

KISA ÜRÜN B LG S

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sa layacaktır. Sa lık mesle i mensuplarının üpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 üpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BE ER TIBB ÜRÜNÜN ADI

PROKS VAL XR 500mg Uzun Etkili Film Tablet

2. KAL TAT F VE KANT TAT F B LE M

Etkin madde:

Bir bölünebilir tablette

500 mg sodyum valproat aktivitesine e de er:

Sodyum valproat 333 mg

Valporik asit 145 mg

Yardımcı madde(ler):

Sakkarin sodyum 5,47 mg

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız

3. FARMASÖT K FORM

Uzun etkili film tablet.

Beyaz renkli, oblong, bikonveks, çentikli film kaplı tablet.

4. KL N K ÖZELL KLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Jeneralize veya parsiyel epilepsiler:

- Primer jeneralize nöbetler: Petit mal, grand mal, miyoklonik epilepsiler,
- Parsiyel nöbetler: Basit veya kompleks nöbetler,
- Sekonder jeneralize nöbetler,
- Mikst nöbet ekilleri.

Bipolar bozukluk manik epizodların tedavisinde endikedir. Manik epizod sonrası tedaviye cevap veren hastalarda sürdürüm tedavisi olarak kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama ekli

PROKS VAL XR uzatılmış salımlı formülasyondur ve doruk plazma konsantrasyonlarını dü ürecek 24 saatlik periyotta plazma konsantrasyonunun daha düzenli olmasını sa lar.

Pozoloji /uygulama sıklı ı ve süresi:

Günlük doz hastanın ya ı ve vücut a ırlı ı dikkate alınarak düzenlenmelidir ve ki iden ki iye de i en cevap göz önünde bulundurulmalıdır.

Günlük doz, serum konsantrasyonu ve terapötik etki arasında net bir ili ki kurulamadı ından, optimum doz klinik cevaba göre saptanmalıdır. E er nöbetlerin kontrolü yeterli düzeyde de ilse veya advers etkilerden üphe ediliyorsa, klinik takibe olarak ek valproik asidin plazma

düzeyinin saptanması mümkün olabilir. Bildirilen etkili plazma düzeyi genelde 40-100 mg/litre (300-700 µmol/litre)'dir.

PROKS VAL XR tedavisine başlama (oral uygulama):

- Bugünkü bilgilerimize göre sodyum valproat'ın enterik kaplı formlarından uzun etkili formuna (PROKS VAL XR 500 mg) geçerken aynı günlük dozun sürdürülmesi önerilir.
- Başlama bir antiepileptik uygulanmayan hastalarda doz 2-3 gün aralarla artırılarak bir hafta içinde optimum doza ulaşılır.
- Bir başlama antiepileptik ile tedaviden sodyum valproat tedavisine geçerken iki hafta içinde yavaş yavaş PROKS VAL XR dozunu arttırarak optimum doz ayarlanmalı ve diğer preparatlarla tedavi azaltılarak kesilmelidir.
- Eğer gerekiyorsa başlama bir antiepileptik ilavesi yavaş yavaş doz arttırılarak yapılmalıdır. (Bkz. bölüm 4.5)

Pozoloji:

Epilepsi:

Başlangıç dozu genellikle günde 10-15 mg/kg olup, daha sonra optimum dozaja kadar çıkılır (Bkz "PROKS VAL XR tedavisine başlama"). Ortalama günlük doz 20-30 mg/kg'dır.

- Erikinlerde dozaj 20-30 mg/kg gün civarındadır.

Bipolar bozukluklara başlama maninin önlenmesi ve tedavisinde:

Tavsiye edilen başlangıç dozu günde 20 mg/kg sodyum valproattır. istenilen klinik etkinliği sağlayacak minimum terapötik doza ulaşmak için doz mümkün olduğunca çabuk arttırılmalıdır.

Bipolar bozuklukların idame tedavisi için tavsiye edilen doz günde 1000 mg ila 2000 mg arasındadır. istisnai durumlarda, doz günde 3000 mg'dan fazla olmayacak şekilde arttırılabilir. Dozlar bireysel klinik cevaba göre ayarlanmalıdır.

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

Uygulama ekli:

Ağızdan uygulanır.

Uzun etkili formun (PROKS VAL XR 500 mg) kullanılması ilacın günde bir kez verilmesine imkan tanır; günde tek doz uygulaması tam olarak nöbet kontrolünün sağlandığı epilepsi vakalarında mümkündür.

PROKS VAL XR 500 mg, erikinlerin ve 17 kg'ın üzerindeki çocukların kullanımı içindir; 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanıma uygun değildir.

PROKS VAL XR'ın bölünebilir olması ince bir doz ayarlamasına olanak sağlar. Tabletler ezilmemelidir, çiğnenmeden yutulmalıdır ve tercihen yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Günlük dozlardan birinin yanlışlıkla atlanması halinde, bir sonraki doz, doktorun tavsiye ettiği şekilde, normal olarak alınmalıdır. 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 ili kin ek bilgiler:

Karaci er yetmezli i:

Aynı metabolik yolu kullandıkları için PROKS VAL XR ve salisilatlar aynı anda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

Valproik asidin de tedavilerine dahil oldu u hastalarda, ölümle sonuçlanabilen karaci er yetmezli i dahil, karaci er fonksiyon bozuklu u ortaya çıkmı tır (Bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4).

Salisilatlar 16 ya ın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (Bkz. Aspirin/salisilat ürün bilgisi-Reye Sendromu). Bunun yanı sıra, 3 ya ın altındaki çocuklarda PROKS VAL XR ile birlikte kullanım, karaci er toksisitesi riskini artırabilir.

