları düşünülmektedir (bkz. Bölüm 4.4). Valproat serum seviyelerinin takip edilmesi dikkate alınmalıdır.

Bunun tersine, valproat enzim indükleyici etkiye sahip değildir; bunun sonucu olarak valproat, hormonal kontraseptif alan kadınlarda östro-progestatif ajanların etkililiğini azaltmaz.

- *Metamizol*

Metamizol, birlikte uygulandığında valproat serum düzeylerini düşürebilir ve bu da valproat klinik etkililiğinin potansiyel olarak azalmasına neden olabilir.

Klinik yanıt (nöbet kontrolü veya duygudurum kontrolü) izlenmeli ve uygulanabilir ise, valproat serum konsantrasyonlarının izlenmesi düşünülmelidir.

- *Metotreksat*

Bazı vakalarda metotreksat uygulaması sonrasında, konvülziyonlarla birlikte serum valproat seviyelerinde anlamlı bir azalma bildirilmektedir.

Klinik yanıt (nöbet kontrolü ya da duygudurum kontrolü) izlenmeli ve uygulanabilir ise, valproat serum konsantrasyonlarının izlenmesi düşünülmelidir.

- *Nimodipin (oral kullanım ve parenteral yol ekstrapolasyonu):*

Plazma nimodipin konsantrasyonlarında % 50 artış riski mevcuttur. Bu yüzden, hipotansif hastalarda nimodipin dozunun azaltılması gerekebilir.

- *Fenobarbital ve primidon ekstrapolasyonu:*

Artan ensefalopati riski ile birlikte, hiperamoniemi riskinde artış mevcuttur

DEPAKİN, fenobarbitalin plazma konsantrasyonlarını artırır (hepatik katabolizmanın inhibisyonu nedeniyle) ve çocuklarda sedasyon daha sık meydana gelebilir. Bu nedenle, kombinasyon tedavisinin ilk 15 günü boyunca, ilk sedasyon belirtilerinden sonra fenobarbital dozlarının derhal azaltılması ve fenobarbital plazma oranlarının olası kontrolü ile klinik gözetim gereklidir.

- *Fenitoin ve fosfenitoin ekstrapolasyonu:*

Artan ensefalopati riski ile birlikte, hiperamoniemi riskinde artış mevcuttur.

Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.

- *Propofol:*

Valproik asit, propofolün kan seviyesinde bir artışa yol açabilir. Valproat ile birlikte uygulandığında, propofol dozunda azaltma düşünülmelidir.

- *Rufinamid:*

Valproik asit, rufinamidin plazma seviyesinde bir artışa yol açabilir. Bu artış valproik asit konsantrasyonuna bağlıdır. Bu popülasyonda etki daha fazla olduğundan, özellikle çocuklarda dikkatli olunması tavsiye edilir.

Özellikle 30 kg altı çocuklarda, rufinamid konsantrasyonunda olası yükselme.30 kg'dan hafif çocuklarda: doz titrasyonundan sonra, toplam günlük doz olarak 600 mg aşılmamalıdır.

- *Rifampisin:*

Rifampisin, valproik asitin kan seviyelerini düşürebilir ve bu da terapötik etkinin azalmasına neden olabilir. Bu nedenle rifampin ile birlikte uygulandığında valproatın dozunun ayarlanması gerekebilir.

Valproik asidin karaciğerde metabolize olma oranının rifampisin tarafından arttırılmasına bağlı olarak nöbet riski.

Klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi ve rifampisin ile tedavi sırasında ve sonrasında olası antikonvülsan doz ayarlamaları.

- *Topiramat:*

Artan ensefalopati riski ile birlikte, hiperamoniemi riskinde artış mevcuttur.

Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.

- Zidovudin:

Metabolize olma oranının valproik asit tarafından azaltılmasına bağlı olarak, başlıca hematolojik etkiler olmak üzere, zidovudinin istenmeyen etki riskinde artış mevcuttur.

Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır. Kombinasyonun ilk iki ayı sırasında anemi durumunu test etmek için kan sayımı gerçekleştirilmelidir.

- Zonisamid:

Artan ensefalopati riski ile birlikte, hiperamoniemi riskinde artış mevcuttur.

Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.

-K Vitamini antagonistleri:

K vitamini antagonistleri eş zamanlı olarak uygulanıyorsa INR'nin yakından izlenmesi önerilir.

-Proteaz inhibitörleri:

Lopinavir veya ritonavir gibi proteaz inhibitörleriyle eş zamanlı kullanım durumunda valproatın plazma düzeyi azalır.

Valproatın majör protein bağlı ilaçlarla (aspirin) birlikte uygulanması serum valproik asit serbest seviyelerinin yükselmesine neden olabilir.

-Asetilsalisilik asit:

Asetilsalisilik asit gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan tıbbi ürünler, valproik asidi protein bağlanma bölgelerinden rekabetçi bir şekilde uzaklaştırabilir ve serumdaki serbest valproik asit konsantrasyonunu artırabilir.

Valproik asit ve asetilsalisilik asit içeren tıbbi ürünler, ateşli rahatsızlığı olan bebek ve çocuklara aynı anda uygulanmamalı ve ateşli rahatsızlığı olan ergenlerde yalnızca doktorun açık talimatıyla uygulanmalıdır.

