

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Şurup.

Renksiz-hafif sarı çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Epilepsi:

Primer jeneralize epilepsi nöbetleri, sekonder jeneralize epilepsi nöbetleri, parsiyel epilepsiler ve karışık tip nöbetlerin tedavisinde.

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 lycasin içerir, dolayısıyla diş çürüğüne neden olmaz veya mevcut çürüğü kötüleştirmez.

CONVULEX şurup oral kullanım içindir ve yemeklerle birlikte veya yemekten sonra alınmalıdır. Doğru dozlama için kutunun içinde dereceli bir dozaj şiringası bulunmaktadır.

Bireysel doz ayarlamaları için CONVULEX'in farklı dozları ve formları mevcuttur.

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

Günlük doz gereksinimleri yaş ve vücut ağırlığına göre çeşitlilik gösterir. Optimum dozaj esas olarak nöbet kontrolüyle belirlenir; plazma seviyelerinin rutin ölçümü genellikle gerekli değildir. Ancak plazma düzeyi ölçümleri nöbet kontrolünün zayıf olduğu veya yan etkilerden şüphelenildiğinde yardımcıdır (Bölüm 5.2. Farmakokinetik özellikler'e bakınız).

Monoterapi:

Çocuklar: Başlangıç dozu 10-20 mg/kg'dır, daha sonra 3-7 günlük aralarla nöbet kontrolü elde edilinceye kadar 5-10 mg/kg artırılır. Bu doz genellikle günde 20-30 mg/kg'dır (dozaj tablosuna

bakınız). Eğer bu aralıkta yeterli kontrol elde edilmezse doz 35 mg/kg'a çıkartılabilir. Özel durumlarda günde 40 mg/kg'dan daha yüksek dozlar gerekebilir.

40 mg/kg/gün dozundan daha büyük dozlar gereken çocuklarda, biyokimyasal ve hematolojik parametreler düzenli olarak izlenmelidir.

20 kg'ın üstü çocuklarda: Tavsiye edilen başlangıç dozu 300 mg/gün'dür.

Valproat için aşağıdaki günlük dozlar önerilmektedir:

Yaş	Vücut ağırlığı Kg	Ortalama doz	
		mg/gün	ml/gün
3-6 ay	≈ 5.5 – 7.5	150	3 ml
6-12 ay	≈ 7.5 – 10	150-300	3-6 ml
1-3 yaş	≈ 10 – 15	300-450	6-9 ml
3-6 yaş	≈ 15 – 20	450-600	9-12 ml
7-11 yaş	≈ 20 – 40	600-1200	12-24 ml

Kombine tedavi:

Hâlihazırda diğer antikonvülzanlarla tedavi gören hastalarda CONVULEX şurup başlanırken, bu antikonvülzanların dozu yavaşça azaltılmalıdır; daha sonra yaklaşık 2 hafta sonra hedef doza ulaşılacak şekilde CONVULEX şurup tedavisinin başlatılması kademeli olarak yapılmalıdır. Fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin gibi karaciğer enzim aktivitesini artıran antikonvülzanlarla kombine olarak kullanıldığında, belli vakalarda dozu 5-10 mg/kg/gün şeklinde artırmak gerekebilir.

Enzim indüksiyonu yapan ilaç kesildiğinde, nöbet kontrolünün devamlılığı için, CONVULEX şurup dozunun azaltılması gerekebilir. Barbitüratlarla birlikte verilmeye başlandığında ve özellikle sedasyon görüldüğünde (özellikle çocuklarda) barbitürat dozu azaltılmalıdır.

Uygulama şekli

CONVULEX şurup oral kullanım içindir ve yemeklerle birlikte veya yemekten sonra alınmalıdır. Doğru dozlama için kutunun içinde dereceli bir dozaj şırıngası bulunmaktadır. Her kullanımdan sonra doz şırıngası demonte edilip durulanıp kurutulmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer/Böbrek yetmezliği:

Doz azaltılması gerekebilir. Bu hastalarda plazma konsantrasyonlarının takibi yanıtıcı olabileceği için doz, klinik izleme göre ayarlanmalıdır.

Geriatrik popülasyon:

CONVULEX Şurup, özellikle çocukların tedavisi içindir. Yetişkin veya yaşlılar için CONVULEX'in farklı formları bulunmaktadır.