Böbrek yetmezli i:

Dozajın azaltılması gerekebilir. Plazma konsantrasyonlarının takibi yanıtıcı olabilece inden, dozaj klinik takibe göre ayarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Epilepsi:

PROKS VAL 500 mg XR formu 6 ya ın altındaki çocuklar için uygun de ildir.

- Ergenlik ça ındaki çocuklarda 20-30 mg/kg
- Kompleks parsiyel nöbetlerde 10 ya ve yukarısı için kullanılmalıdır.

Bipolar bozukluklara ba lı maninin önlenmesi ve tedavisi:

- Valproatın bipolar bozukluklara ba lı maninin önlenmesi ve tedavisindeki güvenlili i ve etkilili i 18 ya ın altındaki hastalarda de erlendirilmemi tir.

Geriyatrik popülasyon:

- Ya lılarda sodyum valproatın farmakokineti i de i iyorsa da klinik önemi sınırlıdır ve dozaj nöbetlerin kontrolüne göre düzenlenmelidir.

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

Valproat tedavisi epilepsi ya da bipolar bozukluk tedavisinde deneyimli bir uzman doktor tarafından ba latılmalı ve izlenmelidir. Tedaviye yalnızca di er tedaviler etkisiz oldu unda ya da tolere edilemedi inde ba lanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6) ve düzenli tedavi izlemlerinde yarar ve risk dikkatlice tekrar de erlendirilmelidir. Valproat tercihen monoterapi olarak ve etkili en dü ük dozda reçete edilmelidir ve mümkünse yüksek tepe plazma konsantrasyonundan kaçınmak için uzatılmı etkili formülasyon tercih edilmelidir. Günlük doz en az iki tek doza bölünmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Sodyum valproat veya ilaç içindeki yardımcı maddelere kar ı a ır duyarlılık öyküsü olanlarda
- Akut hepatit
- Kronik hepatit
- Ki ide veya ailede ilaca ba lı a ır hepatit hikayesi (Child Pugh C)
- Hepatik porfiri

- Üre döngüsündeki enzim eksikliği olanlarda (amonyak düzeyinin artmasına neden olabilecek metabolik bir hastalığı olanlarda)
- Mitokondrial enzim polimeraz (POLG) enzimini kodlayan nükleer gende mutasyonun neden olduğu mitokondrial hastalığı (POLG; Alpers-Huttenlocker Sendromu) olan hastalarda ve POLG ile ilişkili bozulmuş üretilmesi olan 2 yaşından küçük çocuklarda (Bkz, Bölüm 4.4)
- Pankreas hastalıklarında
- Meflokin ile birlikte kullanım önerilmez

Genellikle ilacın lamotrijin ile birlikte kullanımını önerilmez.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

Uyarılar:

Valproat 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 değişimlerin semptomların reküransına 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 baımsız olarak hastada kriz sıklığının artması ya da yeni bir kriz tipinin ortaya çıkması nadir olarak görülebilir.

Valproat ile yapılan tedavide bu durumlar esas olarak, birlikte kullanılan diğer bir antiepileptik ilaçtan ya da farmakokinetik bir etkileşimden (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 asit dönüşümünden, olası bir valproik asit doz aşımını önlemek için, aynı şekilde dönüşümü sağlayan diğer tıbbi ürünlerle (örneğin divalproat, valpromid) birlikte kullanılmamalıdır.

Karaci er yetmezliği (Hepatopati):

Oluşumları:

Bazen fatalite ile 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 ciddi epilepsi nöbetleri olan 3 yaş altındaki çocuklar, özellikle kombine antikonvülzan tedavi görüyorlarsa en fazla risk altında olan hastalardır. 3 yaşından sonra görülme sıklığı anlamlı olarak azalmakta ve risk yıllar geçtikçe 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 tetisi için klinik bulgular önemlidir. Sarılık öncesi görülebilecek hastadaki belirtiler, özellikle risk altındaki hastalarda (Bkz. "Oluşumları") 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"), PROKS VAL XR tedavisi durdurulmalıdır ve bir tedbir olarak aynı metabolik yolu kullandıkları için, PROKS VAL XR ile birlikte veriliyorsa salisilat kullanımı da kesilmelidir.

Karaci er 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 oldu u gibi, özellikle tedavinin ba langıcında, karaci er transaminazlarının klinik belirti olmadan, geçici hafif bir yükseli i görülebilir.

Bu hastalarda geni biyolojik ara tırma (protrombin düzeyi dahil) önerilir, gerekiyorsa doz ayarlanmalı ve testler tekrarlanmalıdır.

Pankreatit

Fatal sonuçlanan a ır pankreatit vakaları çok nadir olarak bildirilmi tir. Bu komplikasyon tüm ya 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 e lik eden karaci er yetmezli i fatalite riskini arttırır.

Akut karın a rısı olan hastalarda hemen medikal de erlendirme yapılmalıdır. Pankreatit geli mesi durumunda ise valproat kesilmelidir. Akut karın a rısı olan veya bulantı, kusma ve anoreksi gibi gastrointestinal ikayeti olan hastalarda pankreatit dü ünülmelidir. E er pankreatik enzim düzeyleri artıyorsa tedavi kesilmeli ve uygun olan alternatif tedavi verilmelidir.

Çocuk do urma potansiyeli olan kadınlar:

Bu tıbbi ürün, mutlaka gerekmedikçe (örn. di er tedavilerin etkili olmadı ı veya tolere edilemedi i durumlar) çocuk do urma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır. Bu de erlendirme, sodyum valproat ilk kez reçete edilmeden önce veya halen sodyum valproat ile tedavi edilmekte olan bir kadın gebeli i planlamadan önce yapılmalıdır. Çocuk do urma potansiyeli olan kadınlar, tedavi sırasında etkili bir do um kontrol yöntemi uygulamalıdır.

