

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

DEPALEX 50 mg/ml pediatrik şurup

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

1 ml şurup 50 mg sodyum valproat içerir.

Yardımcı maddeler (1 ml'de):

Metil parahidroksibenzoat (E218)	1,2 mg
Propil parahidroksibenzoat (E216)	0,48 mg
Sıvı maltitol 80/55	800 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup

Karakteristik kokulu, renksiz veya hafif sarı renkte berrak çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Jeneralize veya fokal nöbetler:

- Jeneralize nöbetler: Absans nöbetleri, jeneralize tonik-klonik nöbetler, miyoklonik nöbetler,
- Fokal nöbetler,
- Mikst nöbetlerde tek başına veya diğer antiepileptik ilaçlar ile kombinasyon halinde kullanılmalıdır.
- Bipolar bozukluk manik epizodların tedavisinde endikedir. Manik epizod sonrası tedaviye cevap veren hastalarda sürdürüm tedavisi olarak kullanılabilir.

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).

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/litre (300-700 µmol/litre)'dir.

Ortalama günlük doz:

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

- Yenidoğan, bebek ve çocuklarda: 30 mg/kg
- Adolesan ve yetişkinlerde: 20 – 30 mg/kg (uzun etkili formu tercih edilmelidir)

Bipolar bozukluklara bağlı maninin önlenmesi ve tedavisinde:

Tavsiye edilen başlangıç dozu günde 20 mg/kg sodyum valproattır. 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.

Genel dozaj kılavuzu aşağıdaki tabloda sunulmaktadır:

Yaş	Vücut Ağırlığı	Ortalama Doz	
		mg/ gün	ml/gün
3 – 6 aylık	5.5 - 7.5 kg	150	3 ml
6 – 12 aylık	7.5 - 10 kg	150 - 300	3 - 6 ml
1 - 3 yaş	10 - 15 kg	300 - 450	6 - 9 ml
3 - 6 yaş	15 - 20 kg	450 - 600	9 - 12 ml
7 - 11 yaş	20 - 40 kg	600 - 1200	12 - 24 ml

Uygulama şekli:

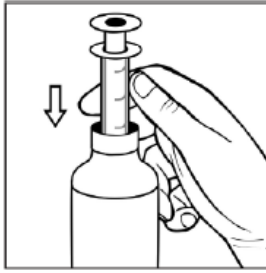
Şurup sadece kutuda yer alan pistonlu dozaj enjektörü ile uygulanır.

Günlük doz tercihen yemeklerle verilmelidir.

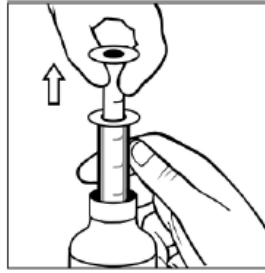
- 1 yaşından küçük hastalarda 2 defada
- 1 yaşından büyük hastalarda 3 defada

Sodyum valproat tedavisine başlama (oral uygulama):

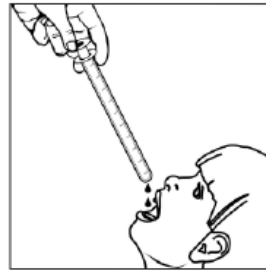
- Başka bir antiepileptik uygulanmayan hastalarda doz 2-3 gün aralarla artırılarak bir hafta içinde optimum doza ulaşılır.
- Bir başka antiepileptik ile tedaviden sodyum valproat tedavisine geçerken iki hafta içinde yavaş yavaş sodyum valproat dozunu artırarak optimum doz ayarlanmalı ve diğer preparatlarla tedavi azaltılarak kesilmelidir.
- Eğer gerekiyorsa başka bir antiepileptik ilavesi yavaş yavaş doz artırılarak yapılmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.5).