Yaşlılarda valproat farmakokinetiği farklı olabilir. Doz, nöbet kontrollerine göre belirlenmelidir (Ayrıca 5.2. Farmakokinetik özellikler'e bakınız).

4.3. Kontrendikasyonlar

- Sodyum valproata veya içerdiği diğer bileşenlere karşı aşırı duyarlılık
- Aktif karaciğer hastalığı
- Kişisel veya ailesel ağır karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child Pugh C) (özellikle ilaca bağlı)
- Hepatik porfiri
- Pankreas işlev bozukluğu
- Meflokin ve lamotrijinle birlikte kullanımı önerilmez.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Bu ilaçla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve 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.

- *Karaciğer yetmezliği:*

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

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

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

Sodyum valproat ile tedavi olan hastalarda ölümle sonuçlanan hepatik yetmezlik dahil, karaciğer fonksiyon bozuklukları oluşmuştur. En fazla risk altında olan hastalar, özellikle 3 yaşın altındaki ve konjenital metabolik veya dejeneratif bozukluğu, organik beyin lezyonu veya mental geriliğin eşlik ettiği ağır nöbet bozukluğu olan çocuklardır. Vakaların büyük çoğunluğu tedavinin ilk 6 ayında, özellikle 2. ve 12. haftalar arasında ve genellikle birden fazla antikonvülzan tedavinin uygulandığı hastalarda görülür. Bu grup hastalarda monoterapi tercih edilmelidir.

Karaciğer yetmezliğinin erken dönemlerinde, klinik belirtiler, laboratuvar bulgularından daha yararlıdır. Ciddi veya fatal hepatik bozukluklar, nöbet kontrollerinin kaybı, kırıklık, bitkinlik, letarji, ödem, anoreksi, kusma, karın ağrısı, sersemlik, sarılık, gibi genellikle ani başlayan non-spesifik semptomlar ile kendini gösterebilir. Bu belirtiler, ilacın hemen kesilmesi için birer göstergedir. Bu belirtileri gören hastalar, derhal tedavi eden doktora başvurmaları gerektiği konusunda uyarılmalıdır. Hangi bulguların belirleyici değerde olduğunu belirlemek güçtür, protrombin zamanı gibi protein sentezini yansıtan testler çok daha uygun olabilir.

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

- *Hematolojik:*

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

- *Pankreatik:*

Fatal olabilen ciddi pankreatit vakaları seyrek olarak raporlanmıştır. Ölüm riski, küçük çocuklarda en yüksek seviyededir, yaş ilerledikçe risk azalır. Antikonvülzan tedavi ile birlikte ciddi nöbet tipleri veya ciddi nörolojik bozukluklar varsa, ciddi pankreatit için risk oluşturabilir. Pankreatit ile birlikte hepatik yetmezlik olursa ölüm riski artar. Pankreatite işaret eden belirtiler (karın ağrısı, kusma, bulantı gibi) geliştiğinde hastalar doktora başvurmaları konusunda uyarılmalıdır. Bu tip hastalarda tıbbi değerlendirme (serum amilaz ölçümleri dahil) dikkatle yapılmalıdır; eğer pankreatit teşhis edilirse sodyum valproat kesilmelidir. Pankreatit hikayesi olan hastalar klinik olarak yakından izlenmelidir (4.8. *İstenmeyen Etkiler* bölümüne bakınız).

- *Kilo artışı:*

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

- *Sistemik lupus eritematozus:*

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

- *Hiperamonyemi:*

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

- *Tiroid hormonları:*

Plazma konsantrasyonlarına bağlı olarak, valproat, tiroid hormonlarını plazma proteinine bağlanma bölgelerinden ayırır ve onların metabolizmasını artırır. Bu, yanlış hipotiroidizm teşhisine yol açabilir.