Do urganlık ça ında bulunan bütün epilepsili kadınlara, gebelikle ili kili riskler hakkında yeterli bilgi verilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6).

ntihar dü üncesi ve intihar davranı ı:

Bu ilaçla tedavi edilen hastalarda intihar dü ünceleri ve intihar davranı ı bildirilmi tir. Bu nedenle hastalar intihar dü üncesi ve davranı ı açısından yakından izlenmelidir. ntihar dü üncesi ve davranı ı ortaya çıktı ında, 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 üpheli mitokondrial hastalı ı olan hastalar:

Valproat mitokondrial DNA ve nükleer kodlu POLG geninde mutasyonların neden oldu u mitokondrial hastalıkların klinik belirtilerinin tetikleyebilir ya da kötüle tirebilir. Özellikle akut karaci er yetmezli i ve karaci er ile ili kili ölümler valproat tedavisi ile mitokondrial enzim polimeraz geninde mutasyonların neden oldu u herediter nörometabolik sendromları (POLG; örn. Alpers Huttenlocher Sendromu) olan hastalarda daha yüksek oranda ili kili bulunmu tur. POLG ile ili kili bozukluklar aile öyküsü olan ya da POLG ile ili kili bozuklu u dü ündürecek

semptomları (açıklanamayan ansefalopati, dirençli epilepsi (fokal, miyoklonik), ba langıçta status epileptikus, geli me gerili i, psikomotor gerilik, aksonal sensorimotor nöropati, miyopati serebellar ataksi, oftalmopleji ya da oksipital auralı komplike migren) olan hastalarda dü ünülmelidir. Bu bozuklukların tanısıl de erlendirmesine yönelik güncel klinik uygulamalar do rultusunda POLG mutasyon testi yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Hematolojik:

Tedaviye ba lamadan veya cerrahi giri im öncesi, spontan kanama veya hematoma (Bkz. Bölüm 4.8) durumunda kan kontrolleri (trombosit sayımı dahil kan sayımı, kanama zamanı ve koagülasyon testleri) yapılmalıdır.

Çocuklar:

3 ya ın altındaki çocuklarda PROKS VAL uygulanacaksa monoterapi önerilir, ancak tedaviye ba lamadan önce sodyum valproatın potansiyel yararına kar ılıklı karaci er harabiyeti veya pankreatit riski bu gruptaki hastalarda iyi de erlendirilmelidir. (Bkz. Bölüm 4.4). Çocuklarda aynı zamanda salisilat kullanımı, karaci er toksisitesi (Bkz. Bölüm 4.4) ve kanama riski nedeniyle önerilmemelidir.

Hiperamonyemi:

Üre siklusunda enzim defekti bulunan hastalarda, sodyum valproat kullanımı tavsiye edilmez ve bu hastalarda tedaviye ba lamadan önce metabolik tetkikler yapılmalıdır. Bazı hastalarda stupor veya koma, ile birlikte birkaç hiperamonyemi vakası görülmü tür.

Sebebi açıklanamayan hepatogastrointestinal semptomlar (anoreksi, kusma, sitoliz krizi), letarji epizodları veya koma, mental gerilik öyküsü olan ya da ailesinde yenido an 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 görülmü se de, sistemik lupus eritematozuslu hastalarda kullanımı için potansiyel yararı ile risk iyi de erlendirilmelidir.

Kilo artı ı

Hastalar tedaviye ba larken kilo artı ı riski konusunda uyarılmalı ve bu riski azaltmak için, ço unlukla diyetle ilgili olmak üzere, gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

Rabdomiyoliz

Karnitin palmitoiltransferaz (CPT) tip II eksikli i olan hastalar valproat kullanırken rabdomiyoliz riskinin daha yüksek oldu u konusunda uyarılmalıdır.

Alkol kullanımı

Sodyum valproatla tedavi sırasında alkol kullanımı önerilmez.

Böbrek yetmezli i

Böbrek yetmezli i olanlarda plazma konsantrasyonlarının takibi yanılıcı olabilece inden, dozaj klinik gözleme göre ayarlanmalıdır (Bkz. bölüm 5.1). Valproik asidin serbest serum konsantrasyonlarının artabilece i göz önünde bulundurulmalı ve doz azaltılmalıdır.

Diyabetik hastalar:

Kısmen keton cisimcikleri ekinde, ba lıca böbrekler yoluyla elimine edildi inden, diyabet üphesi olanlarda idrar testinde yanlı pozitif sonuç verebilir.

4.5 Di er tıbbi ürünler ile etkile imler ve di er etkile im ekilleri

Konvülziyon olu turma potansiyeli bulunan veya epilepsi e i ini dü üren 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, antidepressanların ço unu (imipramin antidepressanlar, selektif serotonin geri-alım inhibitörleri), nöroleptikleri (fenotiyazinler ve butirofenonlar), meflokin (a a ıya Bkz.) bupropionu ve tramadolu kapsamaktadır.

Kontrendike olan kombinasyonlar:

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

Önerilmeyen kombinasyonlar:

– *Lamotrijin:*

PROKS VAL XR lamotrijinin metabolizmasını azaltır ve lamotrijinin ortalama yarılanma ömrünü yakla ık iki kat artırır. Bu etkile im lamotrijin toksisitesini artırabilir ve özellikle de ciddi deri döküntülerine neden olabilir.