-Antikoagülanlar:

Valproik asit ve antikoagülanlar veya antiagreganlar içeren tıbbi ürünlerin eş zamanlı uygulanması kanama eğiliminin artmasına neden olabilir. Bu nedenle birlikte kullanım durumunda kan pıhtılaşmasının düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilir (ayrıca bkz. Bölüm 4.4).

Diğer etkileşimler:

- Lityum:

DEPAKİN Chrono BT'nin serum lityum düzeyleri üzerine etkisi yoktur.

-Karaciğer hasarı riski:

Karaciğer toksisitesi riski nedeniyle 3 yaşın altındaki çocuklarda salisilatların eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Valproat ve diğer antikonvülzanların eş zamanlı kullanımı, özellikle küçük çocuklarda karaciğer hasarı riskini artırır (bkz. Bölüm 4.4).

Kannabidiol ile eş zamanlı kullanım, transaminazların yükselme insidansını artırır. Klinik çalışmalarda, eş zamanlı olarak 10 ila 25 mg/kg dozlarında kannabidiol ve valproat alan her

yaştan hastada ALT'nin hastaların % 19'unda normalin üst limitinin 3 katından daha fazla arttığı bildirilmiştir. Valproat, kannabidiol de dahil olmak üzere potansiyel hepatotoksositeye sahip diğer antikonvülzanlarla eş zamanlı kullanıldığında uygun karaciğer monitörizasyonu yapılmalıdır. Karaciğer parametrelerinde anlamlı anomalilerin olması durumunda dozu azaltma veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

- Pivalat-konjuge tıbbi ürünler

Karnitinde azalma riskinin artması nedeniyle valproat ve pivalat-konjuge tıbbi ürünlerin (sefditoren pivoksil, adefovir dipivoksil, pivmesilinam ve pivampisilin gibi) eş zamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Eş zamanlı uygulamadan kaçınılamayan hastalar, hipokarnitinemi belirtileri ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

-Olanzapin

Valproik asit olanzapinin plazma konsantrasyonunu azaltabilir.

- Antiepileptikler

Enzim indükleyici etkiye sahip antiepileptikler (yani fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) serum valproik asit konsantrasyonlarını azaltır. İlişkilendirme durumunda dozajı kan düzeylerine ve klinik cevaba göre ayarlanmalıdır.

Öte yandan felbamatin valproat ile ilişkisi valproik asit klerensini % 22 ila % 50 oranında azaltır ve sonuç olarak valproik asit plazma konsantrasyonlarını artırır. Bu nedenle, valproat dozajı izlenmelidir.

Valproik asit metabolit seviyeleri fenitoin veya fenobarbital ile eş zamanlı kullanımda artabilir. Bu nedenle, bu iki tıbbi ürünle tedavi edilen hastalar, hiperamonyemi belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

- Meflokin

Meflokin, valproik asit metabolizmasını artırır ve ayrıca konvülsan bir etkiye sahiptir ve bir arada kullanıldığında nöbet riski ortaya çıkabilir.

- Simetidin veya eritromisin

Simetidin veya eritromisin ile eş zamanlı uygulanması, valproik asitin serum oranlarını artırabilir (hepatik metabolizmanın azalmasına bağlı olarak).

- Ketiapin

Valproat ve ketiapinin birlikte uygulanması nötropeni/lökopeni riskini artırabilir.

-Diğer etkileşimler:

Valproat ile topiramat veya asetazolamidin eş zamanlı uygulanması ensefalopati ve/veya hiperammonemi ile ilişkilendirilmiştir. Bu iki tıbbi ürünle tedavi edilen hastalar, Hiperammonemik Ensefalopatinin belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: D

Valproat sodyum, miyoklonus ve/veya fotosensitivite ile birlikte olan veya olmayan jeneralize epilepsi gibi belirli türdeki epilepsi hastalarının tedavisinde tercih edilen ilaçtır. Parsiyel epilepside valproat sodyum sadece diğer tıbbi ürünlere karşı direnç durumunda kullanılmalıdır.

Gebe ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

- Valproat, gebelik sırasında bipolar tedavi bozukluk tedavisi için kontrendikedir.
- Valproat, epilepsiyi tedavi edecek uygun bir alternatifin mevcut olduğu sürece gebelik sırasında epilepsi tedavisi için kontrendikedir.
- Valproat, Gebelik Önleme Programının koşulları yerine getirilmediği sürece çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Çocuk sahibi olma potansiyeli bulunan erkelerde kullanım için lütfen Bölüm 4.4. “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” kısmına bakınız.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DEPAKİN, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda yalnızca diğer tedaviler etkisiz olduğunda ya da tolere edilemediğinde kullanılmalıdır. DEPAKİN tedavisine, özellikle aşağıdakilere olmak üzere, yalnızca Gebelik Önleme Programına uyulduğu takdirde başlanabilir (bkz. Bölüm 4.4):

- Gebelik yoksa (tedavinin başında ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla en az 25 mIU/mL hassasiyetli plazma gebelik testinde negatif sonuç)
- En az bir etkili doğum kontrol yöntemi kullanılıyorsa
- Gebelik sırasında valproat kullanımı riskleri hakkında bilgilendirme yapıldıysa

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda, fayda-risk dengesi tedavi sırasında düzenli aralıklarla (en az yılda bir kez) dikkatlice tekrar tekrar değerlendirilmelidir.

