

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEPALEX XR 500 mg uzun etkili film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde

Bir bölünebilir tablette

500 mg sodyum valproat aktivitesine eşdeğer:

Sodyum valproat 333.0 mg

Valproik asit 145.0 mg

#### Yardımcı maddeler

Asesülfam potasyum 6.0 mg/tb

Sodyum lauril sülfat 1.1 mg/tb

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Uzun etkili film tablet.

Beyaz, çentikli oblong film kaplı tablettir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 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 şekilleri.

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

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Günlük doz hastanın yaşı ve vücut ağırlığı dikkate alınarak düzenlenmelidir ve kişiden kişiye değişen cevap göz önünde bulundurulmalıdır.

Günlük doz, serum konsantrasyonu ve terapötik etki arasında net bir ilişki kurulamadığından, optimum doz klinik cevaba göre saptanmalıdır. Eğer nöbetlerin kontrolü yeterli düzeyde değilse veya advers etkilerden şüphe ediliyorsa, klinik takibe ek olarak valproik asidin plazma düzeyinin saptanması düşünülebilir. Bildirilen etkili plazma düzeyi genelde 40-100 mg/litre (300-700 µmol/litre)'dir.

DEPALEX XR tedavisine başlama (oral uygulama):

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

**Pozoloji:**

Epilepsi:

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

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

Bipolar bozukluklara bağlı maninin önlenmesi ve tedavisinde:

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

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

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

**Uygulama şekli:**

Ağızdan uygulanır.

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

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

DEPALEX XR'in 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 ilişkin ek bilgiler:**

##### **Karaciğer yetmezliği:**

Aynı metabolik yolu kullandıkları için DEPALEX XR ve salisilatlar aynı anda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

Valproik asidin de tedavilerine dahil olduğu hastalarda, ölümlü sonuçlanabilen karaciğer yetmezliği dahil, karaciğer fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmıştır (bkz. Bölüm 4.3 ve Bölüm 4.4).

Salisilatlar 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (bkz. Aspirin/salisilat ürün bilgisi - Reye Sendromu). Bunun yanı sıra, 3 yaşın altındaki çocuklarda DEPALEX XR ile birlikte kullanım, karaciğer toksisitesi riskini artırabilir.

##### **Böbrek yetmezliği:**

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

##### **Pediyatrik popülasyon:**

Epilepsi:

DEPALEX XR 500 mg formu 6 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

- 6-11 yaş arası çocuklarda dozaj 30 mg/kg/gün civarındadır
- Ergenlik çağındaki çocuklarda 20-30 mg/kg
- Kompleks parsiyel nöbetlerde 10 yaş ve yukarısı için kullanılmalıdır.

Bipolar bozukluklara bağlı maninin önlenmesi ve tedavisi:

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

##### **Geriatrik popülasyon:**

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

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Sodyum valproat veya ilaç içindeki yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık öyküsü olanlarda
- Akut hepatit
- Kronik hepatit
- Kişide veya ailede özellikle ilaca bağlı ağır hepatit hikayesi (Child Pugh C)
- Hepatik porfiri
- Üre döngüsündeki enzim eksikliği olanlarda
- Pankreas hastalıklarında

- Meflokin ile birlikte kullanım önerilmez  
Genellikle ilacın lamotrijin ile birlikte kullanımını önerilmez.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Uyarılar:

Tabletler kırılarak kullanılmamalıdır.

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

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

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

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

##### *Karaciğer Yetmezliği (Hepatopati):*

##### Oluşma şartları:

Bazen fatalite ile de sonuçlanabilen, ciddi karaciğer bozukluğu vakaları çok nadir olarak bildirilmiştir. Epilepsi alanındaki klinik deneyimler göstermiştir ki; beyin hasarı, zeka geriliği ve/veya konjenital metabolik veya dejeneratif hastalığı ve ciddi epilepsi nöbetleri olan 3 yaşın altındaki çocuklar, özellikle kombine antikonvülzan tedavi görüyorlarsa en fazla risk altında olan hastalardır. 3 yaşından sonra görülme sıklığı anlamlı olarak azalmakta ve risk yaş ilerledikçe giderek düşmektedir.