1. Pistonu enjektörün içine tamamen itiniz, sonra enjektörü şişenin içine yerleştiriniz.



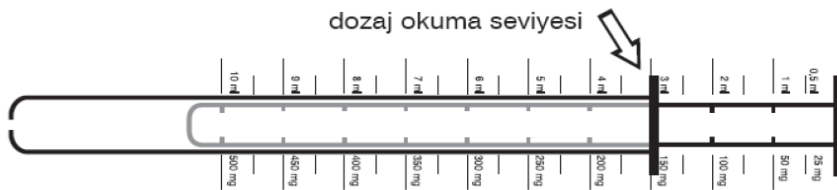
2. Reçeteye yazılan doza karşılık gelen sınıra (ml veya mg olarak) ulaşınca kadar pistonu yukarı doğru çekiniz. Gerektiğinde işlemi tekrarlayınız.



3. Ölçülen dozu, bir kaşık ya da bardak yardımı ile veya doğrudan çocuğun ağzına uygulayınız. Dozun tam olarak verildiğinden emin olunuz.



4. Her kullanımdan sonra, şişeyi kapatınız ve enjektörü dikkatli bir şekilde su ile yıkayınız. Enjektörü şişe ile birlikte ambalajı içinde saklayınız.



Günlük dozlardan birinin yanlışlıkla atlandığı, her zamanki uygulama saatinden kısa süre sonra fark edilirse, atlanan doz hemen alınabilir. Ancak dozun atlandığı, bir sonraki dozdan kısa süre önce fark edilmişse, 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 DEPALEX ve salisilatlar aynı anda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

Valproik asidin de 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 DEPALEX 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:

11 yaşın altındaki çocuklarda kullanıma en uygun oral form, şurupdur ve oral çözeltidir.

Kompleks parsiyel nöbetlerde 10 yaş ve yukarısı için kullanılmalıdır.

Bipolar bozukluklara bağlı maninin önlenmesi ve tedavisi:

Valproatın bipolar bozukluklara bağlı maninin önlenmesi ve tedavisindeki güvenliliği ve etkililiği 18 yaşın altındaki hastalarda değerlendirilmemiştir.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

DEPALEX'in aşağıdaki durumlarda kullanımı kontrendikedir:

- Uygun bir alternatif tedavinin mevcut olması durumunda hamilelikte (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)
- Valproat, valproat semisodyum, valpromid veya ilaç içindeki yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık hikayesi olanlarda
- Akut hepatit
- Kronik hepatit
- Kişide veya ailede özellikle ilaca bağlı ağır hepatit hikayesi (Child Pugh C)
- Hepatik porfiri
- Üre döngüsündeki enzim eksikliği olanlarda (Bkz. Bölüm 4.4)

- Mitokondrial enzim polimeraz γ (POLG) enzimini kodlayan nükleer gende mutasyonun neden olduğu mitokondrial hastalığı (örneğin; 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)

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel Uyarılar

Gebelik Önleme Programı

Valproat, yüksek teratojenik potansiyele sahiptir ve uterusu 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.

DEPALEX aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Uygun bir alternatif tedavinin mevcut olması durumunda gebelikte (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6)
- Gebelik Önleme Programı koşulları yerine getirilmediği sürece 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 uterusu valproata maruz kalan çocuklardaki etkisini anlamalı ve kabul etmelidir.
- Hasta, gerektiği şekilde tedaviden önce ve tedavi sırasında gebelik testi yaptırmayı 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 yönetiminde deneyimli bir uzman tarafından tedavinin düzenli (en az yılda bir) olarak incelenmesi gerektiğini bilmelidir.
- Hasta, konunun zamanında ele alınması için ve 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 tehlikeleri ve alınması gereken önlemleri anladığını onaylamalıdır (Yıllık Risk Onaylama 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 görüldüğü takdirde bir uzmanla görüşmeleri gerektiğini anlamalarını sağlamalıdır.