- *Gebelik:*

Çocuk doğurma yaşında olan kadınlarda, nöroloji uzmanının tavsiyesi olmadan sodyum valproat kullanımı başlanmamalıdır. Sodyum valproat, myokloni veya fotosensitivite içeren veya içermeyen jeneralize epilepsiler gibi belli epilepsi tiplerini içeren hastalarda tercih edilen antiepileptiktir. Parsiyal epilepsi için, sodyum valproat sadece diğer tedavilere dirençli hastalarda kullanılmalıdır. Çocuk doğurma yaşında olan kadınlar fetüste oluşabilecek potansiyel teratojenik risk olduğundan uzman tavsiyesi almalıdırlar (Ayrıca 4.6. *Gebelik ve Laktasyon* bölümüne bakınız).

- *Epilepsi:*

Valproatın ani olarak kesilmesi nöbet sıklığında artışa neden olabilir.

- *Diyabetik hastalar:*

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

Diyabetik hastalara bilgi: CONVULEX 50 mg/ml çocuklar için 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 lycasin içerir (maltitol çözeltisi). Fruktoz intoleransına karşı kalıtsal problemleri olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

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

- *Valproatın diğer ilaçlar üzerine etkileri:*

- *Nöroleptikler, MAO inhibitörleri, antidepresanlar, benzodiazepinler*

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

- *Alkol*

Valproat alkolün etkisini artırabilir.

- *Fenobarbital*

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

- *Primidon*

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

- *Fenitoin*

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

- *Karbamazepin*

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

- *Lamotrijin*

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

- *Zidovudin*

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

- *K vitaminine bağımlı antikoagülanlar ve asetilsalisilik asit*

Varfarinin, diğer kumarin antikoagülanlarının antikoagülan etkisi ve asetilsalisilik asitin antiplatelet etkisi, valproatın proteine bağlanma noktalarından bu ilacı uzaklaştırmasına bağlı olarak artabilir. Oral antikoagülan kullanımı sırasında protrombin zamanı sık sık kontrol edilmelidir.

- *Temozolomid*

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

- *Felbamat*

Valproik asit, felbamatın serum konsantrasyonlarını yaklaşık %50 oranında yükseltebilir.

- *Diazepam*

Sağlıklı kişilerde, valproat, plazma albüminine bağlanma yerinde diazepamla yer değiştirmiş ve metabolizmasını inhibe etmiştir. Kombine tedavide, bağlı olmayan diazepam konsantrasyonları artabilir ve serbest diazepam fraksiyonunun plazma klerensi ve dağılım hacmi düşebilir (%20; %25 oranında). Yine de, yarılanma ömrü değişmeden kalır.

- *Lorazepam*

Sağlıklı bireylerde, valproat ve lorazepamın eş zamanlı uygulanmasında lorazepamın plazma klerensinde %40'a kadar bir azalma oluşmuştur.

• *Diğer ilaçların valproat üzerine etkileri:*

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

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

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

Yüksek derecede proteine bağlanan ajanlar (asetilsalisilik asit gibi) ve valproatın birlikte kullanımı durumunda serbest valproik asit plazma düzeyleri artabilir. Valproik asit ve asetilsalisilik asit içeren ilaçlar, 12 yaşın altındaki çocuklara eş zamanlı uygulanmamalıdır ve adölesanlarda sadece dikkatli bir yarar-risk değerlendirmesinden sonra uygulanmalıdır.

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

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

Kolestiramin valproat absorpsiyonunu azaltabilir.

Serum valproik asit konsantrasyonları, fluoksetinle eş zamanlı uygulamalarda yükselebilir. Bazı durumlarda, eş zamanlı fluoksetin alımında valproik asit serum konsantrasyonları düşebilir.

Alkol gibi potansiyel hepatotoksik etkili ilaçlar, valproik asidin karaciğer toksisitesini artırabilir.

Diğer etkileşimler:

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

Valproat, hepatik enzimleri belirgin olarak indüklemeyiz. Oral kontraseptiflerle herhangi bir etkileşim bildirilmemiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Özel bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: D.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma yaşındaki kadınlarda mümkün olduğunca monoterapi olarak uygulanmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar tedavi sırasında etkili bir doğum kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Gebelik dönemi

Sodyum valproat alan kadınlar hamile kalırsa annede nöbet kontrolü sağlama ihtiyacı, fetus üzerindeki olası riske karşı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

Sodyum valproat ile tedavi edilenler de dahil olmak üzere, tedavi gören veya tedavi görmemiş epilepsili anneden doğan yavrularda, artmış bir doğumsal anomali insidansı (fasial dismorfî, nöral tüp hasarı ve özellikle uzuvlarda birden fazla malformasyonlar) gösterilmiştir.