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

##### Belirtiler:

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

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

Bunlar ilacın derhal kesilmesi için bir göstergedir.

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

#### Takip:

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

Bilinen incelemeler içinde protein sentezini, özellikle protrombin düzeyini gösteren testler önemlidir. Eğer anormal derecede düşük protrombin düzeyi saptanırsa ve özellikle diğer laboratuvar bulguları da mevcutsa (fibrinojen ve pıhtılaşma faktörlerinde önemli azalma, bilirubin düzeyinde yükselme ve transaminazlarda yükselme - kullanım için bkz. "Önlemler"), DEPALEX XR tedavisi durdurulmalıdır ve bir tedbir olarak aynı metabolik yolu kullandıkları için, DEPALEX XR ile birlikte veriliyorsa salisilat kullanımı da kesilmelidir. Karaciğer fonksiyon testleri özellikle riskli hastalarda (bkz. bölüm 4.4) tedaviden önce (bkz. bölüm 4.3) ve tedavinin ilk 6 ayında periyodik olarak yapılmalıdır. Pek çok antiepileptikle olduğu gibi, özellikle tedavinin başlangıcında, karaciğer transaminazlarının klinik belirti olmadan, geçici hafif bir yükselişi görülebilir. Bu hastalarda daha geniş biyolojik araştırma (protrombin düzeyi dahil) önerilir, gerekiyorsa doz ayarlanmalı ve testler tekrarlanmalıdır.

#### *Pankreatit*

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

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

#### *Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar:*

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

Doğurganlık çağındaki bulunan bütün epilepsili kadınlara, gebelikle ilişkili riskler hakkında yeterli bilgi verilmelidir (bkz. bölüm 4.6).

#### *İntihar düşüncesi ve intihar davranışı:*

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

#### *Karbapenemler:*

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

#### *Hematolojik:*

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

#### *Çocuklar:*

3 yaşın altındaki çocuklarda DEPALEX XR uygulanacaksa monoterapi önerilir, ancak tedaviye başlamadan önce sodyum valproatın potansiyel yararına karşılık karaciğer harabiyeti veya pankreatit riski bu gruptaki hastalarda iyi değerlendirilmelidir (bkz. bölüm 4.4). Çocuklarda aynı zamanda salisilat kullanımı, karaciğer toksisitesi (bkz. bölüm 4.4) ve kanama riski nedeniyle önerilmemelidir.

#### *Hiperamoniemi:*

Üre siklusunda enzim defekti bulunan hastalarda, sodyum valproat kullanımı tavsiye edilmez ve bu hastalarda tedaviye başlamadan önce metabolik tetkikler yapılmalıdır. Bazı hastalarda stupor veya koma ile birlikte birkaç hiperamoniemi vakası görülmüştür.

Sebebi açıklanamayan hepatogastrointestinal semptomlar (anoreksi, kusma, sitoliz krizi), letarji epizodları veya koma, mental gerilik öyküsü olan ya da ailesinde yenidoğan ya da çocuk ölümleri görülen çocuklarda, her türlü sodyum valproat tedavisinden önce, metabolik tetkikler ve özellikle aç karnına ve yemekten sonra kandaki amonyak düzeylerine bakılmalıdır.

#### *Sistemik lupus eritematozus*

Her ne kadar sodyum valproat kullanımı sırasında immün bozukluklar çok ender görülmüşse de, sistemik lupus eritematozuslu hastalarda kullanımı için potansiyel yararı ile riski iyi değerlendirilmelidir.

#### *Kilo artışı*

Hastalar tedaviye başlarken kilo artışı riski konusunda uyarılmalı ve bu riski azaltmak için, çoğunlukla diyetle ilgili olmak üzere, gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

#### *Alkol kullanımı*

Sodyum valproatla tedavi sırasında alkol kullanımı önerilmez.

#### *Böbrek yetmezliği:*

Böbrek yetmezliği olanlarda plazma konsantrasyonlarının takibi yanıtıcı olabileceğinden, dozaj klinik gözleme göre ayarlanmalıdır (bkz. bölüm 5.1). Valproik asidin serbest serum konsantrasyonlarının artabileceği göz önünde bulundurulmalı ve doz azaltılmalıdır.