- Reçete edenler, menarş görülen kız çocuklarının ebeveynlerine/bakıcılarına konjenital malformasyon ve nörogelişimsel bozukluk riskleri ve bu risklerin valproata uterusu maruz kalan çocuklardaki etkisi 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. Ergenliğe veya 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 en az 25 mIU / ml'lik bir duyarlılıktaki plazma gebelik testinden 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 etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmıyorlarsa bir doğum kontrol yöntemi tavsiyesinde bulunulmalıdır. 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 görülmüyor 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). İlacı reçete eden hekimler, östrojen içeren tıbbi ürünleri başlatırken veya durdururken, klinik yanıtı takip etmelidir (epilepsi 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 yıllık inceleme sırasında yıllık risk onaylama formunu ele almalı ve hastanın bu formun içeriğini anladığından emin olmalıdır. Risk onaylama formu, reçete eden ve hasta (ya da yasal temsilcisi) tarafından doldurulmalı ve imzalanmalıdır.

Gebelik planlama

Bir kadın gebe kalmayı planladığında epilepsi yönetiminde deneyimli bir uzman valproat tedavisi 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). Böyle bir geçiş mümkün değilse, gebe kalmayı planlayan kadına aile planlaması hakkında bilinçli karar vermesine destek olmak için valproatın doğmamış çocuk için risklerine ilişkin ek tavsiyelerde bulunulmalıdır.

Gebelik durumunda

Valproat kullanan bir kadın gebe kalmayı planladığında, valproat ile tedavinin tekrar değerlendirilmesi ve alternatif seçeneklerin ele alınması için vakit kaybetmeden bir uzmana başvurulmalıdır. Gebeliği sırasında valproata maruz kalan hastalar ve partnerleri, maruziyet görülen gebelik hakkında değerlendirme ve tavsiye için teratoloji alanında deneyimli bir uzmana başvurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.6).

Hekimler aşağıdakileri sağlamalıdır:

- Her valproat verildiğinde beraberinde bir hasta kartı da verilmeli ve hastanın bu kartın 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, valproatın teratojenisitesi (konjenital malformasyonlar) ve fetotoksitesitesi (nörogelişimsel bozukluklar) hakkındaki uyarıları pekiştirmek, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda valproat kullanımına ilişkin kılavuz sağlamak ve Gebelik Önleme Programının detaylarını sunmak için eğitim materyalleri sağlamıştır. Valproat kullanan çocuk doğurma potansiyeli olan tüm kadınlara bir hasta kılavuzu ve hasta kartı sağlanmalıdır.

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

Nöbetlerin alevlenmesi

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 ayırtılmalıdır.

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

Karaciğer Yetmezliği (*Hepatopati*):

Oluşma şartları:

Bazen fatalite ile de sonuçlanabilen, ciddi karaciğer bozukluğu vakaları çok nadir olarak bildirilmiştir.

Şiddetli epilepsisi olan bebekler ve 3 yaşın altındaki çocuklar, özellikle beyin hasarı, zeka geriliği ve/veya konjenital bir genetik metabolik veya dejeneratif hastalık ilişkili epilepsisi olanlar 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 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 karaciğer fonksiyon testi yapılmalı ve daha sonra tedavinin ilk 6 ayında karaciğer fonksiyonu periyodik olarak kontrol edilmelidir.

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), DEPALEX tedavisi durdurulmalıdır ve bir tedbir olarak aynı metabolik yolu kullandıkları için, DEPALEX ile birlikte veriliyorsa salisilat türevlerinin 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 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 antikonvülsan 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 riski

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 yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Bilinen ya da şüpheli mitokondrial hastalığı olan hastalar:

Valproat mitokondrial DNA ve mitokondrial enzim polimeraz γ (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 penemlerle kombine kullanımı önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Kognitif veya ekstrapiramidal bozukluklar

Kognitif veya ekstrapiramidal bozukluklar, serebral atrofinin 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).

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 gözlemlenebileceği vurgulanmalıdır. Böyle bir durum söz konusu olduğunda, daha kapsamlı bir laboratuvar çalışması yapılması (özellikle protrombin zamanı), gerektiği takdirde dozlamının 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.