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

Kullanımda önlem alınmasını gerektiren kombinasyonlar:

– *Nöroleptikler, MAO inhibitörleri ve benzodiazepinler:*

PROKS VAL XR, nöroleptiklerin, MAO inhibitörleri ve benzodiazepinler gibi di er psikotropoların etkisini potansiyalize edebilir. Bu nedenle klinik takip ve gerekiyorsa dozun ayarlanması önerilir.

Bir klinik ara tırma, valproat veya lityum tedavisine olanzapin ilavesinin olanzapin ile ili kili bazı yan etkilerinin riskini (nötropeni, tremor, a ız kurulu u, i tah artı ı, kilo alma, konu ma bozuklu u ve sersemlik) artabilece ini ileri sürmektedir.

– *mipramin gibi antidepressan ilaçlar:* Jeneralize konvülziyon krizlerinin ortaya çıkma riski artar (antidepressan ilaç, epilepsi e i ini dü ürür). Klinik takip yapılması ve antidepressan tedavisinin ayarlanması gerekir.

– *Felbamat:* Serum valproik asit konsantrasyonlarını yükseltir ve doz a ımı 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 dü ürebilir.

– *Rufinamid*

Valproik asit rufinamidin plazma düzeyinde artı a yol açabilir. Bu artı valproik asit konsantrasyonuna ba lıdır. Bu etki çocuklarda daha fazla oldu undan bu popülasyonda dikkatli kullanılmalıdır.

– *Karbamazepin*: Doz a ımı belirtileriyle birlikte karbamazepin aktif metabolitinin plazma konsantrasyonları yükselir. Ayrıca, valproik asidin karaci erde metabolize olma oranı kabamazepin tarafından artırıldı ı için, plazma konsantrasyonları dü er.

Valproat karbamazepinin toksik etkisini potansiyalize edebilece inden, valproatla karbamazepinin kullanımında klinik toksisite olabilece i bildirilmi tir. Kombine tedavinin özellikle ba langıç döneminde, gerekli görüldü ü takdirde, doz ayarlaması ile birlikte klinik takip önerilir.

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

Karbapenem sınıfından antibiyotiklerle birlikte kullanıldı nda, iki gün içerisinde, bazen konvülsiyonlarla birlikte olmak üzere, valproik asit kan düzeylerinde %60-100 oranında azalmalar bildirilmi tir. Azalmanın hızlı ba laması ve yüksek düzeyde olması nedeniyle, valproik asitle stabilize olmu hastalarda karbapenemlerin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4). E er bu antibiyotiklerle tedaviden vazgeçmek mümkün de ilse, valproik asit kan düzeyinin yakın olarak izlenmesi gerekir.

– *Fenobarbital, primidon*: Hepatik metabolizmanın inhibisyonu ile doz a ımı belirtileriyle birlikte, genellikle çocuklarda, fenobarbitalin ya da primidonun plazma konsantrasyonları yükselir. Ayrıca valproik asidin karaci erde metabolize olma oranı fenobarbital veya primidon tarafından artırıldı ı için, plazma konsantrasyonları dü er.

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

– *Fenitoin*: Fenitoinin plazma konsantrasyonları de i ir. PROKS VAL XR fenitoinin total plazma konsantrasyonunu artırır. Bundan ba ka serbest fenitoin yo unlu u artabilir, bu durumda doz a ımı belirtileri ortaya çıkabilir. (valproik asit plazma proteinlerine ba lanma noktalarında fenitoinin yerini alır ve karaci erde parçalanmasını yava latır). Fenitoin plazma düzeyleri saptanırken serbest formu dikkate alınmalıdır.

Ayrıca, valproik asidin karaci erde metabolize olma oranı fenitoin tarafından artırıldı ı için, plazma konsantrasyonlarının dü me riski artar. Klinik takip yapılmalı, her iki antiepileptik ilacın plazma dozajları ve pozolojileri ayarlanmalıdır.

– *Ketiyapin*: Valproat ile ketiyapinin e zamanlı kullanımı nötropeni/lökopeni riskini artırabilir.

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

– *Temozolamid*: Temozolamid ve PROKS VAL XR'ın birlikte uygulanması, temozolamidin klerensinde ufak bir dü ü e neden olabilir, bu klinik açıdan anlamlı de ildir.

Diğer ilaçların valproat üzerindeki etkisi:

- Enzim indükleyici etkisi olan antiepileptikler (fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) valproik asidin serum yo unluklarını 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 ba lı olarak valproik asidin plazma konsantrasyonlarını yükseltir. Valproat dozu izlenmelidir.
- Valproik asit metabolitleri düzeyi e 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 ba lanan ajanlar (asetilsalisilik asit) kullanıldı nda, serumdaki serbest valproik asit düzeyi artabilir.
- Vitamin K'ya ba lı antikoagülan faktörle birlikte kullanılması halinde protrombin düzeyi yakından takip edilmelidir.
- Valproik asidin serum düzeyleri, aynı zamanda simetidin veya eritromisin kullanılırsa artabilir (karaci er metabolizması azaldı ı için).
- Rifampisin, valproik asidin serum düzeylerini dü üreterek terapötik etkisini azaltabilir. Rifampisin ile birlikte kullanılması durumunda valproat dozunun ayarlanması gerekebilir. Kolestiramin valproatın absorpsiyonunu azaltabilir.
- Kolestiramin e zamanlı kullanımda valproatın absorpsiyonunu azaltabilir ve valproat plazma düzeyinde dü ü e yol açabilir.
- Proteaz inhibitörleri: Lopinavir ve ritonavir gibi proteaz inhibitörleri e zamanlı kullanımda valproat düzeyinde dü ü e yol açabilir.
- Valproat ile topiramat ve asetazolamidin e zamanlı kullanımı ansefalopati ve/veya hiperamoniemi ile ili kili olmu tur. Bu iki ilaç ile trvai edilen hastalar diperamoniye mik ansefalopati belirti ve semptomları açısından dikkatle izlenmelidir.