#### *Diyabetik hastalar:*

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

#### 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

##### **Kontrendike olan kombinasyonlar:**

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

##### **Önerilmeyen kombinasyonlar:**

- *Lamotrijin*:

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

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

##### **Kullanımda önlem alınmasını gerektiren kombinasyonlar:**

- *Nöroleptikler, MAO inhibitörleri ve benzodiazepinler*:

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

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

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

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

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

Valproat karbamazepinin toksik etkisini potansiyalize edebileceğinden, valproatla karbamazepinin kombine kullanımında klinik toksisite olabileceği bildirilmiştir. Kombine tedavinin özellikle başlangıç döneminde, gerekli görüldüğü takdirde, doz ayarlaması ile birlikte klinik takip önerilir.

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

- *Fenobarbital, primidon*: Hepatik metabolizmanın inhibisyonu ile doz aşımı belirtileriyle birlikte, genellikle çocuklarda, fenobarbitalin ya da primidonun plazma konsantrasyonları yükselir. Ayrıca, valproik asidin karaciğerde metabolize olma oranı fenobarbital veya primidon tarafından artırıldığı için, plazma konsantrasyonları düşer. Kombine tedavinin ilk 15 günü boyunca klinik takip yapılmalı ve sedasyon belirtileri görülmeye başlayınca fenobarbital ya da primidon dozları hemen azaltılmalıdır; özellikle iki antikonvülf ilacın plazma konsantrasyonları kontrol edilmelidir.

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

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

- *Topiramet*: Valproik asit topiramet ile kombine kullanıldığında, genellikle valproik asidin neden olduğu düşünülen hiperamoniemi ya da ansefalopatinin görülme riski artar. Klinik ve biyolojik takip (tedavinin başlangıcında ve bu semptomları düşündürecek durumlarda) yapılmalıdır.

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

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

#### **Diğer ilaçların valproat üzerindeki etkisi:**

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

- Valproatla birlikte proteinlere yüksek oranda bağlanan ajanlar (asetilsalisilik asit) kullanıldığında, serumdaki serbest valproik asit düzeyi artabilir.
- Vitamin K'ya bağlı antikoagülan faktörle birlikte kullanılması halinde protrombin düzeyi yakından takip edilmelidir.
- Valproik asidin serum düzeyleri, aynı zamanda simetidin veya eritromisin kullanılırsa artabilir (karaciğer metabolizması azaldığı için).
- Rifampisin, valproik asidin serum düzeylerini düşürerek terapötik etkisini azaltabilir. Rifampisin ile birlikte kullanılması durumunda valproat dozunun ayarlanması gerekebilir. Kolestiramin valproatın absorpsiyonunu azaltabilir.

#### **Diğer etkileşmeler:**

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

*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 doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Hangi tipte olursa olsun epilepsisi bulunan ve gebe kalma olasılığı olan kadınlara valproat reçete edilmeden önce, bir uzmanın tavsiyesine başvurulması gereklidir. Fötüs üzerindeki potansiyel risk nedeniyle, risk/yarar oranının değerlendirilmesi gereklidir. Valproat tedavisi gerekli görüldüğü takdirde, potansiyel teratojenik riski en aza indirmek için gerekli önlemler alınmalıdır (bkz. bölüm 4.6 "Yukarıdaki veriler ışığında").

Bipolar bozukluklarda, gebelik planlanıyorsa, valproat profilaksisinin kesilmesi düşünülmelidir.

##### **Gebelik dönemi**

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

Bipolar hastalıklarda valproat profilaksisinin kesilmesi göz önüne alınmalıdır.

##### **Nöbetler ile ilgili risk:**

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

**Sodyum valproat ile ilgili risk:**

Hayvanlarda: Sıçan, fare ve tavşanlarda teratojenik etkiler göstermektedir. İnsanlarda: Teratojenik etkiler gözlenmiştir.