Çocuklar:

3 yaşın altındaki çocuklarda DEPALEX uygulanacaksa monoterapi önerilir, ancak tedaviye başlamadan önce sodyum valproatın 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.

Hiperamoniemi:

Üre siklusunda enzim defekti bulunan hastalarda, sodyum valproat kullanımı kontrendikedir. Bazı hastalarda stupor veya koma ile birlikte birkaç hiperamoniemi vakası görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.3).

Sebebi açıklanamayan hepatogastrointestinal 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 sodyum valproat tedavisinden önce, metabolik tetkiklerle özellikle aç karnına ve yemekten sonra kandaki amonyak düzeylerine bakılmalıdır.

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, çoğunlukla diyetle ilgili olmak üzere, gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

Rabdomiyoliz

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

Alkol kullanımı

Sodyum valproatla tedavi sırasında alkol kullanımı önerilmez.

Böbrek yetmezliği:

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

Diyabetik hastalar:

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

Diyabetik hastalar için bilgi: DEPALEX şurup, yapay tatlandırıcı içermektedir ve bu nedenle diyabetik hastalar tarafından kullanılabilir. Ancak, şurubun her ml'sinde 0.05 BU'luk (diyet ünitesi) karbonhidrat içeriği hesaba katılmalıdır.

DEPALEX şurup sıvı maltitol (lycasin) içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

DEPALEX şurup metil ve propil parahidroksibenzoat içermektedir, bunlara bağlı alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

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.

Önerilmeyen kombinasyonlar:

- Lamotrijin:

Ciddi deri reaksiyonları (toksik epidermal nekroliz) riskinde artış.

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

Eğer birlikte uygulanması gerekli görülürse, yakından klinik takip gereklidir.

- Penemler:

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

Kullanımda önlem alınmasını gerektiren kombinasyonlar:

- Asetazolamid:

Artan ensefalopati riski ile birlikte, hiperamoniemi riskinde artış.

Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.

- Aztreonam:

Valproik asit plazma konsantrasyonunda düşmeye bağlı nöbet riski.

Bu antibiyotikle tedavi sırasında ve sonrasında klinik takip, plazma miktar tayini ve olası antikonvülsan 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.

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

- Felbamat:

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

- Nimodipin (oral kullanım ve parenteral yol ekstrapolasyonu):

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

- *Fenobarbital ve primidon ekstrapolasyonu:*

Artan ensefalopati riski ile birlikte, hiperamoniemi riskinde artış.

Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.

- *Fenitoin ve fosfenitoin ekstrapolasyonu:*

Artan ensefalopati riski ile birlikte, hiperamoniemi riskinde artış.

Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.

- *Rifampisin:*

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.

- *Rufinamid*

Özellikle 30 kg altı çocuklarda, rufinamid konsantrasyonunda olası yükselme.

30 kg'dan hafif çocuklarda: doz titrasyonundan sonra, toplam günlük doz olarak 600 mg aşılmamalıdır.

- *Topiramat:*

Artan ensefalopati riski ile birlikte, hiperamoniemi riskinde artış.

Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.

- *Propofol:*

Kanda propofol seviyelerini artırması muhtemeldir. Valproat ile birlikte uygulandığında, propofol dozunda azaltma düşünülmelidir.

- *Zidovudin:*

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

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.

Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.

Diğer etkileşimler:

- *Lityum:*

DEPALEX'in serum lityum düzeyleri üzerine etkisi yoktur.

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

Valproat, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4):

- Epilepsiyi tedavi edecek uygun bir alternatifin mevcut olduğu sürece gebelik sırasında
- Gebelik Önleme Programının koşulları yerine getirilmediği sürece çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

DEPALEX, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda yalnızca diğer tedaviler etkisiz olduğunda ya da tolere edilemediğinde kullanılmalıdır. DEPALEX 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.

