

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CONVULEX 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):

Sodyum hidroksit	12,04 mg
Sakkarin sodyum	1 mg
Sodyum siklamat	3 mg
Sodyum klorür	0,4 mg
Metil-4-hidroksi benzoat	1 mg
Propil-4-hidroksi benzoat	0,4 mg
Sıvı maltitol	800 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup

Renksiz-hafif sarı 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

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

CONVULEX şurup, uygulamayı kolaylaştıracak güzel tadı nedeniyle özellikle çocukların tedavisi içindir.

CONVULEX şurup şeker türevi sıvı maltitol içerir, dolayısıyla diş çürüğüne neden olmaz veya mevcut çürüğü kötüleştirmez.

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 (enterik kaplı kapsül veya CR tablet 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 şırıngası ile uygulanır.

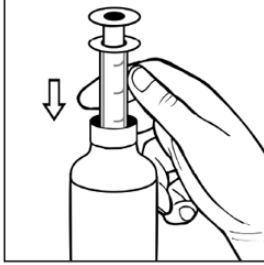
Günlük doz tercihen yemeklerle verilmelidir.

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

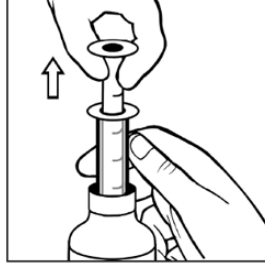
Sodyum valproat tedavisine başlama (oral uygulama):

- 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 şırınganın içine tamamen itiniz, sonra şırıngayı şişenin içine yerleştiriniz.



2. Reçeteye yazılan doza karşılık gelen sınıra (ml) ulaşınca kadar pistonu yukarı doğru çekiniz. Gerekliğinde 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 şırıngayı dikkatli bir şekilde su ile yıkayınız. Şırıngayı 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 CONVULEX 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 CONVULEX ile birlikte kullanım, karaciğer toksisitesi riskini artırabilir.

Böbrek yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

11 yaşın altındaki çocuklarda kullanıma en uygun oral form, şuruptur.

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.

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

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Valproat 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 (amonyak düzeyi artışına neden olabilecek metabolik bir hastalığı olanlarda)
- Mitokondrial enzim polimeraz γ (POLG) enzimini kodlayan nükleer gende mutasyonun neden olduğu mitokondrial hastalığı (POLG; Alpers-Huttenlocher Sendromu) olan hastalarda ve POLG ile ilişkili bozukluk şüphesi olan 2 yaşından küçük çocuklarda (Bkz. Bölüm 4.4)
- Pankreas hastalıklarında
- Meflokin ile birlikte kullanım önerilmez

Genellikle ilacın lamotrijin ile birlikte kullanımı önerilmez.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

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

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

Hekim hastanın özellikle aşağıdakileri anlamasını sağlamalıdır:

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

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

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

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

Antiepileptik bir ilaç ile tedaviye başladıktan sonra, bazı epileptik hastalıklarda gözlemlenen spontan dalgalanmalardan bağımsız olarak hastada kriz sıklığının arttığı ya da yeni bir kriz tipinin ortaya çıktığı nadir olarak görülebilir.

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

Bu tıbbi ürün 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. Epilepsi alanındaki klinik deneyimler göstermiştir ki; beyin hasarı, zeka geriliği ve/veya konjenital metabolik veya dejeneratif hastalığı ve ciddi epilepsi nöbetleri olan 3 yaşın altındaki çocuklar, özellikle kombine antikonvülzan tedavi görüyorlarsa en fazla risk altında olan hastalardır. 3 yaşından sonra görülme sıklığı anlamlı olarak azalmakta ve risk yaş ilerledikçe giderek düşmektedir.

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

Belirtiler:

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

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

Bunlar ilacın derhal kesilmesi için bir göstergedir.

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

Takip:

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

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

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

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

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

Pankreatit

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

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

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar:

Bu tıbbi ürün, mutlaka gerekmedikçe (örn. diğer tedavilerin etkili olmadığı veya tolere edilemediği durumlar) çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır. Bu değerlendirme, sodyum valproat ilk kez reçete edilmeden önce veya halen sodyum valproat ile

tedavi edilmekte olan bir kadın gebeliği planlamadan önce yapılmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, tedavi sırasında etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

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

İntihar düşüncesi ve intihar davranışı:

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

Karbapenemler:

Sodyum valproat ile karbapenem cinsi antibiyotiklerin birlikte kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Bilinen ya da şüpheli mitokondrial hastalığı olan hastalar:

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

Hematolojik:

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

Çocuklar:

3 yaşın altındaki çocuklarda CONVULEX uygulanacaksa monoterapi önerilir, ancak tedaviye başlamadan önce 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 tavsiye edilmez ve bu hastalarda tedaviye başlamadan önce metabolik tetkikler yapılmalıdır. Bazı hastalarda stupor veya koma ile birlikte birkaç hiperamoniemi vakası görülmüştür.