Mevcut veriler, bazı diğer antiepileptik ilaçlar için belirlenen insidansla karşılaştırıldığında epilepsisi olan ve valproatla tedavi edilen annelerden doğan çocuklarda, nöral tüp defekti, kraniyofasiyel defektler, ekstremit malformasyonları, kardiyovasküler malformasyonlar ve çeşitli vücut sistemlerini ilgilendiren çoklu anomaliler de dahil olmak üzere, major ve minör malformasyonların insidansında bir artış olduğunu düşündürmektedir. Veriler, hamilelik sırasında valproat kullanımına bağlı olarak, verbal zeka katsayısı (IQ: Intelligence Quotient) gelişiminde kısmi gecikme riskinde artışı düşündürmektedir. Bu durum malformasyonlar ve dismorfik bozukluklar ile genelde birliktedir. Bu durumu muhtemel ek faktörler olan, annede düşük zeka katsayısı, genetik, sosyal ve gelişimsel faktörler ve gebelik sırasında zayıf nöbet kontrolü ile nedensel olarak ilişkilendirmek zordur.

Hamilelik sırasında valproata maruz kalan çocuklarda otizm spektrum bozuklukları rapor edilmiştir.

Hem valproat monoterapisinin hem de valproatla politerapisinin, gebelik üzerinde olumsuz sonuçlarla ilişkili olduğu belirlenmiştir. Veriler, valproat içeren antiepileptik politerapisinin gebelik üzerindeki olumsuz sonuç riskinin, valproat monoterapisine kıyasla daha yüksek olduğunu göstermektedir.

*Yukarıdaki veriler ışığında şu önerilerin dikkate alınması gerekir:*

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

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

Eğer hasta gebe kalmak istiyorsa veya gebe kaldıysa bu, antiepileptik tedaviyi gerektiren endikasyonun gözden geçirilmesi için bir fırsat olarak değerlendirilmelidir:

- Epilepside, valproat tedavisi yarar/risk oranı yeniden değerlendirilmeden kesilmemelidir. Eğer, riskler ve yararlar dikkatle değerlendirildikten sonra gebelik esnasında sodyum valproat tedavisinin sürdürülmesine karar verirse, etkili minimum günlük doz uygulanmalı ve uygulanacak dozun gün içine yayılması tercih edilmelidir. Uzun etkili bir formülasyonun kullanılması başka herhangi bir tedavi formuna tercih edilmelidir.

- Ayrıca eğer uygun bulunursa, nöral tüp defekti riskini azaltmak amacı ile uygun dozda (günlük 5 mg) folat takviyesine hamilelikten önce başlanmalıdır

- Hasta antenatal dönemde özel kontrol altında tutularak nöral tüp defekti veya diğer bir malformasyon oluşursa vaktinde saptanmalıdır.

- Bipolar bozukluk endikasyonunda, sodyum valproat tedavisinin kesilmesi düşünülmelidir.

**Yeni doğandaki riskler:**

Antiepileptik ilaçlar yeni doğanlarda hemorajik sendroma neden olabilir. Bu hemorajik sendrom hipofibrinojenemi ile ilişkilidir; fatal olabilen afibrinojenemi de bildirilmiştir. Bu hipofibrinojenemi muhtemelen koagülasyon faktörlerinin azalmasıyla ilgilidir. Bununla birlikte, bu sendrom fenobarbital ve enzim indüksiyonu yapan diğer ajanlarla tetiklenen vitamin K faktörlerinin azalmasından ayırt edilmelidir. Sodyum valproat verilmeden önce

annede doğum öncesi trombosit sayımı, fibrinojen plazma düzeyi ve koagülasyon zamanı ölçümü (aPTT: Aktive Parsiyel Tromboplastin Zamanı) yapılmalıdır. Anneden elde edilen normal sonuçlar yeni doğanda hemostasis anormalliklerini ekarte etmez. Bundan dolayı yeni doğanda, trombosit sayımı, fibrinojen plazma düzeyi, koagülasyon testleri ve koagülasyon faktörleri tetkik edilmelidir. Travmatik doğum kanama riskini artırır.

Anneleri gebeliğin üçüncü trimestrinde valproat kullanmış olan yenidoğanlarda hipoglisemi olguları bildirilmiştir.