Gebelik dönemi

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 doğmamış çocuk 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 alması gerekir:

- En düşük etkili doz kullanılmalıdır
- Günlük valproat dozu, gün boyunca alınacak birkaç küçük doza bölünmelidir. Yüksek pik

plazma konsantrasyonlarından kaçınmak için diğer tedavi formülasyonlarından ziyade uzun salınlı formülasyon kullanımı tercih edilebilir (bkz. bölüm 4.2).

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

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

Teratojenisite ve nörogelişimsel etkiler

Valproatın hem monoterapisi hem de politerapisi anormal gebelik sonuçları ile ilişkililebilir. Mevcut veriler valproatı içeren antiepileptik politerapisinin konjenital malformasyon riskinin valproat monoterapisine göre daha fazla olduğunu ileri sürmektedir. Valproatın hem hayvan türlerinde hem de insanlarda plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.2).

Konjenital malformasyonlar

Bir meta analizden (kayıt çalışmaları ve kohort çalışmaları) elde edilen veriler gebelik sırasında valproat 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 (yaklaşık %2 ila %3), fasiyel dismorfizm, yarık dudak ve damak, kraniostenoz, kardiyak, renal ve ürogenital defektler (özellikle hipospadias), ekstremité 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 sağırılık veya işitme bozukluğunu tanımlar. Tüm vakalar için sonuçlar bildirilmemiştir. Sonuçlar rapor edildiğinde, vakaların çoğu çözülmemiştir.

Nörogelişimsel bozukluklar

Veriler uterusu valproata maruziyetin çocukların mental ve fiziksel gelişimi üzerinde advers etkileri olabileceğini göstermiştir. Risk doza bağımlı görülmeyle 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 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 erken dönme gelişiminde gecikmeler ortaya çıktığını göstermektedir.

Uterusta valproata maruz kalmış okul çağındaki çocuklarda (6 yaş) ölçülen zeka katsayısının (IQ) diğer antiepileptiklere maruz kalmış çocuklarından 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.

Mevcut veriler, genel çalışma popülasyonu ile karşılaştırıldığında uterusta valproata maruz kalmış çocuklarda otistik spektrum bozukluğu (yaklaşık 3 kat) ve çocukluk çağı otizmi (yaklaşık 5 kat) riskinde artış olduğunu göstermektedir.

Bugüne kadar elde edilen sınırlı veriler uterusta valproata maruz kalmış çocuklarda dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) semptomları gelişme olasılığının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Östrojen içeren ilaçlar

Östrojen içeren hormonal kontraseptifler dahil östrojen içeren tıbbi ürünler valproatın klerensini arttırabilirler, dolayısıyla valproat serum konsantrasyonlarında bir düşüşe neden oldukları ve potansiyel olarak valproat etkililiğini azalttıkları düşünülmektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Bir kadın gebelik planladığında:

Bir kadın gebe kalmayı planladığında, epilepsi yönetiminde deneyimli bir uzman 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 4.4). Böyle bir geçiş mümkün değilse, gebe kalmayı planlayan kadına aile planlaması hakkında bilinçli karar vermesine destek olmak için valproatın doğmamış çocuk için risklerine ilişkin ek tavsiyelerde bulunulmalıdır.

Gebelik öncesi ve gebelik sırasında folik asit takviyesi, tüm gebeliklerde meydana gelebilecek nöral tüp defekti riskini azaltabilir.

Doğum öncesi:

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

Yeni doğandaki 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 vitamin K 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 trimesterinde 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, iritabilite, hipereksitabilite, gerginlik, hiperkinezi, tonus bozuklukları, tremor, konvülsiyonlar ve beslenme sorunları) ortaya çıkabilir.

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). Olgu bildirimleri fertilite disfonksiyonunun tedavi kesildikten sonra geri dönüşlü olduğunu göstermektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve 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 ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), 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 farkedilen 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 hastalıklar:

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

Seyrek: Hipotiroidizm (Bkz. Bölüm 4.6).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Hiponatremi,

Seyrek: Hiperamoniemi* (Bkz. Bölüm 4.4), obezite

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

Psikiyatrik hastalıklar:

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

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

* Bu yan etkiler daha çok psikiyatrik popülasyonda gözlenir.