Östrojen içeren ilaçlar

Östrojen içeren hormonal kontraseptifler dahil östrojen içeren tıbbi ürünler valproatın klirensini arttırabilirler, dolayısıyla valproat serum konsantrasyonlarında bir düşüşe neden olabilir ve potansiyel olarak valproat etkililiğini azaltabilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Gebelik dönemi

Gebelik sırasında bipolar bozukluk tedavisi olarak valproat kullanımı kontrendikedir. Epilepsi için uygun bir alternatif tedavi bulunduğu sürece, gebelikte epilepsi tedavisi olarak valproat kullanımı kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Valproat kullanan bir kadın gebe kaldığında, alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi için vakit kaybetmeden bir uzmana başvurmalıdır.

Gebelik sırasında, maternal tonik klonik nöbetler ve hipoksiyle birlikte status epileptikus anne ve fetus için özel bir ölüm riski taşıyabilir.

Gebelikte valproatın bilinen risklerine rağmen ve alternatif tedavinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra, istisnai durumlarda gebe bir kadının epilepsi için valproat alabileceği durumlarda aşağıdakiler önerilir:

- En düşük etkili dozun kullanılması ve günlük valproat dozu, gün boyunca alınacak birkaç küçük doza bölünmesi. Yüksek pik plazma konsantrasyonlarından kaçınmak için diğer tedavi formülasyonlarından ziyade uzun salınımlı formülasyon kullanımı tercih edilmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Gebeliğinde valproata maruz kalmış tüm hastalar ve partnerleri, maruziyet görülen gebelik hakkında değerlendirme ve tavsiye için alanında deneyimli bir uzmana başvurmalarıdır.

Nöral tüp defektlerinin veya diğer malformasyonların olası oluşumunu tespit etmek için özel prenatal izlem yapılmalıdır.

Gebelik öncesi folat takviyesi tüm gebeliklerde meydana gelebilecek nöral tüp defekti riskini azaltabilir.

Ancak mevcut kanıtlar, valproata maruziyetten kaynaklanan doğum kusurlarını veya malformasyonları önlediğini göstermemektedir.

Rahim içi maruziyetten kaynaklanan teratojenisite ve gelişimsel etkiler

Gebelik sırasında valproat maruziyeti riski Kadınlarda, hem valproatın monoterapisi hem de diğer antiepileptik ilaçlarla kombinasyon tedavi şeklinde kullanımı genelde anormal gebelik sonuçları ile ilişkilidir. Mevcut veriler, valproata maruz kalmayan popülasyona kıyasla hem valproat monoterapisinde hem de kombinasyon tedavi şeklinde kullanıldığında ciddi konjenital malformasyonlar ve nörogelişimsel bozukluk riskinde artış olduğunu göstermektedir..

Valproatın hem hayvan türlerinde hem de insanlarda plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Hayvanlarda; farelerde, sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etkiler gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Rahim içi maruziyetten kaynaklanan konjenital malformasyonlar

Bir meta analiz (kayıt çalışmaları ve kohort çalışmaları) gebelik sırasında valproat monoterapisine maruz kalmış epileptik kadınlar tarafından dünyaya getirilen çocukların yaklaşık % 11'inde majör konjenital malformasyonlar olduğunu göstermiştir. Bu, genel popülasyonda bulunan ciddi malformasyon riskinden daha fazladır (yaklaşık % 2-3).

Valproat içeren antiepileptikler ile kombine tedaviye uterus içi maruz kalan çocuklarda ciddi konjenital malformasyon riski, valproat içermeyen antiepileptikler ile kombine tedaviye bağlı olandan daha yüksektir.

Bu risk valproat monoterapisinde doza bağımlıdır ve mevcut veriler valproat kombinasyon tedavisinde doza bağımlı olduğunu göstermektedir. Ancak, eşik değeri altındaki dozlarda riskin olmadığı bir eşik doz belirlenmemektedir.

Mevcut veriler minör ve majör malformasyon insidansının arttığını göstermektedir. En yaygın malformasyon tipleri nöral tüp defektleri (yaklaşık % 2 ila 3), fasiyel dismorfizm, yarı dudak ve damak, kraniostenoz, kardiyak, renal ve ürogenital defektler (özellikle hipospadias), ekstremitte defektleri (bilateral radius aplazisi dahil) ve vücudun çeşitli sistemlerini tutan çoklu anomalileri içermektedir.

Uterus içi valproata maruz kalmak ayrıca kulak ve/veya burun malformasyonları (ikincil etki) nedeniyle işitme bozukluğu/kaybına ve/veya işitme fonksiyonu üzerinde doğrudan toksisiteye

neden olabilir. Vakalar hem tek taraflı hem de iki taraflı sağırılığı veya işitme bozukluğunu tanımlar. Tüm vakalar için sonuçlar bildirilmemiştir. Sonuçlar rapor edildiğinde, vakaların çoğu çözülmemiştir.

Uterus içi valproata maruz kalmak, diğer konjenital malformasyonlarla ilişkili olarak bildirilen konjenital göz bozukluklarına (kolobom ve mikroftalmi dahil) neden olabilir. Bu konjenital göz bozuklukları görme yeteneğini etkileyebilir.

Rahim içi maruziyetten kaynaklanan nörogelişimsel bozukluklar

Veriler uterus içi valproata maruziyetin çocukların mental ve fiziksel gelişimi üzerinde advers etkileri olabileceğini göstermiştir. Nörogelişimsel bozukluk riski (otizm dahil olmak üzere) valproat monoterapi olarak kullanıldığında doza bağımlı görülmektedir. Bununla birlikte, mevcut verilerle riskin olmadığı eşik altındaki doz tespit edilememektedir.