#### **Laktasyon dönemi**

Anne sütündeki valproat miktarı düşük olup annenin serum düzeyinin %1 ile %10'u arasındadır. İlaç alan anne emzirmemelidir. Literatür ve klinik deneyime göre emzirme, sodyum valproatın güvenilirlik profili, özellikle de hematolojik bozukluklar dikkate alınarak göze alınabilir.(bkz. bölüm 4.8)

#### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Valproat tedavisi gören kadınlarda amenore ve menstrüel düzensizlik bildirilmiştir.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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

#### **Kan ve lenf sistemi hastalıkları:**

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

Seyrek: Anemi, makrositemi, lökopeni ve pansitopeni

Saf kırmızı kan hücresi aplazisini de içeren kemik iliği yetmezliği ve agranülositoz bildirilmiştir.

Özellikle yüksek dozlarda ve genellikle ilgili klinik belirtilerin görülmediği; kan fibrinojeninde izole azalma ve protrombin zamanında uzama (sodyum valproatın trombosit agregasyonunun ikinci fazı üzerinde inhibitör etkisi vardır) bildirilmiştir. (bkz. bölüm 4.6).

#### **Bağışıklık sistemi hastalıkları:**

Bilinmiyor: Alerjik reaksiyonlar, anjiyoödem, eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç döküntüsü sendromu (DRESS)

**Metabolizma ve beslenme hastalıkları:**

Sıklıkla karaciğer fonksiyon testlerinde değişikliğe 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 bildirilmiştir. Bu vakalarda daha ileri tetkiklere başvurulmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Çok seyrek: Hiponatremi

Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH)

**Psikiyatrik hastalıklar:**

Bilinmiyor: Konfüzyon

**Sinir sistemi hastalıkları:**

Yaygın olmayan: Ataksi

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

Yaygın olmayan: Konfüzyon; tedavi sırasında ender olarak stupor veya bazen geçici komaya (ensefalopati) kadar gidebilen letarji, tek başına veya konvülsiyonlarda paradoksal artışla birlikte görülmüştür ve tedavi durdurulduğunda veya doz azaltıldığında, azalmıştır. Bu etkiler genellikle birden fazla ilaçla tedavi sırasında (özellikle fenobarbital veya topiramet) ve valproat dozu birden artırıldığında ortaya çıkar.

Geri dönüşümlü parkinsonizm de dahil olmak üzere, geri dönüşümlü olmayabilen ekstrapiramidal bozukluklar bildirilmiştir.

Çok seyrek: Geri dönüşümlü beyin atrofi ile birlikte geri dönüşümlü demans

Sinsi ve yavaş başlangıçlı tedavinin kesilmesini takiben birkaç hafta ya da birkaç ay içinde geriye dönebilen kognitif bozukluklar (demansın tüm klinik özelliklerini gösterebilen) çok nadir olarak bildirilmiştir.

Baş ağrısı da bildirilmiştir.

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:**

Seyrek: Geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz olabilen sağırılık

**Vasküler hastalıklar:**

Bilinmiyor: Vaskülit

**Gastrointestinal hastalıklar:**

Yaygın: Bazı hastalarda tedavinin ilk günlerinde sıklıkla sindirim sistemine ait yan etkiler (bulantı, üst karın ağrısı, diyare) görülebilir, bunlar çoğunlukla tedaviyi durdurmaya gerek kalmadan bir kaç gün içinde kendiliğinden ortadan kalkar.

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

#### **Hepato-bilier hastalıklar:**

Yaygın: Özellikle tedavinin başlangıcında karaciğer enzim düzeylerinde geçici artış Seyrek: Karaciğer disfonksiyonu (Bkz. bölüm 4.4).

#### **Deri ve deri altı hastalıkları:**

Geçici ve/ veya doza bağlı olarak alopesi sıklıkla bildirilmiştir.

Çok seyrek: Ciltte ekzantematöz kızarıklık, Lyell's sendromu, Stevens-Johnson sendromu ve eritema multiforme, hirsutizm, akne

#### **Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:**

Çok seyrek: Enürezis vakaları bildirilmiştir.

