

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

CONVULEX CR 500 mg tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 500 mg sodyum valproat içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış etkili tablet.

Beyaz, oval şekilli, bir tarafı çift çentikli, diğer tarafı "CC5" yazılı uzatılmış etkili tablet. Tabletler iki eşit parçaya bölünebilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Epilepsi:

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

Bipolar bozukluk:

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 CR sodyum valproatın uzatılmış salınımlı bir formülasyonudur, gün boyunca emin plazma konsantrasyonları sağlar.

CONVULEX CR günde bir veya iki kez alınmalıdır. CONVULEX CR tabletler yarıya bölünebilir, tabletler bir miktar sıvı ile birlikte alınmalı fakat ezilmemeli veya çiğnenmemelidir. Eğer tedavi başlangıcında veya tedavi süresince gastrointestinal tahriş meydana gelirse, tabletler yemeklerle birlikte veya yemeklerden sonra alınmalıdır.

Günlük dozaj ayarlamaları yaşa ve vücut ağırlığına göre değişir.

Epilepsi:

Optimum dozaj, esas olarak nöbet kontrolü ile belirlenmelidir ve rutin plazma düzeylerinin ölçülmesi gereksizdir. Ancak plazma düzeyi ölçümleri nöbet kontrolünün zayıf olduğu veya yan etkilerden şüphelenildiğinde yardımcıdır (Bölüm 5.2.Farmakokinetik özellikler'e bakınız).

Monoterapi:

Tavsiye edilen dozlar aşağıdaki gibidir:

Erişkinlerde: Dozaj günlük 600 mg (vücut ağırlığına göre 5-10 mg/kg) ile başlamalıdır, nöbet kontrolüne ulaşıncaya kadar 3-7 günlük aralarla kademeli olarak 5-10 mg/kg artırılarak devam edilir. Genellikle dozaj, vücut ağırlığına göre 20-30 mg/kg şeklinde, günde 1000 - 2000 mg aralığındadır. Bu doz aralığında yeterli nöbet kontrolüne ulaşılmadığında, doz günde 2500 mg'a kadar artırılabilir.

Sodyum valproat için aşağıdaki günlük dozlar önerilmektedir:

Yaş	Vücut ağırlığı	Ortalama doz (mg/gün)
3-6 ay	≈ 5.5 – 7.5	150
6-12 ay	≈ 7.5 – 10	150-300
1-3 yaş	≈ 10 – 15	300-450
3-6 yaş	≈ 15 – 20	450-600
7-11 yaş	≈ 20 – 40	600-1200
12-17 yaş	≈ 40 – 60	1000-1500
Yetişkin ve yaşlılarda	≥ 60	1200-2100

Kompleks parsiyel nöbetlerde 10 yaş ve yukarısı için kullanılmalıdır. 11 yaşın altındaki çocuklarda kullanıma en uygun oral form, oral solüsyondur.

Kombine tedavi:

Hlihazırda diğer antikonvülzanlarla tedavi gören hastalarda CONVULEX CR başlanırken, bu antikonvülzanların dozu yavaşca azaltılmalıdır; daha sonra yaklaşık 2 hafta sonra hedef doza ulaşılacak şekilde CONVULEX CR 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 CR dozunun azaltılması gerekebilir. Barbitratlarla birlikte verilmeye başlandığında ve özellikle sedasyon görüldüğünde (zellikle çocuklarda) barbitürat dozu azaltılmalıdır.

Bipolar bozukluk:

“Bipolar bozukluk” endikasyonu için, çocuklar, gençler ve 65 yaş üstü yetişkinlerde yapılmış kontrollü klinik çalışma yoktur.

Bipolar bozukluktaki manik episodlar:

Yetişkinlerde:

Günlük doz tedaviyi yapan doktor tarafından bireye bağlı olarak belirlenmeli ve kontrol edilmelidir. Tavsiye edilen başlangıç dozu 750 mg’dır. İlave olarak, klinik çalışmalarda 20 mg valproat/kg vücut ağırlığındaki başlangıç dozunun da kabul edilebilir bir güvenlik profili gösterdiği görülmüştür. Uzatılmış etkili formülasyonlar günde 1 veya 2 kez verilebilir. Doz, istenilen terapötik etkiyi veren düşük terapötik doza ulaşmak için mümkün olduğunda hızlı olarak artırılmalıdır. Bu günlük doz, hastaya özgü olarak, en düşük etkili dozu bulmak için klinik cevaba göre ayarlanmalıdır.

Ortalama günlük doz genellikle 1000-2000 mg valproat aralığındadır. 45 mg/kg/gün’den daha yüksek doz alan hastalar dikkatlice izlenmelidir.