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Tremor

Yaygın: Ekstrapiramidal bozukluk**, stupor*, sedasyon, nöbetler*, bellek bozukluğu, baş ağrısı, nistagmus, bulantı veya baş dönmesi.

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

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.

*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 valproat dozu birden artırıldığında ortaya çıkar.

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın: Sağırılık

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: Bulantı

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

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 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, Stevens-Johnson sendromu ve eritema multiforme, DRESS Sendromu (eozinofili ve sistemik semptomların görüldüğü ilaç reaksiyonu) veya ilaç aşırı duyarlılık reaksiyonu.

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

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

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın: Üriner inkontinans Yaygın olmayan: Renal yetmezlik

Seyrek: Enürezis, tubulointerstisyel nefrit, geri dönüşümlü Fanconi sendromu

Üreme sistemi hastalıkları ve meme hastalıkları:

Yaygın: Menstrüel düzensizlikler

Yaygın olmayan: Amenore

Seyrek: Spermatogenez üzerine etki (özellikle sperm motilitesinde azalma) (Bkz. Bölüm 4.6), polikistik over

Çok seyrek: Jinekomasti

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, şiddetli 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), vitamin B8 (biotin) eksikliği/biotinidaz eksikliği.

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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 bildirmeleri 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, ağır doz aşımının belirtileri; bir dereceye kadar derin olabilen hafif koma hali dahil, muskuler 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. Valproat formülasyonundaki sodyum doz aşımında hipernatremiye yol açabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptik, yağ asidi türevleri
ATC kodu: N03AG01

Etki mekanizması:

Valproat etkisini esas olarak merkezi sinir sistemi üzerinde oluşturur.

İnsanda birçok değişik nöbet tipinde ve hayvanlarda birçok farklı konvülziyon tipinde 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

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 hareketli hücre dışı sıvılarla sınırlıdır.

Valproat BOS ve beyine 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 üstündeki düzeyleri sürdürmek için doz azaltılması gereklidir.

Plasenta transferi (Bkz. Bölüm 4.6):

Valproat, hayvan türlerinde ve insanlarda plasenta bariyerini geçer:

- hayvan türlerinde valproat plasentayı insanlarda olduğu gibi aşıyor,
- insanlarda, çeşitli yayınlar doğumda yenidoğanların göbek kordonundaki valproat konsantrasyonunu değerlendirmiştir. Göbek kordonundaki valproat serum konsantrasyonu, fetüslerde annelerinkine benzer veya biraz daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

- Valproatın sitokrom P450 metabolik sisteminde enzim indüklemeye etkisi bulunmamaktadır. Diğer antiepileptiklerin aksine, kendinin ve diğer ilaçların (örneğin östroprogestojen ve oral antikoagülan) metabolizmasını artırmaz.
- Sodyum valproat, 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.
- Valproat molekülü 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.

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.

Geriatrik popülasyon:

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 klerens 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

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

In 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.

Hayvan çalışmaları, uterus içine valproat maruziyetinin, sıçan ve farelerin ürojenik sistemlerinde fiziksel ve fonksiyonel anormalliklerle sonuçlandığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum sakkarin

Sodyum siklamat

Sodyum klorür

Metil parahidroksibenzoat (E218)
Propil parahidroksibenzoat (E216)
Sıvı maltitol 80/55
Ahududu aroması (F-10733)
Şeftali aroması (100160L)
Hidroklorik asit (%37'lik) (pH ayarı için)
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Işıktan korumak için kutusunda saklayınız.
Açıldıktan sonra 30 gün içerisinde kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

100 ml şurup içeren bal renkli cam şişe ve doz ayarlı enjektör

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

Her kullanımdan sonra doz enjektörü demonte edilip durulanıp kurutulmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliğine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad.
No.4 34467
Maslak / Sarıyer/ İSTANBUL
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2022/316

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.05.2022

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