Geri dönüşümlü Fanconi sendromu birkaç vakada bildirilmiş; fakat etki mekanizması henüz belirlenememiştir. Böbreklerin etkilendiği vakalar nadir olarak bildirilmiştir.

#### **Üreme ile ilgili bozukluklar:**

Çok seyrek: Jinekomasti

Bilinmiyor: Amenore ve menstrüel düzensizlik, teratojenik risk (bkz. bölüm 4.4 ve 4.6), erkeklerde kısırlık,

#### **Konjenital ve ailesel/genetik hastalıklar**

Bkz. bölüm 4.6

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok seyrek: Şiddetli olmayan periferik ödem

Kilo artışı görülebilir. Polikistik over sendromu için kilo artışı bir risk faktörü olarak dikkatlice izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

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

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

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

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

## **Doz aşımının hastanedeki tedavisi,**

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

Birkaç izole vakada nalokson başarıyla kullanılmıştır. Ağır doz aşımında, hemodiyaliz ve hemoperfüzyon ile başarılı sonuçlar alınmıştır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grubu: Antiepileptikler  
ATC kodu: N03AG01

Etki mekanizması:

Valproat etkisini esas olarak merkezi sinir sistemi üzerinde oluşturur.

İnsanda birçok değişik nöbet tiplerinde ve hayvanlarda birçok farklı konvülsiyon tiplerinde antikonvülzan etki göstermektedir.

Valproatın en olası etki mekanizması beyinde gama amino bütirik asit (GABA) sentezi veya metabolizması üzerine etkiyerek GABA'nın inhibitör etkisinin güçlendirilmesidir. Valproatın etki mekanizmasının, GABA metabolizmasına presinaptik etkiyle ve/veya nöron zarındaki iyon kanallarına doğrudan postsinaptik etkiyle, GABA'nın aracılık ettiği inhibisyonun güçlendirilmesine bağlı olduğu kabul edilmektedir.

Farmakodinamik etkiler:

Valproat üzerinde yapılan deneysel ve klinik çalışmalar iki tip antikonvülzan etkinin olduğunu öne sürmektedir.

Klinik etkililik:

Birincisi, valproatın plazma ve beyindeki konsantrasyonlarına bağlı direkt farmakolojik etkidir.

İkincisi ise, muhtemelen beyinde bulunan valproatın metabolitlerine, nörotransmitterlerin değişimlerine veya doğrudan membran etkilerine bağlı olduğu gözükten dolaylı etkidir. Bu hipotez genellikle valproat kullanımından sonra artan konsantrasyonlardaki gama - aminobütirik asit (GABA) nedeniyle ortaya atılmıştır.

Yavaş dalga uykusunun artması sonucunda uyku ara fazının sürekliliği valproat ile azalır. Sodyum valproatın bazı *in vitro* çalışmalarda HIV virüsünün replikasyonunu stimüle ettiği gösterilmiştir; bununla birlikte bu etki hafif olup, dozla ilişkili değildir ve insanlarda dokümanite edilmemiştir.

### **5.2. Farmakokinetik özellikler**

**Emilim:** Sodyum valproatın oral uygulama sonrasındaki biyoyararlanımı %100'e yakındır. Oral uygulama sonrasında hızla absorbe olur ve sabit plazma yoğunluğuna 3-4 günde ulaşılır. Doruk serum konsantrasyonuna ulaşması için geçen süre farmasötik formuna bağlıdır. Bir adet DEPALEX XR mg uzun etkili film tablet alındıktan sonra doruk serum konsantrasyonuna  $6.3 \pm 0.95$  saat içinde ulaşılır. Total ve serbest doruk plazma

konsantrasyonları (Cmaks) enterik kaplı tablet formuna göre daha düşüktür (verilişten sonraki 4. ile 14. saatler arasında Cmaks %25 azalır, ancak görece olarak stabil bir plato izler). Bu düzleşmiş piklerin bir sonucu olarak valproik asit konsantrasyonları daha düzenlidir ve gece gündüz boyunca daha homojen bir dağılım gösterir. Dozun günde 2 defa verilmesini takiben plazma düzeyindeki değişimler yarıya düşer. Dozlar ile (total ve serbest) plazma konsantrasyonları arasında daha lineer bir ilişki vardır.