Valproat gebelik sırasında diğer antiepileptiklerle kombinasyon şeklinde uygulandığında, çocukta nörogelişimsel bozukluk riskleri de genel popülasyondaki veya tedavi edilmemiş epileptik annelerden doğan çocuklardakine kıyasla anlamlı olarak artmıştır. Bu etkiler için gebeliğin tam olarak hangi döneminin riskli olduğu belli değildir ve tüm gebelik boyunca bir risk olasılığı dışlanamamaktadır.

Valproat monoterapi olarak uygulandığında, uterus içi valproata 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 ilk gelişimlerinde gecikmeler ortaya çıktığını göstermektedir.

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

Uzun dönemdeki sonuçlara ilişkin veriler sınırlıdır.

Popülasyon temelli bir çalışmadan elde edilen veriler, uterus içi valproata maruz kalan çocuklarda, maruz kalmamış çalışma popülasyonuna kıyasla otizm spektrum bozuklukları (yaklaşık 3 kat daha yüksek) ve çocukluk otizmi (yaklaşık 5 kat daha yüksek) riskinde artış olduğunu göstermektedir.

Başka bir popülasyon temelli çalışmadan elde edilen veriler, uterus içi valproata maruz kalan çocuklarda, maruz kalmamış çalışma popülasyonuna kıyasla dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) (yaklaşık 1,5 kat daha yüksek) gelişme riskinde artış olduğunu göstermektedir.

Bir kadın gebelik planladığında:

Epilepsisi olan bir kadın gebe kalmayı planladığında, epilepsi tedavisinde deneyimli bir uzman valproat tedavisini tekrar değerlendirmeli ve alternatif tedavi seçeneklerini düşünmelidir. Gebe kalmadan ve doğum kontrolü bırakılmadan önce uygun alternatif tedavi seçeneklerine geçilebilmesi için her türlü çaba sarf edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Böyle bir geçiş mümkün değilse,, gebe kalmayı planlayan kadına ebeveynlik planlaması hakkında bilinçli karar

vermesine destek olmak için valproatın doğmamış çocuk için risklerine ilişkin ek tavsiyelerde bulunulmalıdır.

Bipolar bozukluğu olan bir kadın gebe kalmayı planlıyorsa, bipolar bozukluğun tedavisinde deneyimli bir uzmana başvurmalı ve valproat tedavisi kesilmeli ve gerekirse gebe kalmadan ve doğum kontrolü bırakılmadan önce başka bir alternatif tedavi ile değiştirilmelidir.

Gebelik öncesi ve gebelik sırasında folik asit takviyesi, tüm gebeliklerde meydana gelebilecek nöral tüp defekti riskini azaltabilir. Bununla birlikte mevcut kanıtlar, valproat maruziyetine bağlı doğum kusurlarını veya malformasyonların oluşmasını önlediğini göstermemektedir.

Doğum öncesi dönem:

Doğumdan önce anneye özellikle trombosit sayımı, fibrinojen seviyeleri ve koagülasyon zamanı (aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı: aPTT) dahil olmak üzere koagülasyon testleri yapılmalıdır.

Yenidoğandaki riskler:

- Gebelik sırasında valproat 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 K vitamini faktörlerinin azalmasından ayırt edilmelidir. Annedeki normal hemostaz test sonuçları, yenidoğan bebekte hemostaz anormalliklerinin göz ardı edilmesini olası kılmaz. Bu nedenle yenidoğanda trombosit sayımı, fibrinojen plazma düzeyi, koagülasyon testleri ve koagülasyon faktörleri araştırılmalıdır.
- Anneleri gebeliğin üçüncü trimestrinde valproat kullanmış olan yenidoğanlarda hipoglisemi olguları bildirilmiştir.
- Anneleri gebelik sırasında valproat kullanmış olan yenidoğanlarda hipotiroidizm olguları bildirilmiştir.
- Anneleri gebeliğin son trimestrinde valproat kullanmış olan yenidoğanlarda geri çekilme sendromu (özellikle ajitasyon, irritabilite, hipereksitabilite, gerginlik, hiperkinezi, tonisite bozuklukları, tremor, nöbetler ve beslenme bozuklukları gibi) ortaya çıkabilir.

Çocuk sahibi olma potansiyeli bulunan erkekler:

Valproat tedavisi gören erkeklerin çocukları için oluşturabilecekleri riskler

3 İskandinav ülkesinde yapılan retrospektif gözlemsel bir çalışma, gebe kalmadan önceki 3 ay içinde monoterapi olarak valproat ile tedavi edilen erkeklerden doğan çocuklarda (0 ila 11 yaş arası) nörogelişimsel bozukluklar riskinin, yeni doğmuş olanlarla karşılaştırıldığında arttığını göstermektedir. Monoterapi olarak lamotrijin veya levetirasetam ile tedavi edilen erkeklerde havuzlanmış düzeltilmiş tehlike oranı (HR) 1,50 (% 95 GA: 1,09-2,07) olmuştur. Nörogelişimsel bozukluk risklerinin düzeltilmiş kümülatif riski, valproat grubunda % 4,0 ila % 5,6 arasında değişirken kompozit lamotrijin/levetirasetam grubunda % 2,3 ila % 3,2 arasında değişmiştir. Çalışma, spesifik nörogelişimsel bozukluk alt tipleri ile ilişkileri araştırmak için yeterince büyük değildir ve çalışma sınırlamaları, endikasyona bağlı potansiyel kafa karışıklığı ve maruz kalma grupları arasındaki takip süresindeki farklılıkları içeriyordu. Valproat grubundaki çocukların ortalama takip süresi 5 ila 9,2 yıl arasında değişirken, lamotrijin/levetirasetam grubundaki çocuklar için bu süre 4,8 ila 6,6 yıl arasındadır. Genel olarak, gebelikten önceki 3 ay içinde valproat ile tedavi gören erkeklerin çocuklarında nörogelişimsel bozukluk riski riskinin artması mümkündür ancak, valproatın nedensel rolü