Bipolar bozukluktaki manik episod tedavisinin devamı en düşük etkili doz kullanılarak bireye bağlı olarak ayarlanmalıdır.

Çocuklar ve adolesanlar:

CONVULEX uzatılmış etkili tabletlerin, 18 yaş altı hastalarda bipolar bozukluktaki manik episod tedavisi için güvenlik ve etkililiği değerlendirilmemiştir.

Uygulama şekli

CONVULEX CR tabletler oral uygulama içindir.

CONVULEX CR tabletler yarıya bölünebilir, tabletler bir miktar sıvı ile birlikte alınmalı fakat ezilmemeli veya çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Karaciğer/Böbrek yetmezliği:

Doz azaltılması gerekebilir. Bu hastalarda plazma konsantrasyonlarının takibi yanıtıcı olabileceği için doz, klinik izleme göre ayarlanmalıdır (Bölüm 5.2.Farmakokinetik özellikler'e bakınız).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklar

Sodyum valproatın çocuklar için başlangıç dozu 10-20 mg/kg ve idame dozu 20 ile 30 mg/kg arasındadır. Özel durumlar için günde 40 mg/kg'dan daha yüksek dozlar kullanılabilir (dozaj tablosuna bakınız).

20 kg'ın üstü çocuklarda:

CONVULEX CR tabletler için tavsiye edilen başlangıç dozajı, nöbet kontrolüne ulaşıncaya kadar, 3-7 gün aralıklı artışlarla 300 mg/gün olmalıdır; bu genellikle günde 20-30 mg/kg aralığı içindedir. Bu doz aralığında yeterli nöbet kontrolüne ulaşılmadığında, doz günde 35 mg/kg'a kadar artırılabilir.

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

20 kg'ın altındaki çocuklarda:

Doz titrasyonuna gerek duyulduğu için, bu grup hastalarda valproatın alternatif formülasyonları kullanılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

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)
- Şiddetli pankreas işlev bozukluğu
- Hepatik porfiri
- 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 gözlemlenebilir; 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 ölümlerle 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.

- *Pankreatit:*

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.

- *Hiperamoniemi:*

Üre siklusu enzim yetersizliğinden şüphelenildiğinde; valproatla hiperamoniemi riski olduğundan, tedavinin başlangıcından önce metabolik tetkikler yapılmalıdır, sodyum valproat tavsiye edilmez.

- *Tiroid hormonları:*

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

- *Gebelik:*

Çocuk doğurma yaşında olan kadınlarda, sodyum valproat kullanımı, uterus içinde valproata maruz kalan fetüste oluşabilecek potansiyel teratojenik riskten dolayı sadece şiddetli olgularda veya diğer tedavilere direnç gösteren durumlarda tavsiye edilir. Çocuk doğurma yaşında olan kadınlar, hamilelik boyunca uygulanan antiepileptik tedavinin potansiyel risk ve yararları hakkında bilgilendirilmelidir (Ayrıca 4.6. *Gebelik ve Laktasyon* bölümüne bakınız).

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

- *Diyabetik hastalar:*

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

Valproik asit/sodyum valproatın karbapenem ilaçları ile birlikte kullanımı tavsiye edilmemektedir (Bölüm 4.5.'e bakınız).

Meflokin ile birlikte kullanım önerilmez (Bölüm 4.5.'e bakınız).

Böbrek yetmezliğinde kullanımı için Bölüm 4.2'ye bakınız.

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. Tedavi sırasında alkol kullanımı önerilmez.

- *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. Genellikle ilacın lamotrijin ile birlikte kullanımı önerilmez.

- *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 asidin antiplatelet etkisi, valproatın proteine bağlanma noktalarından bu ilacı uzaklaştırması sonucu 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 azalabilir (%20; %25 oranında). Yine de, yarılanma ömrü değişmeden kalır.

- *Nimodipin (oral yoldan veya enjeksiyon yoluyla)*

Nimodipinin plazma konsantrasyonlarının yükselmesiyle (metabolize olma oranı valproik asit tarafından azaltılır), hipotansif etki artar.

- *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 eşiğini düşürebilir. İlave olarak meflokin, valproat düzeyini azaltabilir. Sodyum valproat dozunun buna göre ayarlanması gerekebilir. Meflokin ile birlikte kullanım önerilmez.

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 adolesanlarda 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 ile birlikte kullanıldığında valproik asit seviyelerinde azalma bildirilmiştir, yaklaşık 2 gün içinde valproik asit seviyelerinde %60-100 oranında azalma gözlenmiştir.