Sebebi açıklanamayan hepatogastrointestinal semptomlar (anoreksi, kusma, 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 tetkikler ve 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 plazma konsantrasyonlarının takibi yanıtıcı olabileceğinden, dozaj klinik gözleme göre ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 5.1). Valproik asidin serbest serum konsantrasyonlarının artabileceği göz önünde bulundurulmalı ve doz azaltılmalıdır.

Diyabetik hastalar:

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

Diyabetik hastalar için bilgi: CONVULEX 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.

CONVULEX şurup sıvı maltitol içerir. Nadir kalıtsal fruktoz intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

CONVULEX şurup her 1 ml'sinde 7,5 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

CONVULEX şurup metil ve propil hidroksi benzoat içermektedir, bunlara bağlı alerjik reaksiyonlara (muhtemelen gecikmiş) sebebiyet verebilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Kontrendike olan kombinasyonlar:

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

Önerilmeyen kombinasyonlar:

- *Lamotrijin:*

CONVULEX lamotrijinin metabolizmasını azaltır ve lamotrijinin ortalama yarılanma ömrünü yaklaşık iki kat artırır. Bu etkileşim lamotrijin toksisitesini artırabilir ve özellikle de ciddi deri döküntülerine neden olabilir.

Bu nedenle klinik takip önerilir ve gerektiğinde dozlar (lamotrijin dozu azaltılarak) yeniden düzenlenmelidir.

Kullanımda önlem alınmasını gerektiren kombinasyonlar:

- *Nöroleptikler, MAO inhibitörleri ve benzodiazepinler:*

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

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

- *İmipramin antidepresan ilaçlar:* Jeneralize konvülsiyon krizlerinin ortaya çıkma riski artar (antidepresan ilaç, epilepsi eşiğini düşürür). Klinik takip yapılması ve antidepresan tedavisinin ayarlanması gerekir.

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

- *Olanzapin*

Valproik asit olanzapinin plazma konsantrasyonunu düşürebilir.

- *Rufinamid*

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

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

Valproat karbamazepinin toksik etkisini potansiyalize edebileceğinden, valproatla karbamazepinin kombine kullanımında klinik toksisite olabileceği bildirilmiştir.

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

- *Karbapenemler, monobaktamlar: Meropenem, panipenem, aztreonam, imipenem*

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

- *Lityum*: Sodyum valproatın serum lityum düzeyleri üzerine etkisi yoktur.

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

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

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

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

- *Ketiyapin*: Valproat ile ketiyapinin eşzamanlı kullanımı nötropeni/lökopeni riskini artırabilir.

- *Zidovudin*: Valproat zidovudin plazma konsantrasyonunu artırarak, zidovudinin toksisitesini artırabilir.

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

Diğer ilaçların valproat üzerindeki etkisi:

- Enzim indükleyici etkisi olan antiepileptikler (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) valproik asidin serum yoğunluklarını azaltır. Kombine tedavide dozlar klinik cevaba ve kan düzeylerine göre ayarlanmalıdır. Öte yandan, felbamat ile valproatın kombine kullanımı, valproik asit klerensini %22 ila %50 oranında azaltır ve buna bağlı olarak valproik asidin plazma konsantrasyonlarını yükseltir. Valproat dozu izlenmelidir.

- Valproik asit metabolitleri düzeyi eş zamanlı fenitoin ya da fenobarbital kullanımında artabilir. Bu nedenle bu iki ilaç ile tedavi edilen hastalar hiperamoniemi belirti ve semptomları açısından dikkatle izlenmelidir.

- Valproatla birlikte proteinlere yüksek oranda bağlanan ajanlar (asetilsalisilik asit) kullanıldığında, serumdaki serbest valproik asit düzeyi artabilir.

- Vitamin K'ya bağlı antikoagülan faktörle birlikte kullanılması halinde protrombin düzeyi yakından takip edilmelidir.