doğrulanmamıştır. Buna ek olarak çalışma, konsepsiyondan üç aydan daha öncesinde valproatı bırakan erkeklerin, babası olduğu çocuklarda nörogelişimsel bozukluk riski bilinmemektedir.

Bir önleyici tedbir olarak, reçeteyi yazanlar erkek hastaları bu potansiyel risk konusunda bilgilendirmeli ve valproat kullanırken ve tedavinin kesilmesinden sonra en az 3 ay boyunca kadın partner de dahil olmak üzere etkili doğum kontrolünün dikkate alınmasının gerekliliğini tartışmalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Erkek hastalar tedavi sırasında ve tedavi kesildikten sonra en az 3 ay süreyle sperm bağışı yapmamalıdır.

Valproat ile tedavi edilen erkek hastalar, valproatın hasta için en uygun tedavi olup olmadığının değerlendirilmesi amacıyla doktorları tarafından düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Çocuk sahibi olmayı planlayan erkek hastalar için uygun tedavi alternatifleri düşünülmeli ve erkek hastalarla tartışılmalıdır. Her durumda bireysel koşullar değerlendirilmelidir. Epilepsi ve bipolar bozukluk tedavisinde deneyimli bir uzmanın tavsiyesine uygun şekilde başvurulması önerilir.

Post-natal izleme/çocukların izlenmesi:

Gebelik sırasında valproata maruz kalan çocuklarda nörogelişimsel davranış yakından izlenmeli ve gerektiğinde mümkün olduğunca erken şekilde uygun tedaviye başlanmalıdır.

Laktasyon dönemi

Valproat 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 valproat tedavisinin kesilmesi/bırakılmasına kararı verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Valproat kullanan kadınlarda amenore, polikistik over ve testosteron düzeyinde artış bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Valproat uygulaması erkeklerde fertiliteyi bozabilir (özellikle sperm motilitesinde azalma) (bkz. Bölüm 4.8). Fertilite bozuklukları bazı durumlarda tedavinin kesilmesinden en az 3 ay sonra geri dönüşlüdür. Sınırlı sayıdaki olguda, dozajdaki önemli derecedeki bir azalmanın fertiliteyi düzeltebileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, diğer olgularda erkek fertilite bozukluklarının geri dönüştürülebilirliği bilinmemektedir.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanan hastalar, özellikle antikonvülzan politerapisi alıyorsa veya sersemlik halini arttırabilecek diğer ilaçlar ile birlikte bu ilacı kullanıyorsa, sersemlik hali yapabileceği riskine karşı uyarılmalıdır.

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 ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar:

Seyrek: Miyelodisplastik sendrom

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Anemi, trombositopeni

Genelde sistematik olarak fark edilen ve klinik belirti vermeyen, doza bağlı trombositopeni vakaları bildirilmiştir. Trombositopeninin asemptomatik olması durumunda, eğer trombosit miktarı uygun ve epileptik hastalığın kontrolü mümkünse, yalnızca sodyum valproat pozolojisinin azaltılmasıyla, genellikle bu trombositopeninin düzelmesi sağlanabilir.

Yaygın olmayan: Pansitopeni, lökopeni

Seyrek: Kemik iliği aplazisi veya saf kırmızı kan hücresi aplazisi, agranülositoz, makrositik anemi, makrositoz

Endokrin hastalıkları:

Yaygın olmayan: Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (UADHS), hiperandrojenizm (hirsutizm, virilizm, akne, erkek tipi alopesi ve/veya androjen hormon seviyesinde artış)

Seyrek: Hipotiroidizm (bkz. Bölüm 4.6)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Hiponatremi

Seyrek: Hiperamonyemi* (bkz. Bölüm 4.4), obezite

*Sıklıkla karaciğer fonksiyon testlerinde değişikliğe neden olmayan özellikle birden fazla ilaç ile tedavi esnasında izole ve orta derecede hiperamonyemi ortaya çıkabilmektedir. Bu durum tedavinin kesilmesini gerektirmez.

Nörolojik semptomların eşlik ettiği hiperamonyemi (komaya kadar giden) de bildirilmiştir. Bu vakalarda daha ileri tetkiklere başvurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4, “Üre siklus bozuklukları ve hiperamonyemi riski” ve “Hiperkarnitinemi riski altındaki hastalar”).

Bilinmiyor: Hipokarnitinemi (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

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*, sedasyon, konvülziyon*, bellek bozukluğu, baş ağrısı, nistagmus, bulantı veya baş dönmesi

Yaygın olmayan: Koma*, ensefalopati*, letarji*, geri dönüşümlü parkinsonizm**, ataksi, parestezi, nöbetlerin kötüleşmesi

Seyrek: Diplopi, tedavinin kesilmesini takiben birkaç hafta ya da birkaç ay içinde geriye dönebilen sinsi ve yavaş başlangıçlı kognitif bozukluklar** (demansın tüm klinik özelliklerini gösterebilen) bildirilmiştir.