Azalmanın hızlı ve yaygın başlaması nedeniyle, valproik asitle stabilize edilen hastalarda karbapenem ilaçlarının birlikte kullanımı kontrol edilemeyebilir, dolayısıyla kaçınılmalıdır (Bölüm 4.4'e bakınız).

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.

Rifampisin valproatın serum düzeylerini düşürerek terapötik etkisini azaltabilir. Rifampisin ile birlikte kullanılması durumunda valproat dozunun ayarlanması gerekebilir.

Diğer etkileşimler:

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

Valproat, hepatik enzimleri belirgin olarak indüklemez. 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.

Mani endikasyonu:

Hamile ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda zorunlu olmadıkça (örneğin diğer ilaçların etkisiz veya tolere edilemediği durumlarda) kullanılmamalıdır.

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 dismorf, 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 suplementasyonunun 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 uygunsuzsa diğerk 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 diğerk 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 ila %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 CR tablet kullanan hastalarda nöbetler kontrol altında olacağından hastalar sürücü ehliyetine sahip olabilirler.

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers etkiler çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ 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) 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 eritamatozus.

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 iştah 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 CR'ın 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 asidin (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.

Manik depresif (bipolar) bozukluğu olan hastalarda, manik krizlerin tedavisinde Valproatın etkililiğinin iyi ve hızlı olduğu, plasebo kontrollü klinik çalışmalarda kanıtlanmıştır.

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. Biyoyararlanımı hemen hemen %100'dür. Doruk plazma seviyelerine, farmasötik forma bağlı olarak yaklaşık 1-6 saatte ulaşılır. CONVULEX CR tabletler için, ortalama maksimum plazma düzeylerine, yaklaşık 6-14 saat sonra ulaşılır. Kararlı durum plazma düzeylerine 3-4 gün içinde ulaşılır. Valproik asidin bildirilen 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).

CONVULEX CR formülasyonları kontrollü salınım formülasyonlarıdır, farmakokinetik çalışmalarda valproik asidin diğer konvansiyonel ya da modifiye salınım formülasyonlarıyla karşılaştırıldığında, plazma konsantrasyonlarında daha az dalgalanma göstermektedir.

CONVULEX CR'in farmakolojik (veya terapötik) etkileri toplam veya serbest (bağlı olmayan) plazma valproik asit düzeyleriyle açık bir şekilde ilişkili olmayabilir.

Plazma düzeylerinin ölçümünün gerekli olduğu düşünülen durumlarda, CONVULEX CR tabletlerinin farmakokinetiğine bağlı olarak, örneklemenin alınma zamanı daha az önem taşır.

CONVULEX CR formülasyonları, plazma konsantrasyon zaman eğrisi altında kalan alan açısından diğer kontrollü salınım valproat formülasyonlarına biyoeşdeğerdir. Kararlı durum farmakokinetik verileri, CONVULEX CR'nin doruk konsantrasyonu (C_{maks}) ile çukur konsantrasyonlarının (C_{min}), sodyum valproat için genellikle kabul edilen etkin terapötik plazma düzeyleri aralığı içinde kaldığını göstermektedir.

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 yarılanma ömrü, kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin olarak artmıştır. Bu da karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda klerens bozukluğuna işaret eder.

Yaşlılar: Dağılım hacminin artması ve serum albüminine bağlanmanın azalması yaşlılarda valproik asit farmakokinetiğini değiştirir. Bu da serbest ilaç konsantrasyonlarında artışa neden olur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik 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

Tablet çekirdeği:

Sitrik asit mono hidrat

Etil selüloz

Amonyum metakrilat kopolimer, Tip B (Eudragit RS30D), kuru madde

Saflaştırılmış talk

Silikon dioksit

Magnezyum stearat

Film kaplama:

Amonyum metakrilat kopolimer, Tip A ve B (Eudragit RL30D), kuru madde

Saflaştırılmış talk

Karmellos sodyum

Titanyum dioksit

Trietil sitrat

Vanilin

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

60 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C altındaki oda sıcaklıklarında saklayınız.
Şiše ağzını sıkıca kapatarak kuru yerde saklayınız.
Kırılmış tabletleri kap içinde muhafaza ediniz.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutu içinde, yüksek dansiteli polietilenden (YDPE) yapılmış bulaşmayı engelleyen beyaz kapak ve YDPE beyaz açma halkası içeren bal renkli cam şişe (hidrolitik rezistanlı Tip III-Avr. Farm.) bulunur.

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

Özel bir gereksinim yoktur.

7. RUHSAT SAHİBİ

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

8. RUHSAT NUMARASI

114/9

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 17.06.2003
Ruhsat yenileme tarihi: 13.11.2009

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