İlk trimester esnasında valproat alan kadınlarda nöral tüp hasarı insidansının %1-2 arasında olduğu tahmin edilmiştir. Folat suplemantasyonunun yüksek riskteki kadınların bebeklerinde nöral tüp hasarı insidansını azalttığı gösterilmiştir. Dolayısıyla, hamilelik öncesi ve hamilelik süresince folik asit alımı yararlı olabilir.

Hamilelik boyunca, sodyum valproat mümkün olduğunca monoterapi olarak uygulanmalıdır. Çünkü, diğer antiepileptiklerle kombine tedavide malformasyon riski artmaktadır. Sodyum valproat alan kadınlar hamile kalırsa veya sodyum valproat kullanımı hamilelik boyunca zorunluysa, annede nöbet kontrolü sağlama ihtiyacı, fetus üzerindeki olası riske karşı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Bu özellikle hamileliğin ilk 3 ayında önemlidir. Anormal gebelik sonuçları, yüksek toplam günlük dozajla ilişkili olduğundan, hamileliğin 20-40. günleri boyunca, etkili en düşük doz kullanılmalıdır.

Eşit dozlara rağmen, hamileliğin erken ve geç dönemlerinde büyük değişiklikler gözlenebileceği için plazma düzeylerinin kontrolleri tavsiye edilir.

Hamile kadınlar, sodyum valproat tedavisinin, tıbbi tavsiye olmadan bırakılmaması konusunda bilgilendirilmelidir.

Hamileler alfa-feto protein ölçümü, ultrason ve uygunsa diğer tetkiklerle dikkatli bir şekilde izlenmelidir.

Yeni doğandaki riskler

Annesi hamilelik sırasında sodyum valproat kullanmış olan yeni doğan bebeklerde hemorajik sendrom raporları nadir olarak bildirilmiştir. Bu hemorajik sendrom, hipofibrinemi ile ilişkilidir. Afibrinemi de ayrıca bildirilmiştir ve ölümcül olabilir. Hipofibrinemi, büyük olasılıkla koagülasyon faktörlerinin azalmasıyla bağlantılıdır. Yine de hemorajik sendrom, fenobarbital ve diğer enzim indükleyicilerle de indüklenebilir. Yeni doğan bebeklerde, platelet sayımı, fibrinojen plazma seviyeleri ve koagülasyon durumu incelenmelidir.

Laktasyon dönemi

Anne sütünde bulunan valproik asit konsantrasyonu düşüktür, toplam maternal plazma düzeylerinin %1'i ile %10'u arasındadır. Emziren anneler dikkatli olmalıdır. Hematolojik bozukluklar dikkate alınmalıdır. Hastaların, emzirmelerine izin verme kararı bilinen tüm gerçekler nazarı dikkate alınarak verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilitite

Üreme yeteneği üzerine özel bir çalışma yapılmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

CONVULEX şurup kullanan hastalarda nöbetler kontrol altında olacağından hastalar trafikte etkin olabilirler.

Yine de hastalar, araç ve makine kullanımı sırasında, özellikle diğer antikonvülzanlarla kombine tedavilerde veya benzodiazepinlerle görülen geçici sersemlik riskine karşı uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers etkiler çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ile $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ile $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10000$ ile $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) olarak listelenmiştir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın:

Lökopeni, hafif, geri dönüşümlü kemik iliği supresyonu.

Seyrek:

Kırmızı hücre hipoplazisi ve pansitopeni, lenfositoz.

Bilinmiyor:

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

Kendiliğinden oluşan kanama veya berelenme, sebepler bulunana kadar ilacın kesilmesi için göstergedir. Agranülositoz oluşabilir. İlaç kesildiğinde kan tablosu normale geri dönmüştür.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek:

Vaskülit, sistemik lupus eritematozus.

Bilinmiyor:

Alerjik reaksiyonlar (pişikten aşırı duyarlılık reaksiyonlarına kadar).

Endokrin hastalıkları

Çok seyrek:

Dismenore ve amenore, jinekomasti, testesteron seviyelerinde yükselme.