Bilinmiyor: Sedasyon

*Tedavi sırasında bazen geçici komaya/ensefalopatiye kadar gidebilen stupor ve letarji, tek başına veya konvülziyonlarda paradoksal artışla birlikte görülmüştür ve tedavi durdurulduğunda veya doz azaltıldığında, azalmıştır. Bu etkiler genellikle birden fazla ilaçla

tedavi sırasında (özellikle fenobarbital veya topiramet) ve valproat dozu birden artırıldığında ortaya çıkar.

****Bu semptomlar serebral atrofinin görüntüleme bulguları ile ilişkili olabilir.**

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın: Sağırılık

Göz Hastalıkları:

Seyrek: Diplopi (çift görme)

Vasküler hastalıklar:

Yaygın: Hemoraji (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)

Yaygın olmayan: Kutanoz vaskülit, özellikle lökositoklastik vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Plevral efüzyon

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Mide bulantısı*

*Ayrıca intravenöz enjeksiyonun uygulanmasından sonra kendiliğinden çözülmesinden ardından gözlenir.

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

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

Hepato-bilier hastalıklar:

Yaygın: Karaciğer hastalığı (bkz. Bölüm 4.4)

Deri ve deri altı doku hastalıkları:

Yaygın: Geçici ve/veya doza bağlı alopesi, tırnak ve tırnak yatağı bozuklukları

Yaygın olmayan: Anjiyoödem, deri reaksiyonları, saç bozuklukları (saç yapısı anormallikleri, saç rengi değişiklikleri, saç uzama anormallikleri gibi).

Seyrek: Toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu), Stevens-Johnson sendromu ve eritema multiforme, DRESS Sendromu (eozinofili ve sistemik semptomların görüldüğü ilaç reaksiyonu) veya ilaca aşırı duyarlılık reaksiyonu.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

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

Seyrek: Akut sistemik lupus eritematosus (bkz. Bölüm 4.4), rabdomiyoliz (bkz. Bölüm 4.4).

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın: Üriner inkontinans

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği

Seyrek: Enürezis, tubulointerstisyel nefrit, Fanconi sendromu

Üreme sistemi hastalıkları ve meme hastalıkları:

Yaygın: Menstrüel düzensizlikler

Yaygın olmayan: Amenore

Seyrek: Erkeklerde infertilite (bkz. Bölüm 4.6), polikistik over sendromu

Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıklar:

Konjenital malformasyonlar ve nörogelişimsel bozukluklar (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan: Hipotermi, ciddi olmayan periferik ödem

Araştırmalar:

Yaygın: Kilo artışı*

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), B8 vitamini (biotin) eksikliği/biotinidaz eksikliği.

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

Valproat esas olarak böbrekler yoluyla ketonlar şeklinde atıldığından, diyabetik hastalarda keton atılım testi yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Pediyatrik popülasyon**

Pediyatrik popülasyondaki valproat güvenlik profili yetişkinlere benzerdir ancak bazı advers reaksiyonlar daha ciddi ve esas olarak pediyatrik popülasyonda gözlenmektedir. Özellikle 3 yaşın altındaki bebeklerde ve küçük çocuklarda ciddi karaciğer hasarı riski bulunmaktadır. Ayrıca küçük çocuklar özellikle pankreatit riski altındadır. Bu riskler artan yaşla birlikte azalmaktadır (bkz. Bölüm 4.4). Saldırganlık, ajitasyon, dikkat bozukluğu, anormal davranış, psikomotor hiperaktivite ve öğrenme bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklar esas olarak pediyatrik popülasyonda gözlenmektedir.

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 (TUFAM)'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

Akut, yüksek doz aşımının belirtileri; bir dereceye kadar derin olabilen hafif koma hali dahil, müsküler hipotoni, hiporefleksi, miyozis, metabolik asidoz, solunum fonksiyonlarının bozulması, hipotansiyon ve dolaşım kollapsı/kardiyovasküler şoktur.

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 ciddi vakalarda eğer gerekirse renal diyaliz yapılabilir.

Bu tip zehirlenmede prognoz genelde olumludur. Ancak, birkaç ölüm raporlanmıştır. Semptomlar değişiklik gösterebilir ve çok yüksek plazma oranlarının varlığında nöbetlerin yeniden ortaya çıktığı rapor edilmiştir.

Serebral ödeme bağlı intrakraniyal hipertansiyon vakaları rapor edilmiştir.

Aşırı doz aşımı durumunda hemodiyaliz ve hemoperfüzyon başarıyla kullanılmıştır.

Valproat formülasyonundaki sodyum doz aşımında hipernatremiye yol açabilir.

Tedavi

Hiperamonyemiye yol açan bir valproat doz aşımı durumunda, amonyum seviyelerini normale döndürmek için IV yolla karnitin verilebilir.

Yatarak tedavi önlemleri semptomatiktir: mide yıkama, alımdan sonra 10 ila 12 saate kadar faydalıdır ve kardiyorespiratuvar gözetim.