Diğer etkile imler:

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 etkile me gözlenmemi tir.

Lityum: Sodyum valproatın serum lityum düzeyleri üzerine etkisi yoktur.

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 do urma potansiyeli bulunan kadınlar/ Do um kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kız çocukları ve kız ergenler, çocuk do urma potansiyeli olan kadınlar ve gebe kadınlarda di er tedaviler etkisiz de ilse ya da tolere edilebiliyorsa valproat kullanılmamalıdır. Hangi tipte olursa olsun epilepsisi bulunan ve gebe kalma olasılı ı olan kadınlara valproat reçete edilmeden önce, bir uzmanın tavsiyesine ba vurulması gereklidir. Çocuk do urma potansiyeli olan

kadınlar, tedavi sırasında etkili bir do um 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 dü ünülmelidir.

Gebelik dönemi

Tedavi edilmi epilepsili annelerden elde edilen deneyimler sonucunda gebelik süresince valproat kullanımına ili kin riskler u ekilde tanımlanmıştır.

Bipolar hastalıklarda valproat profilaksisinin kesilmesi göz önüne alınmalıdır.

Nöbetler ile ilgili riskler:

Gebelik esnasında, annenin geçirece i tonik klonik nöbetler veya hipoksi ile seyreden status epileptikus, anne ve do mamı çocuk için ölümle sonuçlanabilir.

Sodyum valproat ile ilgili risk

Hayvanlarda: Sıçan, fare ve tav anlarda teratojenik etkiler göstermektedir.

nsanlarda: Teratojenik etkiler gözlenmiştir.

Valproatın hem monoterapisi hem de politerapisi anormal gebelik sonuçları ile ili kilidir.

Mevcut veriler valproatı içeren antiepileptik politerapisinin konjenital malformasyon riskinin valproat monoterapisine göre daha fazla oldu unu ileri sürmektedir.

Bir meta analizden (kayıt çalı maları ve kohort çalı maları) elde edilen veriler gebelik sırasında valproat monoterapisi uygulanmı epileptik kadınlar tarafından dünyaya getirilen çocukların %10.73'ünde konjenital malformasyonlar ortaya çıktı ı (%95 GA: 8.16 -13.29) ve majör malformasyon riskinin bu popülasyonda arttı nı (genel popülasyona oranla yakla ık %2-3) göstermektedir. Risk doza ba lı olup altındaki dozlarda riskin olmadığı bir e ik doz belirlenmemektedir.

Mevcut veriler minör ve majör malformasyon insidansının arttı nı göstermektedir. En yaygın malformasyon tipleri nöral tüp defektleri, fasiyel dismorfizm, yarık dudak ve damak, kraniostenoz, kardiyak, renal ve ürogenital defektler, ekstremitte defektleri (bilateral radius aplazisi dahil) ve vücudun çe itli sistemlerini tutan çoklu anomalileri içermektedir.

Geli imsel bozukluklar

Veriler uterusu valproata maruziyetin çocukların mental ve fiziksel geli imi üzerinde advers etkileri olabilece ini göstermiştir. Riskin dozdan ba ımsız olu tu u görülmekle birlikte, mevcut verilerle riskin olmadığı e ik altındaki doz tespit edilememektedir. Bu etkiler için gebeli in hangi döneminin riskli oldu u tam olarak belli de ildir ve tüm gebelik boyunca bir risk olasılı ı dı lanamamaktadır.

Uterusta valproata maruz kalmı okul öncesi çocuklarda yapılan çalı malar bu çocukların %30-40'a varan bir bölümünde daha geç konu ma ve geç yürüme, zihinsel becerilerin dü ük düzeyde kalması, dil becerisinde yetersizlik (konu ma ve anlama) ve bellek sorunları gibi erken dönme geli iminde gecikmeler ortaya çıktı nı göstermektedir.

Uterusta valproata maruz kalmı okul öncesi çocuklarda (6 ya) ölçülen zeka katsayısının (IQ) di er antiepileptiklere maruz kalmı çocuklarından ortalama 7-10 puan dü ük bulunmu tur. Karı tırıcı faktörlerin rolü dı lanamamakla birlikte, valproata maruz kalan çocuklarda zihinsel bozukluk riskinin maternal IO'dan ba ımsız olabilece ine ili kin kanıt mevcuttur.

Uzun dönemdeki sonuçlara ili kin veriler sınırlıdır.

Mevcut veriler, genel çalı ma popülasyonu ile kar ıla tırıldı ında uterusta valproata maruz kalmı çocuklarda otistik spektrum bozuklu u (yakla ık 3 kat) ve çocukluk ça ı otizmi (yakla ık 5 kat) riskinde artı oldu unu göstermektedir. Otizm spektrum bozuklukları (OSM), yaygın sosyal etkile im ve ileti im anomalileri ile iddetli derecede sınırlı ilgi ve a ırı yineleyici davranı olarak görülen bir psikolojik durumdur. DSM-IV-TR'ye göre, otizm spektrum bozuklu u kapsamında be ayrı kategori yer almaktadır: Otizm (otistik bozukluk), Asperger sendromu, atipik otizm (ba ka türlü adlandırılmayan otistik/yaygın geli imsel bozukluk), çocukluk dezentegratif bozuklu u, Rett sendromu).