- Valproik asidin serum düzeyleri, aynı zamanda simetidin veya eritromisin kullanılırsa artabilir (karaciğer metabolizması azaldığı için).
- Rifampisin, valproik asidin serum düzeylerini düşürerek terapötik etkisini azaltabilir. Rifampisin ile birlikte kullanılması durumunda valproat dozunun ayarlanması gerekebilir.
- Kolestiramin eş zamanlı kullanımda valproatın absorpsiyonunu azaltabilir ve valproat plazma düzeyinde düşüşe yol açabilir.
- Proteaz inhibitörleri: Lopinavir ve ritonavir gibi proteaz inhibitörleri eş zamanlı kullanımda valproat plazma düzeyini düşürür.
- Valproat ile topiramet ve asetazolamidin eş zamanlı kullanımı ensefalopati ve/veya hiperamoniemi ile ilişkili olmuştur. Bu iki ilaç ile tedavi edilen hastalar hiperamoniye ensefalopati belirti ve semptomları açısından dikkatle izlenmelidir.

Diğer etkileşimler:

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

Dikkate alınması gereken kombinasyonlar:

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Bipolar bozukluklarda, gebelik planlanıyorsa, valproat profilaksisinin kesilmesi düşünülmelidir.

Gebelik dönemi

Tedavi edilmiş epilepsili annelerden elde edilen deneyimler sonucunda gebelik süresince valproat kullanımına ilişkin riskler şu şekilde tanımlanmıştır.

Nöbetler ile ilgili risk:

Gebelik esnasında, annenin geçireceği tonik klonik nöbetler veya hipoksi ile seyreden status epileptikus, anne ve doğmamış çocuk için ölümle sonuçlanabilir.

Sodyum valproat ile ilgili risk:

Hayvanlarda: Sıçan, fare ve tavşanlarda teratojenik etkiler göstermektedir.

İnsanlarda: Teratojenik etkiler gözlenmiştir.

Valproatın hem monoterapisi hem de politerapisi anormal gebelik sonlanımları ile ilişkidir. Mevcut veriler valproatı içeren antiepileptik politerapisinin konjenital malformasyon riskinin valproat monoterapisine göre daha fazla olduğunu ileri sürmektedir.

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, fasiyel dismorfizm, yarık dudak ve damak, kraniostenoz, kardiyak, renal ve ürogenital defektler, ekstremité defektleri (bilateral radius aplazisi dahil) ve vücudun çeşitli sistemlerini tutan çoklu anomalileri içermektedir.

Gelişimsel bozukluklar

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

Uterusta 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 dönem gelişiminde gecikmeler ortaya çıktığını göstermektedir.

Uterusta valproata maruz kalmış okul öncesi 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.

Mevcut veriler, genel çalışma popülasyonu ile karşılaştırıldığında uterusu valproata maruz kalmış çocuklarda otistik spektrum bozukluğu (yaklaşık 3 kat) ve çocukluk çağı otizmi (yaklaşık 5 kat) riskinde artış olduğunu göstermektedir. Otizm spektrum bozuklukları (OSM), yaygın sosyal etkileşim ve iletişim anomalileri ile şiddetli derecede sınırlı ilgi ve aşırı yineleyici davranış olarak görülen bir psikolojik durumdur. DSM-IV-TR'ye göre, otizm spektrum bozukluğu kapsamında beş ayrı kategori yer almaktadır: Otizm (otistik bozukluk), Asperger sendromu, atipik otizm (başka türlü adlandırılmayan otistik/yaygın gelişimsel bozukluk), çocukluk dezentegratif bozukluğu, Rett sendromu.

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

Yukarıdaki veriler ışığında şu önerilerin dikkate alınması gerekir:

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

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

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

Eğer kadın hasta gebelik planlamak istiyorsa

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

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

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

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. 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.

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 (Bkz. Bölüm 4.8). Olgu bildirimleri fertilite disfonksiyonunun tedavi kesildikten sonra geri dönüşlü olduğunu göstermektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Aşağıda sıralanan istenmeyen etkilerin sıklığına ilişkin bilgiler şöyle tanımlanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları:

Yaygın: Anemi, trombositopeni

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

Yaygın olmayan: Pansitopeni, lökopeni

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

Endokrin hastalıklar:

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

Seyrek: Hipotiroidizm (Bkz. Bölüm 4.6).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Hiponatremi, kilo artışı*

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

Seyrek: Hiperamoniemi (Bkz. Bölüm 4.4), obezite

Karaciğer fonksiyon testlerinde değişikliğe neden olmayan izole ve orta derecede

hiperamoniemi ortaya çıkabilmektedir. Bu durum tedavinin kesilmesini gerektirmez. Nörolojik semptomların eşlik ettiği hiperamoniemi (komaya kadar giden) de bildirilmiştir. Bu vakalarda daha ileri tetkiklere başvurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

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

Seyrek: Miyelodisplastik sendrom

Psikiyatrik hastalıklar:

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

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

* Bu yan etkiler daha çok pediatrik popülasyonda gözlenir.