Nalokson bazı izole vakalarda başarıyla kullanılmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, yağ asidi türevleri

ATC kodu: N03AG01

Etki mekanizması:

Valproat etkisini esas olarak merkezi sinir sistemi üzerinde oluşturur. İnsanda birçok değişik nöbet tiplerinde ve hayvanlarda birçok farklı konvülsiyon tiplerinde antikonvülzan etki göstermektedir.

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

Valproatın 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.

Farmakodinamik etkiler:

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

Klinik etkililik:

Birincisi, valproatın plazma ve beyindeki konsantrasyonlarına bağlı direkt farmakolojik etkidir.

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

Yavaş dalga uykusunun artması sonucunda uyku ara fazının sürekliliği valproat 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.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

- Sodyum valproatın oral ve IV uygulama sonrasındaki biyoyararlanımı % 100'e yakındır.
- Oral uygulama sonrasında hızla absorbe olur ve sabit plazma yoğunluğuna 3-4 günde ulaşılır.

Enjektabl form ile sabit konsantrasyonlara birkaç dakikada ulaşılır ve bu konsantrasyon intravenöz infüzyon ile korunur.

Dağılım:

- Dağılım hacmi esas olarak kanla ve hızlı geçişli hücre dışı sıvılarla sınırlıdır. Valproat BOS (beyin omurilik sıvısı) ve beyne geçer.
- Valproat 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. Eğer daha yüksek plazma seviyelerinin gerekli olduğu tespit edilirse, beklenen faydalara karşı, özellikle doza bağımlı etkiler olmak üzere yan etki oluşma riski değerlendirilmez. Bununla beraber, 150 mg/L'nin üstünde seyreden düzeylerde doz azaltılması gereklidir.

Plasenta transferi (bkz. Bölüm 4.6):

Valproat, hayvan türlerinde ve insanlarda plasenta bariyerini geçer:

- Hayvan türlerinde valproat plasentayı insanlarda olduğu gibi aşmaktadır.

- İnsanlarda, çeşitli yayınlar doğumda yenidoğanların göbek kordonundaki valproat konsantrasyonunu değerlendirmiştir. Göbek kordonundaki valproat serum konsantrasyonu, fetüslerde annelerinkine benzer veya biraz daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

- Valproat, diğer antiepileptiklerin çoğunun aksine, sitokrom P 450'nin metabolik sisteminde yer alan enzimleri indüklemeyiz. Bu nedenle, kendisinin veya östrojen-progestojenler ve oral antikoagülanlar gibi diğer maddelerin metabolizmasını hızlandırmaz.
- Valproatın majör metabolik yolu, esas olarak UGT1A6, UGT1A9 ve UGT2B7 yoluyla glukuronidasyondur (yaklaşık % 40).
- Sodyum valproat, glukuronidasyon ve beta-oksidasyon yoluyla metabolize olduktan sonra esas olarak idrarla atılır.
- Diğer birçok antiepileptikten farklı olarak sodyum valproat, kendisinin veya stöprogestantlar gibi diğer maddelerin bozunmasını hızlandırmaz.
- Valproat protein fiksasyonu çok önemlidir. Doza bağımlıdır ve doyurulabilir.
- Valproat molekölü diyaliz edilebilir ve yalnızca serbest kısmı (yaklaşık % 10) atılır.
- Beyin omurilik sıvısındaki valproik asit konsantrasyonu, serbest plazma konsantrasyonuna yakındır. Böylece, DEPAKİN plasenta bariyerini geçer.
- Emzirme döneminde kadınlara DEPAKİN uygulanması, sütte çok düşük konsantrasyonlarda (toplam serum konsantrasyonunun % 1 ila % 10'u arasında) bulunmasına yol açar.
- Oral olarak kararlı durum plazma konsantrasyonuna hızla (3 ila 4 gün içinde) ulaşılır.

Eliminasyon:

- Sodyum valproat metabolize olduktan sonra esas olarak idrarla atılır.
- Yarılanma ömrü yaklaşık 15-17 saattir.
- Valproat molekölü diyaliz edilebilir fakat hemodiyaliz sadece valproatın kandaki serbest formunu etkiler (yaklaşık % 10).
- Literatürden elde edilen sınırlı verilere dayanarak, valproat ve östrojen içeren ürünlerle eş zamanlı tedavi edilen bazı hastalarda valproat serum seviyelerinde bir düşüşe neden olabilecek yaklaşık % 20 oranında bir artış rapor edilmiştir. Bireyler arası değişkenlik not edilmiştir. Bu farmakokinetik etkileşimden kaynaklanan sağlam bir farmakokinetik-farmakodinamik ilişkisi kurmak için yeterli veri yoktur.
- Diğer tıbbi ürünlerle (örn. Primidon, fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin gibi) birlikte kullanımda, enzim indüksiyonuna bağılı olarak yarılanma ömrü 4-9 saate düşebilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Bu bölümle ilgili, net bir bilgi bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popölasyon:

10 yaşın üzerindeki çocuklarda ve ergenlerde valproat klirensi yetişkinlerde bildirilenlere benzerdir. 10 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda valproatın sistemik klirensi yaşa göre değişmektedir. Yenidoğanlarda ve 18 aydan küçük bebeklerde valproat klirensi yetişkinlerle karşılaştırıldığında azalır ve doğumdan hemen sonra en düşük seviyeye ulaşır. İki aydan küçük bebeklerde valproatın plazma yarılanma ömrü 1-67 saat arasında değişen önemli farklılıklar gösterdiği görülmüştür. En uzun yarılanma ömrü değerleri doğumdan hemen sonra kaydedilmiştir. En uzun yarılanma ömrü değerleri doğumdan hemen sonra kaydedilmiştir. 2-10 yaş arası çocuklarda valproat klirensi yetişkinlere göre % 50 daha yüksektir.