**Dağılım:** Dağılım hacmi esas olarak kanla ve hızlı geçişli hücre dışı sıvılarla sınırlıdır. Valproat BOS 'a ve beyine geçer.

Valproat başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır; Bu bağlanma doza bağlı ve doyurulabilir özelliktedir. Yüksek dozlarda proteinlere bağlanma azalır. Yaşlı hastalarda ve böbrek veya karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalarda plazma proteinlerine bağlanması daha düşüktür.

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

**Biyotransformasyon:** Valproatın sitokrom P450 enzimlerini indüklemeyen, diğer antiepileptiklerin aksine, kendisinin ve diğer ilaçların (örneğin östroprogestojen ve oral antikoagülan) metabolizmasını artırmaz.

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

**Eliminasyon:** Yarılanma ömrü yaklaşık 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 indüksiyonuna 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 değerleri doğumdan hemen sonra kaydedilmiştir. 2 aylıktan büyük bebeklerde sonuçlar giderek erişkinlere yaklaşır.

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

**Gebelik:**

Gebeliğin üçüncü trimestrinde dağılım hacminin artmasıyla, hepatik ve renal klerens artar ve sabit doz uygulanmasına rağmen serum konsantrasyonlarında düşüş görülebilir. Gebelik döneminde plazma proteinlerine bağlanmada değişiklik olabileceği ve serbest (terapötik olarak aktif) valproat düzeylerinin artabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

**Karaciğer bozukluğu olan hastalar:**

Karaciğer bozukluğu olan hastalarda yarılanma ömrü uzar. Doz aşımı halinde, 30 saatin üzerine çıkan yarılanma ömrü değerleri gözlenmiştir.

Böbrek bozukluğu olan hastalar:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda yarılanma ömrü uzar.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

#### Akut toksisite

Valproatla farklı hayvan türlerinde gerçekleştirilen akut toksisite testlerinde saptanan LD50 değerleri, oral uygulama sonrasında 1.200-1.600 mg/kg, intravenöz uygulama sonrasında 750-950 mg/kg olarak bulunmuştur.

#### Tekrarlanan doz toksisitesi

Oral uygulamada toksik olmayan doz, sıçanlarda 150-200 mg/kg/gün (diyetle) ve köpeklerde 90 mg/kg/gün'dür. Bu yüksek dozlarda sıçanlarda ve köpeklerde, testis dejenerasyonu, lenfoid foliküllerde atrofi ve nörolojik bozukluklar (sedasyon, ataksi, tremor) gözlenmiştir.

#### Mutajenik ve karsinojenik potansiyel

*In vitro* ve *in vivo* mutajenisite testleri negatif bulunmuştur.

Sıçanlarda ve farelerde yapılan karsinojenisite çalışmaları, tolere edilen maksimum doza yakın dozlarda uygulanan valproatın karsinojenik potansiyelinin olmadığını göstermiştir.

#### Üreme toksisitesi

Valproat, incelenen bütün türlerde teratojenik etkiler göstermiştir; ilacın teratojenik potansiyeli ve malformasyon tipleri açısından türler arasında belirgin farklılıklar olduğu saptanmıştır. En fazla gözlenen anomaliler, vertebra füzyonu, kaburga füzyonu, böbrek lezyonları, yarı damak ve eksensefalidir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroksi Propil Metil Selüloz(4000 mPas)  
Hidroksi Propil Metil Selüloz(15000 mPas)  
Asesülfam potasyum  
Kolloidal Silika Hidrat  
Sodyum Lauril Sülfat  
Dibütil Sebakat  
Bazik Butillenmiş Metakrilat Kopolimeri  
Magnezyum Stearat  
Titanyum Dioksit (E171)

### 6.2. Geçimsizlikler

Bildirilmemiştir.

### 6.3. Raf ömrü

24 ay.

#### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25<sup>0</sup>C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

#### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda Al/Al blister ambalajda 30 film tablet.

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

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

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

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

### **8. RUHSAT NUMARASI**

238/52

### **9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 21.12.2011  
Ruhsat yenileme tarihi:

### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**