Çalı malardan birisi uterusta valproata maruz kalmı çocuklarda dikkat eksikli i/hiperaktivite bozuklu u (DEHB) semptomları geli me olasılı ının daha yüksek olabildi ini dü ündürmektedir.

Yukarıdaki veriler ı ı ında u önerilerin dikkate alınması gerekir:

Bu tıbbi ürün, gebelik sırasında ve çocuk do urma potansiyeli olan kadınlarda, mutlaka gerekmedikçe (örn. di er tedavilerin etkili olmadığı veya tolere edilemedi i durumlar) kullanılmamalıdır. Bu de erlendirme, sodyum valproat ilk kez reçete edilmeden önce veya VPA ile tedavi edilmekte olan bir kadın gebeli i planlamadan önce yapılmalıdır. Çocuk do urma potansiyeli olan kadınlar, tedavi sırasında etkili bir do um kontrol yöntemi uygulamalıdır.

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

Kız çocukları ve kız ergenler, çocuk do urma potansiyeli olan kadınlar (Bkz. Yukarı ve Bölüm 4.4)

E er kadın hasta gebelik planlamak istiyorsa

- Gebelik sırasında maternal tonik klonik nöbetler ve hipoksi ile birlikte status epileptikus anne ve do mamı bebek için ölüm riski ta ıyabilir.
- Gebelik planlayan ya da gebe kadınlarda valproat tedavisi tekrar de erlendirilmelidir.
- 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 de erlendirilmeden kesilmemelidir. Risk ve yararların dikkatli bir de erlendirilmesi sonucunda valproat tedavisi sürdürülse a a ıdakiler önerilmektedir:

- Etkili en dü ük 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 deste i tüm gebeliklerde yaygın görülen nöral tüp defekti riskini azaltabilir. Bununla birlikte mevcut kanıtlar valproat maruziyetine ba lı geli en do um defektleri ya da malformasyonları önleni ini göstermemektedir.
- Olası nöral tüp defektleri ya da di er malformasyonların saptanması için özel prenatal izlem uygulanmalıdır.

Bipolar bozukluk endikasyonunda, sodyum valproat tedavisinin kesilmesi dü ünülmelidir.

Yeni do andaki riskler:

Gebelik sırasında valproat kullanımı annelerden do an yenido anlarda çok seyrek olarak hemorajik sendrom bildirilmiştir. Bu hemorajik sendrom trombositopeni, hipofibrinojenemi ve/veya diğer koagülasyon faktörlerinin azalması ile ilişkilidir. Afibrinojemi de bildirilmiştir ve ölümcül olabilir. Bununla birlikte, bu sendrom fenobarbital ve enzim induksiyonu yapan diğer ajanlarla tetiklenen vitamin K faktörlerinin azalmasından ayırt edilmelidir. Bu nedenle yenido anda, trombosit sayımı, fibrinojen plazma düzeyi, koagülasyon testleri ve koagülasyon faktörleri araştırılmalıdır.

Anneleri gebeliğin üçüncü trimestrinde valproat kullanımı olan yeni do anlarda hipoglisemi olguları bildirilmiştir.

Anneleri gebeliğin son trimestrinde valproat kullanımı olan yenido anlarda geri çekilme sendromu (özellikle ajitasyon, iritabilite, hipereksitabilite, gerginlik, hiperkinezi, tonus bozuklukları, tremor, konvulziyonlar ve beslenme sorunları) ortaya çıkabilir.

Laktasyon dönemi:

Valproat anne sütünde maternal serum düzeyinin %1 ila %10'u arasında salgılanmaktadır. Tedavi edilen annelerin emzirdiği yenido an ve bebeklerde hematolojik bozukluklar gösterilmiştir (Bkz. bölüm 4.8).

Üreme yeteneği / Fertilite

Valproat kullanan kadınlarda amenore, polikistik over ve testesteron düzeyinde artışı bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Valproat uygulaması erkeklerde fertiliteyi bozabilir (Bkz. Bölüm 4.8). Olgu bildirimleri fertilite disfonksiyonunun tedavisi kesildikten sonra geri dönüşümlü olduğunu göstermektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. stenmeyen etkiler

Aşağıda sıralanan advers etkilerin sıklığına ilişkin bilgiler tanımlanmıştır.

Çok yaygın (> 1/10); yaygın (> 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (> 1/1000 ila < 1/100); seyrek (> 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 fark edilen ve klinik belirti vermeyen, doza bağlı trombositopeni vakaları bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.4). Trombositopeninin asemptomatik olması durumunda, diğer 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 hastalıkları:

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 faktördür ve dikkatlice izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Seyrek: Hiperamoniemi (Bkz. Bölüm 4.4), obezite

Sıklıkla karaciğer fonksiyon testlerinde de ikili neden olmayan özellikle birden fazla ilaç ile tedavi esnasında izole ve orta derecede hiperamoniemi ortaya çıkabilmektedir. Bu durum tedavinin kesilmesini gerektirmez. Nörolojik semptomların eşlik ettiği hiperamoniemi (komaya kadar giden) de bildirilmelidir. Bu vakalarda 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

Geçici ve (veya) doz ile ilgili postural tremor/dinlenme halinde ince tremor, uyku hali ve uyku bozukluğu sıklıkla bildirilmelidir.

*Tedavi sırasında bazen geçici komaya/ensefalopatiye kadar gidebilen stupor ve letarji, tek başına veya konvülsiyonlarda paradoksal artışla birlikte görülmüştür ve tedavi durdurulduğunda veya doz azaltıldığında, azalmıştır. Bu etkiler genellikle birden fazla ilaçla tedavi sırasında (özellikle fenobarbital veya topiramid) ve valproat dozu birden artırıldığında ortaya çıkar.