Geriyatrik popölasyon:

Yaşlılarda sodyum valproatın farmakokinetiği değişiyorsa da klinik önemi sınırlıdır ve dozaj nöbetlerin kontrolüne göre düzenlenmelidir.

Gebelik:

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

Gebelik döneminde plazma proteinlerine bağlanmada değişiklik olabileceği ve serbest (terapötik olarak aktif) valproat 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 güvenlik verileri

Hayvan çalışmaları, intrauterin valproata maruz kalmanın sıçanlarda ve farelerde işitme sisteminde morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere yol açtığını göstermektedir.

İn vitro olarak valproat, bakterilerde veya fare lenfoma çalışmalarında mutajenik bulunmamış ve sıçan hepatositlerinin primer kültürlerinde DNA onarımını tetiklememiştir ancak in vivo olarak çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Uygulama yoluna bağlı olarak teratojenik dozlar insanlarda en yaygın yol olan oral uygulamadan sonra, sıçan kemik iliğinde kromozomal anormalliklere yol açmamış veya majör öldürücü etki yaratmamıştır. Farelerde etkileri valproatın intraperitoneal enjeksiyonu, kemirgenlerde DNA iplikçik kırılmalarını ve kromozomal anormallikleri arttırmıştır. Ayrıca epilepsi hastalarında kardeş kromatid değişiminde artış yayınlanmış çalışmalarda, tedavi edilmemiş sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında valproata maruz kaldığı rapor edilmiştir.

Ancak, valproat ile tedavi edilen epilepsili hastalardan elde edilen veriler ile tedavi edilmemiş epilepsili hastalardan elde edilen veriler karşılaştırıldığında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu DNA/kromozom bulgularının klinik önemi bilinmemektedir.

Konvansiyonel karsinogenesisite çalışmalarından elde edilen klinik dışı veriler, insanlar için özel bir risk ortaya koymamaktadır.

Üreme toksisitesi

Valproat; fare, sıçan ve tavşanlarda teratojenik etkileri (çoklu organ sistemlerinin malformasyonları) indüklemiştir.

Hayvan çalışmaları, uterus içinde valproata maruz kalmanın sıçanlarda ve farelerde işitme sisteminde morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere yol açtığını göstermektedir.

Uterus içi maruziyetten sonra birinci nesil fare ve sıçan yavrularında davranışsal anormallikler bildirilmiştir. Farelerde, birinci neslin teratojenik valproat dozlarına akut uterus içi maruziyetini takiben, 3. nesilde daha az belirgin olmakla birlikte, 2. ve 3. kuşaklarda da bazı davranış

değişiklikleri gözlenmiştir. Altta yatan mekanizmalar ve bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında yetişkin sıçanlarda ve köpeklerde testis dejenerasyonu/atrofisi, anormal spermatogenez ve testis ağırlığında azalma sırasıyla, 400 mg/kg/gün ve 150 mg/kg/gün dozlarından başlanarak oral uygulamasından sonra testiküler dejenerasyon/atrofi veya spermatogenez anormallikleri ve testis ağırlığında azalma rapor edilmiştir.

Yetişkin sıçanlarda 270 mg/kg/gün ve yetişkin köpeklerde 90 mg/kg/gün testis bulguları için NOAEL'ler (gözlenen yan etki düzeyi) yoktur.

Sıçanlarda ve köpeklerde ekstrapolasyonlu AUC'ye (eğri altındaki alan) dayalı güvenlik marjı karşılaştırmaları, herhangi bir güvenlik marjının olmayabileceğini göstermektedir.

Jüvenil sıçanlarda, testis ağırlığındaki azalma sadece maksimum tolere edilen dozu aşan dozlarda (intraperitoneal veya intravenöz yolla 240 mg/kg/gün'den) gözlenmiştir ve ilişkili hiçbir histopatolojik değişiklik gözlenmemiştir. Tolere edilen dozlarda (90 mg/kg/gün'e kadar) erkek üreme organları üzerinde hiçbir etki kaydedilmemiştir. Bu verilere dayanarak, jüvenil hayvanların testis bozukluklarına yetişkinlerden daha duyarlı olduğu düşünülmemektedir. Pediyatrik popülasyon için testis bulgularının ilgisi bilinmemektedir.

Sıçanlarda yapılan bir fertilité çalışmasında, 350 mg/kg/gün'e kadar dozlarda valproat uygulaması, erkek üreme performansını değiştirmemiştir. Bununla birlikte, erkek infertilitesi insanlarda advers reaksiyonlar olarak tanımlanmıştır (bkz. Bölüm 4.6 ve 4.8).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Üre
Sodyum hidroksit
Distile su

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Oda sıcaklığında (25°C altında) direkt güneş ışığından uzakta saklayınız. Dondurmayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

40 mL'lik amber renkli cam şişede, 2 mL'lik derecelendirilmiş enjektör damlalıkla beraber ambalajlanmıştır. Dilüe edilerek kullanılmalıdır.

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli - İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

221/10

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ:

İlk ruhsatlandırma tarihi: 14.10.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