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın:

Karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklik olmaksızın hiperamoniemi oluşabilir. Tek başına veya orta derecede hiperamoniemi sık ortaya çıkar; genellikle geçicidir ve tedavinin kesilmesine neden olmaz. Ancak, kusma, ataksi ve bilinç bulanıklığı gibi klinik semptomlarla birlikte görülebilir. Eğer böyle semptomlar oluşursa sodyum valproat kesilmelidir. Nörolojik semptomlarla birlikte hiperamoniemi de rapor edilmiştir (4.4. *Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri* bölümüne bakınız).

Seyrek:

Ödem.

Çok seyrek: Uygunsuz ADH salgılanması.

Psikiyatrik hastalıklar

Bilinmiyor:

Depresyon.

Sinir sistemi hastalıkları

Bu etkiler sıklıkla aşırı başlangıç doz kullanımı, çok hızlı doz artırımını veya diğer antikonvülzanlarla (fenobarbital gibi) kombine tedavi ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar, doz azaltılmasında veya tedavinin kesilmesinde geri dönüşümlüdür.

Yaygın:

Tremor (doza bağımlı etki olduğu düşünülmektedir), sedasyon (genellikle diğer antikonvülzanlar ile kombine tedavi sırasında bildirilmiştir), hissizlik.

Seyrek:

Baş ağrısı ve nistagmus, monoterapide sedasyon (tedavinin erken safhasında oluşur ve genellikle geçicidir), baygınlığa kadar giden ve bazen halüsinasyon veya konvülsiyon ile birlikte görülebilen letarji ve konfüzyon, nedensel bir ilişki kurulamamasına rağmen iştih kaybı (geri dönüşlü veya dönüşsüz).

Çok seyrek:

Ataksi ve vertigo (doza bağımlı etki olduğu düşünülmektedir), ensefalopati ve koma, parkinson dahil geri dönebilen ekstrapiramidal semptomlar veya geri dönebilen serebral atrofi ile bağlantılı geri dönebilen demans.

Bilinmiyor:

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

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Bilinmiyor:

Tinnitus (kulak çınlaması).

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:

Tedavi başlangıcında bazı hastalarda çok az gastrik iritasyon ve daha az sıklıkla bulantı, sıkça ortaya çıkabilir, ancak genellikle CONVULEX kapsüller gibi enterik kaplı valproik asit uygulamasıyla ya da CONVULEX şurup'un yemeklerle veya yemeklerden sonra uygulamasıyla, bu sorunların üstesinden gelinebilir. Kusma, diyare, anoreksi ve kabızlık oluşabilir.

İştah artabilir ve valproat yaygın olarak belirgin ve ilerleyici bir kilo artışına sebep olur (4.4. *Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri* bölümüne bakınız). Öte yandan, kilo kaybı da yaygın olarak bildirilmiştir.

Çok seyrek:

Hipersalivasyon, bazen ölüme varabilen pankreatit (4.4. *Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri* bölümüne bakınız).

Hepato-biliyer hastalıklar

Seyrek:

Sodyum valproat alımını takiben ve zaman zaman ölümle sonuçlanan ciddi hepatik hasar (4.4. *Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri* bölümüne bakınız), porfiri.

Bilinmiyor:

Başlangıçta geçici transaminaz artışları görülebilir.

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:

Bazı hastalarda geçici saç kaybı görülmüştür, fakat bu etki dozla ilişkilidir. Tekrar saç çıkması genellikle 6 ay içinde başlar, fakat saç öncekinden daha kıvrıkcık çıkabilir.

Seyrek:

Porfiri, hirsütizm, akne, ekzantem benzeri kızarıklık gibi kutanöz reaksiyonlar, istisnai durumlarda toksik epidermal nekroliz, Steven-Johnson sendromu ve eritema multiforme.

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek:

Sodyum valproat tedavisiyle ilişkili geri dönüşümlü Fanconi sendromu (glikozüri, aminoasidüri, fosfatüri ve ürikozüriye ilerleyen proksimal renal tübüler fonksiyon bozukluğu, sebebi henüz belirlenmemiştir).