Seyrek: Geri dönüşümlü beyin atrofisizmi ile birlikte geri dönüşümlü demans, kognitif bozukluk Sinsi ve yavaş başlangıçlı tedavinin kesilmesini takiben birkaç hafta veya birkaç ay içinde geriye dönebilen kognitif bozukluklar (demansın tüm klinik özelliklerini gösterebilen) bildirilmelidir.

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

Kulak ve kulak içi hastalıkları:

Yaygın: Sırt ağrısı

Vasküler hastalıklar:

Yaygın: Hemoraji (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)

Bilinmiyor: Vaskülit

Solunum, gö üs 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 jinjival hiperplazi olmak üzere jinjival bozukluklar, stomatit, üst karın ağrısı, diyare) görülebilir, bunlar ço unlukla tedavi durdurmaya gerek kalmadan birkaç gün içinde kendili inden ortadan kalkar.

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

Hepato-bilier hastalıklar:

Yaygın: Karaci er hasarı (Bkz. bölüm 4.4).

Deri ve deri altı hastalıkları:

Yaygın: A ırı duyarlılık, geçici ve/veya doza ba lı olarak alopesi, tırnak ve tırnak yata ı bozuklukları

Yaygın olmayan: Anjiyoödem, döküntü, saç bozuklukları (saç yapısı anormallikleri, saç rengi değişiklikleri, saç uzama anormallikleri gibi)

Seyrek: Toksik epidermal nekroliz, Steven-Johnson sendromu ve eritema multiforme, DRESS Sendromu (eozinoli ve sistemik semptomların görüldü ü ilaç reaksiyonu)

Kas-iskelet bozuklukları, ba doku ve kemik hastalıkları:

Yaygın olmayan: PROKS VAL XR'le uzun süre tedavi gören hastalarda kemik mineral yoğunluğ unda azalma, osteopeni, osteoporoz ve kırıklar. PROKS VAL XR'ın kemik metabolizmasını etkileme mekanizması henüz belirlenememi tir.

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:

Yaygın olmayan: Renal yetmezlik

Seyrek: Enürezis, tubulisterstisyel nefrit, geri dönü ümlü Fanconi sendromu (etki mekanizması henüz belirlenememi tir)

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 ili kin hastalıklar:

Yaygın olmayan: Hipotermi, iddetli olmayan periferik ödem

Laboratuvar bulguları:

Seyrek: Koagülasyon faktörlerinde azalma (en az birinde), koagülasyon testlerinde anormallik (protrombin zamanında uzama, aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, trombin zamanına 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 kısmen keton cisimcikleri şeklinde atıldığından, diyabetik hastalarda keton cisimcikleri atılımı testi yanlış pozitif sonuç verebilir.

Üşheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası üşheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık meslek mensuplarının herhangi bir üşheli 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 aralımı ve tedavisi

Maksimum terapötik düzeylerin 5-6 katına varan plazma konsantrasyonlarında bulantı, kusma ve sersemlik hissi dışında başka semptomların görülme olasılığı düşüktür. Akut ağız doz aralımının belirtileri; muskuler hipotoni, hiporefleksi, miyozis, metabolik asidoz, solunum fonksiyonlarının bozulması, hipotansiyon ve dolaşım kollapsı/ şoktur. Ağız doz aralımı fatal olabilir, ancak genellikle müdahaleden başarıyla sonuç alınır.

Ancak semptomlar derinlik gösterebilir ve çok yüksek plazma düzeyinde nöbetler bildirilmiştir. Az sayıda serebral ödeme bağlı intrakraniyal hipertansiyon vakası bildirilmiştir.

Valproat formülasyonundaki sodyum doz aralımında hipernatremiye yol açabilir.

Doz aralımının 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.

Ağız doz aralımında, hemodiyaliz ve hemoperfüzyon ile başarıyla sonuçlar alınmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptik

ATC kodu: N03AG01

Etki mekanizması:

Valproat etkisini esas olarak merkezi sinir sistemi üzerinde oluşturur.

İnsanda birçok derin 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 etkisiyle, GABA'nın aracılık ettiği inhibisyonun güçlendirilmesine bağlı olduğu kabul edilmektedir.

Farmakodinamik etkiler:

Valproat üzerinde yapılan deneysel ve klinik çalımlar iki tip antikonvülsan etkinin oldu unu öne sürmektedir.

Klinik etkililik:

Birincisi, valproatın plazma ve beyindeki konsantrasyonlarına ba lı direkt farmakolojik etkidir. İkincisi ise, muhtemelen beyinde bulunan valproatın metabolitlerine, nörotransmitterlerin de i imlerine veya do rudan membran etkilerine ba lı oldu u gözükten dolaylı etkidir. Bu hipotez genellikle valproat kullanımından sonra artan konsantrasyonlardaki gama-aminobütirik asit (GABA) nedeniyle ortaya atılmı tır.

Yava dalga uykusunun artması sonucunda uyku ara fazının süreklili i valproat ile azalır. Sodyum valproatın bazı *in vitro* çalımlarında HIV virüsünün replikasyonunu stimüle etti i gösterilmi tir; bununla birlikte bu etki hafif olup, dozla ili kili de ildir ve insanlarda gösterilmemi tir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim: Sodyum valproatın oral uygulama sonrasındaki biyoyararlanımı %100'e yakındır. Oral uygulama sonrasında hızla absorbe olur ve sabit plazma yo unlu una 3-4 günde ula ılır.