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Tremor

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

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

*Tedavi sırasında ender olarak stupor veya bazen geçici komaya (ensefalopati) kadar gidebilen 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 topiramat) ve valproat dozu birden artırıldığında ortaya çıkar.

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

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın: Sağırılık

Vasküler hastalıklar:

Bilinmiyor: Hemoraji (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)

Bilinmiyor: Vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Plevral efüzyon

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok Yaygın: Bulantı

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

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

Hepato-bilier hastalıklar:

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

Deri ve deri altı hastalıkları:

Yaygın: Aşırı duyarlılık, geçici ve/veya doza bağlı alopesi, tırnak ve tırnak yatağı bozuklukları
Yaygın olmayan: Anjiyoödem, döküntü, saç bozuklukları (saç yapısı anormallikleri, saç rengi değişiklikleri, saç uzama anormallikleri gibi).

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları:

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

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Renal yetmezlik

Seyrek: Enürezis, tubulointerstisyel nefrit

Geri dönüşümlü Fanconi sendromu (etki mekanizması henüz belirlenememiştir)

Üreme ile ilgili bozukluklar:

Yaygın: Dismenore

Yaygın olmayan: Amenore

Seyrek: Erkeklerde kısırlık, polikistik over

Çok seyrek: Jinekomasti

Konjenital ve ailesel/genetik hastalıklar:

Teratojenik risk (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:

Yaygın olmayan: Hipotermi, şiddetli olmayan periferik ödem

Laboratuvar bulguları:

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

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

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers 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

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

Ancak semptomlar değişiklik gösterebilir ve çok yüksek plazma düzeylerinde nöbetler bildirilmiştir. Az sayıda serebral ödeme bağlı intrakraniyal hipertansiyon vakası bildirilmiştir. Valproat formülasyonundaki sodyum doz aşımında hipernatremiye yol açabilir.

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

Birkaç izole vakada nalokson başarıyla kullanılmıştır.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antiepileptikler

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.

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

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. 200 mg/l'nin üstündeki düzeyleri sürdürmek için doz azaltılması gereklidir.

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).

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.

Üreme toksisitesi:

Jüvenil ve erişkin sıçanlar ve köpeklerle yürütülen kronik toksisite çalışmalarında, sıçanlara 400 mg/kg/gün veya daha yüksek (yaklaşık olarak, mg/m²cinsinden maksimum günlük insan dozuna eşdeğer veya daha yüksek) ve köpeklere 150 mg/kg/gün veya daha yüksek (yaklaşık olarak, mg/m² cinsinden maksimum günlük insan dozunun 1.4 katı) oral dozlar uygulandığında, spermatojenez ve testis atrofisinde azalma tespit edilmiştir. Sıçanlardaki segment I fertilité çalışmaları, 60 gün boyunca, 350 mg/kg/güne kadar (yaklaşık olarak, mg/m² cinsinden maksimum günlük insan dozuna eşdeğer) uygulanan oral dozların fertilitéye etkisinin olmadığını göstermiştir. Valproatın insanda, testis gelişimi, sperm üretimi ve fertilité üzerine etkisi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit
Sıvı maltitol
Metil-4-hidroksi benzoat
Propil-4-hidroksi benzoat
Sakkarin sodyum
Sodyum siklamat
Sodyum klorür
Ahududu esansı
Şeftali esansı
Saf su

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli veri yoktur.

6.3. Raf ömrü

60 ay.

CONVULEX şişesi ilk açıldıktan sonra 6 ay içinde kullanılmalıdır (25°C ve altındaki sıcaklıklarda).

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.
Işıktan korumak için kutusunda saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

100 ml şurup içeren kahverengi cam şişe ve polisitren piston içeren polietilen doz şıngası.

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

Her kullanımdan sonra doz şıngası demonte edilip durulanıp kurutulmalıdır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Liba Laboratuvarları A.Ş.
Otağtepe Cad. No: 5 Kavacık,
Anadoluhisarı 34810 İstanbul
Tel: 0216 465 38 35 Faks: 0216 465 38 80

8. RUHSAT NUMARASI

2021/82

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.02.1997
Ruhsat yenileme tarihi: 29.03.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

29.03.2021