Bilinmiyor:

Çocuklarda enürez.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları:

Seyrek:

Polikistik over gözlenmiştir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Kazaen veya intihar amaçlı aşırı doz valproat vakaları bildirilmiştir. Maksimum terapötik düzeylerin 5 ila 6 katına kadarki plazma konsantrasyonlarında bulantı, kusma, sersemleme ve göz kararmalarından başka herhangi bir semptom gözlenmemiştir.

Maksimum terapötik düzeylerin 10 ila 20 katına kadarki plazma konsantrasyonları gibi masif aşırı dozda, ağır merkezi sinir sistemi depresyonu olabilir ve solunum bozulabilir. Ancak semptomlar değişken olabilir ve çok yüksek plazma düzeylerinin varlığında bile nöbetler bildirilmiştir (5.2. Farmakokinetik özellikler'e bakınız). Serebral ödem ve intrakraniyal hipertansiyon rapor edilmiştir. Büyük miktarda aşırı dozu takiben ölümler ortaya çıkmıştır.

Tedavi:

Hastanede kusturma, gastrik lavaj, solunum yardımı ve diğer destekleyici girişimler tavsiye edilir.

Hemodiyaliz ve hemoperfüzyon başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Ayrıca, intravenöz nalokson da, oral olarak verilen aktif kömürle birlikte kullanılmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler

ATC kodu: N03A G01

Sodyum valproat bir antikonvülzandır. Valproatın en olası etki şekli, gamaaminobütirik asit (GABA) sentezi veya metabolizması üzerine etkiyerek, GABA'nın inhibitör etkisinin güçlendirilmesidir.

Glutamik asit dekarboksilazın aktivasyonu ve GABA transaminazın inhibisyonu, sinaptozomlarda ve intersinaptik aralıkta GABA konsantrasyonunda güçlü bir artış ile sonuçlanır. İnhibitör bir nörotransmitter olarak GABA, pre- ve post-sinaptik deşarjları engeller ve böylece konvülfif aktivitenin yayılmasını önler. Valproatın psikotropik etkisi göz-hareket koordinasyonunda ve konsantrasyon gücünde artma ile sonuçlanmaktadır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Sodyum valproat beyaz, valproik asidin karakteristik kokusu ile yüksek nem tutma özelliğinde olan kristal bir tozdur. Sodyum valproat suda çözünür ve 300°C üzerindeki sıcaklıklarda dekompoze olur.

Emilim

Sodyum valproat, gastrointestinal yoldan hemen hemen tam olarak emilmektedir. Tam biyoyararlanımı hemen hemen %100'dür. Doruk plazma seviyelerine uygulamadan sonraki yaklaşık 1-3 saatte ulaşılır. Emilen madde miktarı yiyecek alınımından etkilenmez. Kararlı plazma düzeylerine, dozaj aralığına bağlı olarak 2-4 gün sonra ulaşılır. Epilepsili hastalardaki etkin plazma terapötik düzeyleri 40-100 mg/L'dir (278-694 mikromol/litre).

Plazma seviyeleri bireyde ve bireyler arasında fazla değişkenlik göstermiştir.

Dağılım:

Valproat yaklaşık %80 – 95 oranında serum proteinlerine bağlanır. 100 mg/L üzerindeki plazma seviyelerinde, serbest miktar artar. Valproik asit esas olarak kanda dağılır. Serebrospinal sıvıdaki valproik asit konsantrasyonları, plazmadaki serbest valproik asit konsantrasyonlarına benzer. Valproik asit plasentaya geçer ve anne sütüne salgılanır (toplam serum konsantrasyonlarının %1-10'u).

Biyotransformasyon:

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

Eliminasyon:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Proteine bağlanma bölgelerinin azalmasına ve dağılım hacminin artmasına bağlı olarak böbrek bozukluğu olan hastalarda valproat farmakokinetiği değişebilir. Sonuçta serbest ilaç konsantrasyonları artar.

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

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

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

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum hidroksit

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

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

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 şırıngası.

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

Her kullanımdan sonra doz şırıngası demonte edilip durulanıp kurutulmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Liba Laboratuvarları A.Ş.
Otağtepe Cad. No:5 Kavacık İstanbul
Tel: 02164653885, Faks: 02164653880

8. RUHSAT NUMARASI

101/43

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.02.1997
Ruhsat yenileme tarihi: 09.07.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