Doruk serum konsantrasyonuna ula ması için geçen süre farmasötik formuna ba lıdır. Bir adet PROKS VAL XR uzun etkili film tablet alındıktan sonra doruk serum konsantrasyonuna 6.3 ± 0.95 saat içinde ula ılır. Total ve serbest doruk plazma konsantrasyonları (Cmaks) enterik kaplı tablet formuna göre daha dü üktür (verili ten sonraki 4. ile 14. saatler arasında Cmaks %25 azalır, ancak görece olarak stabil bir plato izler). Bu düzle mi piklerin bir sonucu olarak valproik asit konsantrasyonları daha düzenlidir ve gece gündüz boyunca daha homojen bir da ılım gösterir. Dozun günde 2 defa verilmesini takiben plazma düzeyindeki de i meler yarıya dü er. Dozlar ile (total ve serbest) plazma konsantrasyonları arasında daha lineer bir ili ki vardır.

Da ılım: Da ılım hacmi esas olarak kanla ve hızlı geçi li hücre dı sı sıvılarla sınırlıdır. Valproat BOS'a ve beyine geçer.

Valproat ba ta albümin olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda ba lanır; bu ba lanma doza ba lı ve doyurulabilir özelliktedir. Yüksek dozlarda proteinlere ba lanma azalır. Ya lı hastalarda ve böbrek veya karaci er fonksiyonları bozuk olan hastalarda plazma proteinlerine ba lanması daha dü üktür.

Terapötik etki için gerekli olan minimum serum konsantrasyonu 40-50 mg/1 olup aralık 40 mg/1 – 100 mg/1 arasındadır. 200 mg/1'nin üstünde seyreden düzeylerde doz azaltılması gereklidir.

Biyotransformasyon: Valproatın sitokrom P450 enzimleri indüklenmez, di er antiepileptiklerin aksine, kendisinin ve di er ilaçların (örne in östroprogestojen ve oral antikoagülan) metabolizmasını artırmaz.

Sodyum valproat, glukuronidasyon ve beta, omega, omega-1 oksidasyonu yoluyla metabolize olduktan sonra esas olarak idrarla (% 3'ü de i meden) atılır.

Eliminasyon: Yarılanma ömrü yakla ık 15-17 saattir.

Valproat molekülü diyaliz edilebilir fakat hemodiyaliz sadece valproatın kandaki serbest formunu etkiler (yaklaşık % 10).

Diğer tıbbi ürünlerle (örn. primidon, fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin gibi) birlikte kullanımda, enzim induksiyonuna bağlı olarak yarılanma ömrü 4-9 saate düşebilir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Yeni doğanlarda ve 18 aydan küçük bebeklerde plazma yarılanma ömrü 10-67 saat arasında değişir. En uzun yarılanma ömrü de erleri doğumdan hemen sonra kaydedilmiştir. 2 ayıktan büyük bebeklerde sonuçlar giderek erişkinlere yaklaşır.

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

Gebelik:

Gebeliğin üçüncü trimestrinde damılım hacminin artmasıyla, hepatik ve renal klerens artar ve sabit doz uygulamasına rağmen serum konsantrasyonlarında düşüş görülebilir. Gebelik döneminde plazma proteinlerine bağlanmada değişimlik 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 aynı halde, 30 saatin üzerine çıkan yarılanma ömrü de erleri gözlenmiştir.

Böbrek bozukluğu olan hastalar:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda yarılanma ömrü uzar.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Akut toksisite

Valproat farklı hayvan türlerinde gerçekleştirilen akut toksisite testlerinde saptanan LD50 de erleri, 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

n 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

akci er adenomları için istatistiksel açıdan anlamlı bir doza-ba lı e ilimdi. Bu bulguların insanlar için önemi bilinmemektedir.

Üreme toksisitesi

Valproat incelenen bütün türlerde teratojenik etkiler göstermi tir; ilacın teratojenik potansiyeli ve malformasyon tipleri açısından türler arasında belirgin farklılıklar oldu u saptanmı tır. En fazla gözlenen anomaliler, vertebra füzyonu, kaburga füzyonu, böbrek lezyonları, yarık damak ve eksensefalidir.

6. FARMASÖT K ÖZELL KLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Aerosil 200

Hidroksipropil metilselüloz K4M

Etil selüloz

Talk

Magnezyum stearat

zopropil alkol

Eudragit NE 30D

Opadry beyaz 08F280000

Sakkarin sodyum

Talk

HPMC 2910/Hipromeloz

Makrogol/PEG

Titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlik

Bildirilmemi tir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Oda sıcaklı nda (25°C'nin altında) ve nemden koruyarak saklayınız.

6.5.Ambalajın niteli i ve içeri i

30 ve 50 uzun etkili film tablet içeren kutularda, PA/ALL/PVC-AL blister ambalajlarda

6.6. Be eri tıbbi ürünlerden arta kalan maddelerin imhası ve di er özel önlemler

Kullanılmı olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeli i” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne” uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAH B

Polpharma Sa lık Ürünleri San. ve Tic. A. .

Dikilita Mah. Prof. Dr. Bülent Tarcan Cad.

No: 5 Pak Mrk. K:8

Be ikta /Gayrettepe/ stanbul

Tel: 0212 266 6870

Faks: 0212 266 6871

8. RUHSAT NUMARASI

2017/378

9. LK RUHSAT TAR H / RUHSAT YEN LEME TAR H :

lk ruhsatlandırma tarihi: 06.06.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YEN LENME TAR H

KÜB onay tarihi: