

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması.

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPİLEPKİN 400mg/4ml I.V. enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Sodyum valproat.....400 mg

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için 6.1 'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz ve çözücü
Beyaz liyofilize kek

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Oral formların geçici olarak kullanılmadığı durumlarda, yetişkinlerde ve çocuklarda, oral tedavisi devam edecek olan hastaların epilepsi tedavisinde geçici olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Kız çocukları ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar:

Valproat tedavisi epilepsi ya da bipolar bozukluk tedavisinde deneyimli bir uzman doktor tarafından başlatılmalı ve izlenmelidir.

Valproat, diğer tedaviler etkisiz değilse ve tolere edilebiliyorsa, kız çocukları ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır. Böyle bir durumda valproat, Valproat Gebelik Önleme Programı doğrultusunda reçete edilerek kullanılır (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Günlük doz yaş ve vücut ağırlığına göre değişir.

Tek kullanımda (örneğin cerrahi öncesi) (Daha önceden oral tedavi alan hastalar):

Daha önceden EPİLEPKİN'le yeterli kontrolün sağlandığı hastalar, sürekli veya tekrarlanan infüzyonlarla eski dozlarına devam edebilirler. Sodyum valproat, son oral dozdan 4-6 saat sonra %0.9'lük sodyum klorür çözeltisi içinde intravenöz yolla:

- ya 24 saati geçen sürekli infüzyon şeklinde
- ya da günde 4 kez birer saatlik infüzyonlar şeklinde (ortalama doz 20-30 mg/kg/gün) uygulanır.

Etkili plazma konsantrasyonuna hızla ulaşılması ve sürdürülmesi istenildiği durumlarda:

EPİLEPKİN, 3-5 dakikada yavaş intravenöz enjeksiyon şeklinde, vücut ağırlığına göre değişmekle birlikte (10 mg/kg'a kadar) genellikle 400-800 mg dozunda uygulanır.

Daha sonra 2500 mg/gün dozunu aşmamak kaydıyla, sürekli infüzyon şeklinde devam edilir; 1 mg/kg/saat akış hızıyla yavaşça artırılarak yaklaşık olarak 75 mg/1 kan valproat konsantrasyonuna ulaşılır. Akış hızı klinik duruma göre düzenlenir. İnfüzyon kesilir kesilmez elimine edilen miktarın hemen yerine konulabilmesi için oral form ile tedaviye geçilir. Oral uygulama önceki dozla ya da doz değiştirerek yapılır.

Uygulama şekli

EPİLEPKİN, doğrudan yavaş intravenöz enjeksiyonla veya ayrı bir intravenöz hattan, normal sodyum klorür, %5'lik dekstroz veya dekstroz-sodyum klorür çözeltisi içinde uygulanabilir. (Uygulama öncesinde ürünün rekonstitüsyonuna ilişkin talimatlar için Bkz. Bölüm 6.6)

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Pediyatrik popülasyon:**

Kompleks parsiyel nöbetlerde 10 yaş ve yukarısı için kullanılmalıdır.

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

Çocuklarda 24 saatlik ortalama doz 20-30 mg/kg/gün'dür ve yukarıda anlatıldığı şekilde uygulanır. Bu doz aralığında yeterli kontrolün sağlanamadığı hastalarda, eğer plazma valproik asit düzeyleri izlenebiliyorsa, 40 mg/kg/gün dozuna çıkılabilir. 40 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlarda klinik kimyasal ve hematolojik parametreler izlenmelidir.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlılarda sodyum valproatın farmakokinetiği değişiyorsa da klinik önemi sınırlıdır ve dozaj nöbetlerin kontrolüne göre düzenlenmelidir. Yaşlılarda dağılım hacmi artar ve serum albüminine bağlanma düzeyi azalmış olduğundan, serbest ilacın oranı artar. Bu durum plazma valproik asit düzeylerinin yorumlanmasını etkileyebilir.

Karaciğer yetmezliği:

Aynı metabolik yolu kullandıkları için EPİLEPKİN ve salisilatlar aynı anda kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4 ve bölüm 4.8).

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

Salisilatlar 16 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır (Bkz. Aspirin/salisilat ürün bilgisi-Reye sendromu). Bunun yanı sıra, 3 yaşın altındaki çocuklarda EPİLEPKİN 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).

4.3. Kontrendikasyonlar

EPİLEPKİN'in aşağıdaki durumlarda kullanımı kontrendikedir:

- Uygun bir alternatif tedavinin mevcut olması durumunda hamilelikte (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)
- Gebelik Önleme Programı koşulları yerine getirilmediği takdirde çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)
- Valproat, valproat semisodyum, valpromid veya ilaç içindeki yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık hikayesi olanlarda
- Akut hepatit
- Kronik hepatit
- Kişide veya ailede özellikle ilaca bağlı ağır hepatit hikâyesi (Child Pugh C)
- Hepatik porfiri
- Üre döngüsündeki enzim eksikliği olanlarda (Bkz. Bölüm 4.4)

- Mitokondrial enzim polimeraz γ (POLG) enzimini kodlayan nükleer gende mutasyonun neden olduğu mitokondrial hastalığı (örneğin, Alpers-Huttenlocher Sendromu) olan hastalarda ve POLG ile ilişkili bozukluk şüphesi olan 2 yaşından küçük çocuklarda (Bkz. Bölüm 4.4)
- St. John's Wort (Sarı kantaron) ile birlikte kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel uyarılar

Gebelik önleme programı

Valproat, yüksek teratojenik potansiyele sahiptir ve uterusu valproata maruz kalan çocuklarda konjenital malformasyon ve nörogelişimsel bozukluk riski yüksektir (Bkz. bölüm 4.6). Valproat, kız çocuklarında ve çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda yalnızca diğer tedaviler etkisiz olduğunda ya da tolere edilemediğinde kullanılmalıdır. Başka bir tedavi imkanı yoksa, aşağıdaki gebelik önleme programı'na uyulmalıdır.

EPİLEPKİN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:

- Uygun bir alternatif tedavinin mevcut olması durumunda gebelikte (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6)
- Gebelik önleme programı koşulları yerine getirilmediği sürece çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6)

Gebelik önleme programının koşulları

Bu ilacı reçete edenler aşağıdakileri sağlamalıdır:

- Her olguda hastayı da tartışmaya dahil ederek hastanın katılımını garanti etmek, tedavi seçeneklerini ele almak ve hastanın riskleri ve bu riskleri azaltmak için gereken önlemleri anlamasını sağlamak için bireysel koşullar değerlendirilmelidir.
- Tüm kadın hastalar için gebelik potansiyeli değerlendirilmelidir.
- Hasta, konjenital malformasyon ve nörogelişimsel bozukluk riskini ve bu risklerin uterusu valproata maruz kalan çocuklardaki etkisini anlamalı ve kabul etmelidir
- Hasta, gerektiği şekilde tedaviden önce ve tedavi sırasında gebelik testi yaptırması gerektiğini bilmelidir.
- Hastaya doğum kontrolü hakkında tavsiyede bulunulmalı ve hasta valproat ile yapılan tüm tedavi süresince kesintisiz olarak etkili bir doğum kontrolü yöntemi (daha fazla

ayrıntı için bu uyarı kutusunun doğum kontrolüne ilişkin alt bölümüne bakınız) kullanma zorunluluğuna uyabilmelidir.

- Hasta, epilepsi yönetiminde deneyimli bir uzman tarafından tedavinin düzenli (en az yılda bir) olarak incelenmesi gerektiğini bilmelidir.
- Hasta, konunun zamanında ele alınması için ve gebe kalmadan ve doğum kontrolü bırakılmadan önce alternatif tedavi seçeneklerine geçilebilmesi amacıyla gebelik planlar planlamaz doktoruna danışması gerektiğini bilmelidir.
- Hasta, gebelik durumunda derhal doktoruna danışması gerektiğini bilmelidir.
- Hasta, hasta bilgilendirme kılavuzu almalıdır.
- Hasta, valproat kullanımı ile ilgili tehlikeleri ve alınması gereken önlemleri anladığını onaylamalıdır (Yıllık risk onaylama formu)

Yukarıdaki koşullar aynı zamanda, reçete edenlerin gebelik riski bulunmadığını gösterecek çok güçlü nedenler mevcut olduğunu söylemedikleri sürece, cinsel olarak aktif olmayan kadınlar için de geçerlidir.

Kız çocukları

- Reçete edenler, kız çocuklarının ebeveynlerinin/bakıcılarının valproat kullanan çocuklarında menarş görüldüğü takdirde bir uzmanla görüşmeleri gerektiğini anlamalarını sağlamalıdır.
- Reçete edenler, menarş görülen kız çocuklarının ebeveynlerine/bakıcılarına konjenital malformasyon ve nörogelişimsel bozukluk riskleri ve bu risklerin valproata uterusu maruz kalan çocuklardaki etkisi üzerine kapsamlı bilgi verilmesini sağlamalıdır.
- Menarş görülen hastalarda, reçete yazan uzman valproat tedavisi gerekliliğini her yıl tekrardan değerlendirmeli ve alternatif tedavi seçeneklerini düşünmelidir. Tek uygun tedavi valproat tedavisi ise, etkili bir doğum kontrol yöntemi gerekliliği ve gebelik önleme programının diğer tüm şartları tartışılmalıdır. Ergenliğe veya yetişkinliğe girmeden önce uzman tarafından kız çocuklarının alternatif bir tedaviye geçirilmesi için her türlü çaba gösterilmelidir.

Gebelik testi

Valproat ile tedaviye başlamadan önce gebelik dışlanmalıdır. Gebelikte istenmeyen kullanımdan kaçınmak için en az 25 mIU/ml'lik bir duyarlılıktaki plazma gebelik testinden sağlık mesleği mensubu tarafından doğrulanmış negatif bir sonuç alınmadığı takdirde

çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda valproat ile tedaviye başlanmamalıdır. Bu gebelik testi, tedavi sırasında düzenli aralıklarla tekrarlanmalıdır.

Doğum kontrolü

Valproat reçete edilmiş çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, valproat ile tedavi sırasında ara vermeden etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmalıdır. Bu hastalara, gebeliğin önlenmesi hakkında kapsamlı bilgi sunulmalı ve etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanmıyorlarsa bir doğum kontrol yöntemi tavsiyesinde bulunulmalıdır. En az bir etkili doğum kontrol yöntemi (tercihen spiral veya implant gibi kullanıcıdan bağımsız bir form) veya bariyer yöntemi dahil iki tamamlayıcı doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. Doğum kontrol yöntemine karar verirken her olguda hastayı da tartışmaya dahil ederek hastanın katılımını ve üzerinde karara varılan önlemlere uyacağını garanti etmek için bireysel koşullar değerlendirilmelidir. Regl görülüyor olsa bile etkili doğum kontrolü ile ilgili tüm tavsiyelere uyulmalıdır.

Östrojen içeren ilaçlar

Östrojen içeren hormonal kontraseptifler dahil östrojen içeren tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanım, potansiyel olarak valproat etkililiğini azaltabilir (Bkz. Bölüm 4.5). İlaç reçete eden hekimler, östrojen içeren tıbbi ürünleri başlatırken veya durdururken, klinik yanıtı takip etmelidir (epilepsi kontrolü).

Bu durumun tersine, valproat hormonal kontraseptiflerin etkililiğini azaltmaz.

Uzman tarafından yapılacak yıllık tedavi incelemesi

Uzman, en az yılda bir kez valproatın hasta için en uygun tedavi olup olmadığını değerlendirmelidir. Ayrıca her yıllık incelemenin başında ve yıllık inceleme sırasında yıllık risk onaylama formunu ele almalı ve hastanın bu formun içeriğini anladığından emin olmalıdır. Risk onaylama formu, reçete eden ve hasta (ya da yasal temsilcisi) tarafından doldurulmalı ve imzalanmalıdır.

Gebelik planlama

Bir kadın gebe kalmayı planladığında epilepsi yönetiminde deneyimli bir uzman valproat tedavisi tekrar değerlendirmeli ve alternatif tedavi seçeneklerini düşünmelidir. Gebe kalmadan ve doğum kontrolü bırakılmadan önce alternatif tedavi seçeneklerine

geçilebilmesi için her türlü çaba sarf edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.6). Böyle bir geçiş mümkün değilse, gebe kalmayı planlayan kadına aile planlaması hakkında bilgilendirilmiş kararını vermede destek olmak için valproatın doğmamış çocuk için risklerine ilişkin ek tavsiyelerde bulunulmalıdır.

Gebelik durumunda

Valproat kullanan bir kadın gebe kalmayı planladığında, valproat ile tedavinin tekrar değerlendirilmesi ve alternatif seçeneklerin ele alınması için vakit kaybetmeden bir uzmana başvurmalıdır. Gebeliği sırasında valproata maruz kalan hastalar ve partnerleri, maruziyet görülen gebelik hakkında değerlendirme ve tavsiye için teratoloji alanında deneyimli bir uzmana başvurmalıdır (Bkz. Bölüm 4.6).

Hekimler aşağıdakileri sağlamalıdır:

- Her valproat verildiğinde beraberinde bir hasta kartı da verilmeli ve hastanın bu kartın içeriğini anladığından emin olunmalıdır.
- Hastalara, planlı ya da şüpheli gebelik durumunda valproat almayı durdurmaları ve vakit kaybetmeden bir uzmana başvurmaları tavsiye edilmelidir.

Eğitim materyalleri

Sağlık mesleği mensuplarına ve hastalara gebelik sırasında valproata maruziyetten kaçınmada yardımcı olmak amacıyla ruhsat sahibi, valproatın teratojenisitesi (konjenital malformasyonlar) ve fetotoksitesitesi (nörogelişimsel bozukluklar) hakkındaki uyarıları pekiştirmek, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda valproat kullanımına ilişkin kılavuz sağlamak ve gebelik önleme programının detaylarını sunmak için eğitim materyalleri sağlamıştır. Valproat kullanan çocuk doğurma potansiyeli olan tüm kadınlara bir hasta kılavuzu ve hasta kartı sağlanmalıdır.

Yıllık risk onaylama formunun, tedavi başlangıcında ve valproat tedavisinin her yıllık gözden geçirmesi sırasında uzman ve hasta (ya da yasal temsilcisi) tarafından usulüne uygun olarak doldurulup imzalanması gerekir.

Nöbetlerin alevlenmesi

Diğer antiepileptiklerle olduğu gibi, valproat uygulaması, iyileşme yerine nöbetlerin sıklığı ve şiddetinde (status epileptikus dahil) geri dönüşlü alevlenmelere veya yeni tipte bir nöbetin

başlamasına yol açabilir. Hastalara eğer nöbet alevlenmeleri meydana gelirse derhal hekimlerine danışmaları önerilmelidir (Bkz. Bölüm 4.8).

Bu nöbetler farmakokinetik bir etkileşmeden (Bkz. Bölüm 4.5), bir toksisite durumundan (karaciğer hastalığı veya ensefalopati: Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8) ya da doz aşımından ileri gelebilen nöbetlerden ayrıştırılmalıdır.

Lokal doku nekrozu riski

İlacın kesinlikle intravenöz yoldan verilmesi gereklidir. İntramüsküler yoldan enjekte edilmemelidir.

Karaciğer yetmezliği (Hepatopati)

Oluşma şartları:

Bazen fatalite ile de sonuçlanabilen, ciddi karaciğer bozukluğu vakaları çok nadir olarak bildirilmiştir.

Şiddetli epilepsisi olan bebekler ve 3 yaşın altındaki çocuklar, özellikle beyin hasarı, zeka geriliği ve/veya konjenital bir genetik metabolik veya dejeneratif hastalık ilişkili epilepsisi olanlar 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 iki grup belirtiler, özellikle risk altındaki hastalarda (Bkz. “Oluşma şartları”) dikkate alınmalıdır.

- İlk olarak, spesifik olmayan ve genellikle ani ortaya çıkan ve bazen sürekli kusma ve karın ağrısının eşlik ettiği asteni, anoreksi, yorgunluk hali ve baş dönmesi
- İkinci olarak, uygun tedaviye rağmen epilepsi nöbetlerinin tekrarlaması

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 PT (protrombin zamanı) gösteren testler önemlidir. Eğer anormal derecede düşük PT değerleri saptanırsa ve özellikle diğer laboratuvar bulguları da mevcutsa (fibrinojen ve pıhtılaşma faktörlerinde önemli azalma, bilirubin düzeyinde yükselme ve transaminazlarda yükselme-Bkz. Bölüm 4.4), EPİLEPKİN tedavisi durdurulmalıdır ve bir tedbir olarak aynı metabolik yolu kullandıkları için, EPİLEPKİN ile birlikte veriliyorsa salisilat türevlerinin 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 transaminazlarında klinik belirti olmadan, geçici hafif bir yükseliş görülebilir.

Bu hastalarda daha geniş laboratuvar araştırması (protrombin düzeyi dahil) önerilir, gerekiyorsa doz ayarlanmalı ve parametrelerdeki değişikliklere bağlı olarak testler tekrarlanmalıdır.

Pankreatit

Bazen 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.

İstenmeyen sonuçlu pankreatit genelde küçük çocuklarda veya ciddi epilepsi nöbetleri veya beyin hasarı olan veya çoklu antikonvülsan tedavi kullanan hastalarda gözlenir.

Pankreatite eşlik eden karaciğer yetmezliği fatalite riskini artırır.

Akut karın ağrısı olan veya bulantı, kusma ve anoreksi gibi gastrointestinal şikayetleri olan hastalarda pankreatit düşünülmelidir ve eğer pankreatik enzim düzeyleri artmışsa tedavi kesilmeli ve uygun olan alternatif tedavi verilmelidir.

İntihar riski

Çeşitli endikasyonlarda antiepileptiklerle tedavi edilen hastalarda intihar düşünceleri ve intihar davranışı bildirilmiştir. Antiepileptik ilaçlar ile randomize, plasebo kontrollü klinik çalışmaların meta-analiz verisi de intihar düşünceleri ve intihar davranışı riskinde hafif bir

artış göstermiştir. Bu riskin nedeni bilinmemektedir ve eldeki verilerle valproat ile artmış riski göz ardı etmek mümkün değildir.

Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmeli ve uygun tedavi değerlendirilmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınlarının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Bilinen ya da şüpheli mitokondrial hastalığı olan hastalar:

Valproat mitokondrial DNA ve mitokondrial enzim polimeraz γ (POLG) enzimini kodlayan nükleer gende mutasyonların neden olduğu altta yatan mitokondrial hastalıkların klinik belirtilerini tetikleyebilir ya da kötüleştirebilir.

Özellikle, POLG geninde mutasyonların neden olduğu herediter nörometabolik sendromları (örn. Alpers-Huttenlocher Sendromu) olan hastalarda valproat ile tetiklenen akut karaciğer yetmezliği ve karaciğer ile ilişkili ölümler daha yüksek bir oranda raporlanmıştır.

POLG ile ilişkili bozukluklar aile öyküsü olan ya da POLG ile ilişkili bozukluğu düşündürecek semptomları (açıklanamayan ensefalopati, dirençli epilepsi (fokal, miyoklonik), başlangıçta status epileptikus, gelişme geriliği, psikomotor gerilik, aksonal sensorimotor nöropati, miyopati serebellar ataksi, oftalmopleji ya da oksipital auralı komplike migren) olan hastalarda düşünülmelidir. Bu bozuklukların tanısal değerlendirmesine yönelik güncel klinik uygulamalar doğrultusunda POLG mutasyon testi yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.3).

Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim

Lamotrojin ve penemlerle kombine kullanımı önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Kognitif veya ekstrapiramidal bozukluklar

Kognitif veya ekstrapiramidal bozukluklar, serebral atrofinin görüntüleme bulguları ile ilişkili olabilir. Bu nedenle ilaca bağlı ortaya çıkan klinik tablo, demans veya Parkinson hastalığı ile karıştırılabilir. Ancak bu tür ilaca bağlı kognitif veya ekstrapiramidal bozukluklar tedavi kesildiğinde ortadan kalkar (Bkz. Bölüm 4.8).

Tedaviye başlamadan önce karaciğer fonksiyon testleri gerçekleştirilmelidir (Bkz. Bölüm 4.3) ve daha sonra, özellikle riskli hastalarda ilk 6 ay için periyodik olarak tekrarlanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Özellikle tedavinin başlangıcında olmak üzere, birçok antiepileptikte olduğu gibi herhangi bir klinik belirti olmaksızın, transaminaz seviyelerinde izole ve geçici olarak orta seviyede bir

artış gözlenebileceği vurgulanmalıdır. Böyle bir durum söz konusu olduğunda, daha kapsamlı bir laboratuvar çalışması yapılması (özellikle protrombin zamanı), gerektiği takdirde dozlamının yeniden değerlendirilmesi ve parametrelerdeki değişikliklere bağlı olarak testlerin tekrar edilmesi önerilmektedir.

Hematolojik

Tedaviye başlamadan önce, 15 gün sonra ve tedavi sonunda, ve aynı zamanda cerrahi girişim 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 yaşın altındaki çocuklarda EPİLEPKİN 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 yetersizliği bulunan hastalarda, sodyum valproat kullanımı kontrendikedir. Bazı hastalarda stupor veya koma ile birlikte birkaç hiperamoniemi vakası görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.3).

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

Sistemik lupus eritematozus

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

Kilo artışı

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

Rabdomiyoliz

Karnitin palmitoiltransferaz (CPT) tip II eksikliği olan hastalar valproat kullanırken rabdomiyoliz riskinin daha yüksek olduğu konusunda uyarılmalıdır.

Alkol kullanımı

Sodyum valproatla tedavi sırasında alkol kullanımı önerilmez.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği olanlarda, valproik asidin serbest serum konsantrasyonlarının artabileceği göz önünde bulundurulmalı ve doz uygun şekilde 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

Kontrendike olan kombinasyonlar:

- *St. John's Wort (Sarı Kantaron):* Azalmış plazma konsantrasyonu riski ve antikonvülsan etkililikte azalma.

Önerilmeyen kombinasyonlar:

- *Lamotrijin:* Ciddi deri reaksiyonları (toksik epidermal nekroliz) riskinde artış. Ayrıca, lamotrijin plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelebilir (sodyum valproat ile azalmış hepatik metabolizma). Eğer birlikte uygulanması gerekli görülürse, yakından klinik takip gereklidir.
- *Penemler:* Valproik asit plazma konsantrasyonlarında belirlenemeyebilen hızlı bir düşüşe bağlı nöbet riski.

Kullanımda önlem alınmasını gerektiren kombinasyonlar:

- Asetazolamid: Artan ensefalopati riski ile birlikte, hiperamoniemi riskinde artış. Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.
- *Aztreonam*: Valproik asit plazma konsantrasyonunda düşmeye bağlı nöbet riski. Bu antibiyotikle tedavi sırasında ve sonrasında klinik takip, plazma miktar tayini ve olası antikonvülsan doz ayarlaması.
- *Karbamazepin*: Aşırı doz belirtileri ile karbamazepinin aktif metabolitinin artmış plazma konsantrasyonları. İlaveten, karbamazepin ile artmış hepatik metabolizmaya bağlı olarak azalmış valproik asit plazma konsantrasyonu. Klinik takip, plazma miktar tayini ve her iki antikonvülsanın dozunun ayarlanması
- Felbamat: Doz aşımı riski ile birlikte valproik asit konsantrasyonlarında yükselme. Felbamat ile kombine tedavi sırasında ve kombine tedavi kesildikten sonra, klinik takip, laboratuvar parametrelerinin takibi ve valproik asit dozunun ayarlanması gerekebilir.
- Östrojen içeren hormonal kontraseptifler dahil östrojen içeren ilaçlar: Östrojenler, valproat glukoronidasyonuna dahil olan UDP-glukuronozil transferaz (UGT) izoformlarının indükleyicileridir ve valproatın klerensini arttırabilirler, dolayısıyla valproat serum konsantrasyonlarında bir düşüşe neden oldukları ve potansiyel olarak valproat etkililiğini azalttıkları düşünülmektedir (Bkz. Bölüm 4.4). Valproat serum seviyelerinin takip edilmesi dikkate alınmalıdır. Bunun tersine, valproat enzim indükleyici etkiye sahip değildir; bunun sonucu olarak valproat, hormonal kontraseptif alan kadınlarda östroprogestatif ajanların etkililiğini azaltmaz.
- Nimodipin (oral kullanım ve parenteral yol ekstrapolasyonu): Plazma nimodipin konsantrasyonlarında %50 artış riski. Bu yüzden, hipotansif hastalarda nimodipin dozunun azaltılması gerekebilir.
- Fenobarbital ve primidon ekstrapolasyonu: Artan ensefalopati riski ile birlikte, hiperamoniemi riskinde artış. Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.
- Fenitoin ve fosfenitoin ekstrapolasyonu: Artan ensefalopati riski ile birlikte, hiperamoniemi riskinde artış. Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.
- Rifampisin: Valproik asidin karaciğerde metabolize olma oranının rifampisin tarafından arttırılmasına bağlı olarak nöbet riski. Klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi ve rifampisin ile tedavi sırasında ve sonrasında olası antikonvülsan doz ayarlamaları.

- Rufinamid: Özellikle 30 kg altı çocuklarda, rufinamid konsantrasyonunda olası yükselme. 30 kg'dan hafif çocuklarda: doz titrasyonundan sonra, toplam günlük doz olarak 600 mg aşılmamalıdır.
- Topiramet: Artan ensefalopati riski ile birlikte, hiperamoniemi riskinde artış. Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.
- Propofol: Kanda propofol seviyelerini artırması muhtemeldir. Valproat ile birlikte uygulandığında, propofol dozunda azaltma düşünülmelidir.
- Zidovudin: Metabolize olma oranının valproik asit tarafından azaltılmasına bağlı olarak, başlıca hematolojik etkiler olmak üzere, zidovudinin istenmeyen etki riskinde artış. Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır. Kombinasyonun ilk iki ayı sırasında anemi durumunu test etmek için kan sayımı gerçekleştirilmelidir.
- Zonisamid: Artan ensefalopati riski ile birlikte, hiperamoniemi riskinde artış. Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.

Diğer etkileşimler:

- Lityum: EPİLEPKİN'in serum lityum düzeyleri üzerine etkisi yoktur.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Valproat, aşağıdaki durumlarda kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4):

- Epilepsiyi tedavi edecek uygun bir alternatifin mevcut olduğu sürece gebelik sırasında
- Gebelik önleme programının koşulları yerine getirilmediği sürece çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

EPİLEPKİN, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda yalnızca diğer tedaviler etkisiz olduğunda ya da tolere edilemediğinde kullanılmalıdır. EPİLEPKİN tedavisine, özellikle aşağıdakilere olmak üzere, yalnızca gebelik önleme programına uyulduğu takdirde başlanabilir (Bkz. bölüm 4.4):

- Gebelik yoksa (tedavinin başında ve tedavi sırasında düzenli aralıklarla en az 25 mIU/ml hassasiyetli plazma gebelik testinde negatif sonuç)
- En az bir etkili doğum kontrol yöntemi kullanılıyorsa
- Gebelik sırasında valproat kullanımı riskleri hakkında bilgilendirme yapıldıysa

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda, fayda-risk dengesi tedavi sırasında düzenli aralıklarla (en az yılda bir kez) dikkatlice tekrar tekrar değerlendirilmelidir.

Gebelik dönemi

Uygun bir alternatif tedavi bulunduğu sürece, gebelikte epilepsi tedavisi olarak valproat kullanımı kontrendikedir (Bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Valproat kullanan bir kadın gebe kaldığında, alternatif tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesi için vakit kaybetmeden bir uzmana başvurulmalıdır.

Gebelik sırasında, maternal tonik klonik nöbetler ve hipoksiyle birlikte status epileptikus anne ve doğmamış çocuk için özel bir ölüm riski taşıyabilir.

Gebelikte valproatın bilinen risklerine rağmen ve alternatif tedavinin dikkatli bir şekilde değerlendirilmesinden sonra, istisnai durumlarda gebe bir kadının epilepsi için valproat alması gerekir:

- En düşük etkili doz kullanılmalıdır
- Günlük valproat dozu, gün boyunca alınacak birkaç küçük doza bölünmelidir. Yüksek pik plazma konsantrasyonlarından kaçınmak için diğer tedavi formülasyonlarından ziyade uzun salımlı formülasyon kullanımı tercih edilebilir (Bkz. Bölüm 4.2).

Gebeliğinde valproata maruz kalmış tüm hastalar ve partnerleri, maruziyet görülen gebelik hakkında değerlendirme ve tavsiye için teratoloji alanında deneyimli bir uzmana başvurulmalıdır.

- Nöral tüp defektlerinin veya diğer malformasyonların olası oluşumunu tespit etmek için özel prenatal izlem yapılmalıdır.

Teratojenisite ve nörogelişimsel etkiler

Valproatın hem monoterapisi hem de politerapisi anormal gebelik sonlanımları ile ilişkili olabilir. Mevcut veriler valproatı içeren antiepileptik politerapisinin konjenital malformasyon riskinin valproat monoterapisine göre daha fazla olduğunu ileri sürmektedir. Valproatın hem hayvan türlerinde hem de insanlarda plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.2).

Konjenital malformasyonlar

Bir meta analizden (kayıt çalışmaları ve kohort çalışmaları) elde edilen veriler gebelik sırasında valproat monoterapisi uygulanmış epileptik kadınlar tarafından dünyaya getirilen çocukların %10.73'ünde konjenital malformasyonlar ortaya çıktığını (%95 GA: 8.16-13.29) ve majör malformasyon riskinin bu popülasyonda arttığını (genel popülasyona oranla yaklaşık %2-3) göstermektedir. Risk doza bağlı olup altındaki dozlarda riskin olmadığı bir eşik doz belirlenmemektedir.

Mevcut veriler minör ve majör malformasyon insidansının arttığını göstermektedir. En yaygın malformasyon tipleri nöral tüp defektleri (yaklaşık %2 ila %3), fasiyel dismorfizm, yarık dudak ve damak, kraniostenoz, kardiyak, renal ve ürogenital defektler (özellikle hipospadias), ekstremitte defektleri (bilateral radius aplazisi dahil) ve vücudun çeşitli sistemlerini tutan çoklu anomalileri içermektedir.

Uterus içi valproata maruz kalmak ayrıca kulak ve/veya burun malformasyonları (ikincil etki) nedeniyle işitme bozukluğu/kaybına ve/veya işitme fonksiyonu üzerinde doğrudan toksisiteye neden olabilir. Vakalar hem tek taraflı hem de iki taraflı sağırılığı veya işitme bozukluğunu tanımlar. Tüm vakalar için sonuçlar bildirilmemiştir. Sonuçlar rapor edildiğinde, vakaların çoğu çözülmemiştir.

Nörogelişimsel bozukluklar

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

Uterusta valproata maruz kalmış okul öncesi çocuklarda yapılan çalışmalar bu çocukların %30-40'a varan bir bölümünde daha geç konuşma ve geç yürüme, zihinsel becerilerin düşük düzeyde

kalması, dil becerisinde yetersizlik (konuşma ve anlama) ve bellek sorunları gibi erken dönme gelişiminde gecikmeler ortaya çıktığını göstermektedir.

Uterusta valproata maruz kalmış okul çağındaki çocuklarda (6 yaş) ölçülen zeka katsayısının (IQ) diğer anti epileptiklere maruz kalmış çocuklarınkinden ortalama 7-10 puan düşük bulunmuştur. Karıştırıcı faktörlerin rolü dışlanamamakla birlikte, valproata maruz kalan çocuklarda zihinsel bozukluk riskinin maternal IQ'dan bağımsız olabileceğine ilişkin kanıt mevcuttur.

Uzun dönemdeki sonuçlara ilişkin veriler sınırlıdır.

Mevcut veriler, genel çalışma popülasyonu ile karşılaştırıldığında uterusta valproata maruz kalmış çocuklarda otistik spektrum bozukluğu (yaklaşık 3 kat) ve çocukluk çağı otizmi (yaklaşık 5 kat) riskinde artış olduğunu göstermektedir.

Bugüne kadar elde edilen sınırlı veriler uterusta valproata maruz kalmış çocuklarda dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) semptomları gelişme olasılığının daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Östrojen içeren ilaçlar

Östrojen içeren hormonal kontraseptifler dahil östrojen içeren tıbbi ürünler valproatın klerensini arttırabilirler, dolayısıyla valproat serum konsantrasyonlarında bir düşüşe neden oldukları ve potansiyel olarak valproat etkililiğini azalttıkları düşünülmektedir (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

Bir kadın gebelik planladığında:

Bir kadın gebe kalmayı planladığında, epilepsi yönetiminde deneyimli bir uzman valproat tedavisini tekrar değerlendirmeli ve alternatif tedavi seçeneklerini düşünmelidir. Gebe kalmadan ve doğum kontrolü bırakılmadan önce alternatif tedavi seçeneklerine geçilebilmesi için her türlü çaba sarf edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4). Böyle bir geçiş mümkün değilse, gebe kalmayı planlayan kadına aile planlaması hakkında bilgilendirilmiş kararını vermede destek olmak için valproatın doğmamış çocuk için risklerine ilişkin ek tavsiyelerde bulunulmalıdır. Gebelik öncesi ve gebelik sırasında folik asit takviyesi, tüm gebeliklerde meydana gelebilecek nöral tüp defekti riskini azaltabilir.

Doğum öncesi:

Doğumdan önce anneye özellikle trombosit sayımı, fibrinojen seviyeleri ve koagülasyon zamanı (aktive edilmiş parsiyel tromboplastin zamanı: aPTT) dahil olmak üzere koagülasyon testleri yapılmalıdır.

Yeni doğandaki riskler:

- Gebelik sırasında valproat kullanmış annelerden doğan yenidoğanlarda çok seyrek olarak hemorajik sendrom bildirilmiştir. Bu hemorajik sendrom trombositopeni, hipofibrinojenemi ve/veya diğer koagülasyon faktörlerinin azalması ile ilişkilidir. Afibrinojenemi de bildirilmiştir ve ölümcül olabilir. Bununla birlikte, bu sendrom fenobarbital ve enzim induksiyonu yapan diğer ajanlarla tetiklenen vitamin K faktörlerinin azalmasından ayırt edilmelidir. Annedeki normal hemostaz test sonuçları, yenidoğan bebekte hemostaz anormalliklerinin göz ardı edilmesini olası kılmaz. Bu nedenle yenidoğanda trombosit sayımı, fibrinojen plazma düzeyi, koagülasyon testleri ve koagülasyon faktörleri araştırılmalıdır.
- Anneleri gebeliğin üçüncü trimesterinde valproat kullanmış olan yenidoğanlarda hipoglisemi olguları bildirilmiştir.
- Anneleri gebelik sırasında valproat kullanmış olan yenidoğanlarda hipotiroidizm olguları bildirilmiştir.
- Anneleri gebeliğin son trimesterinde valproat kullanmış olan yenidoğanlarda geri çekilme sendromu (özellikle ajitasyon, irritabilite, hipereksitabilite, gerginlik, hiperkinezi, tonus bozuklukları, tremor, konvulziyonlar ve beslenme sorunları gibi) ortaya çıkabilir.

Post-natal izleme/çocukların izlenmesi:

Gebelik sırasında valproata maruz kalan çocuklarda nörogelişimsel davranış yakından izlenmeli ve gerektiğinde mümkün olduğunca erken şekilde uygun tedaviye başlanmalıdır.

Laktasyon dönemi

Valproat anne sütünde maternal serum düzeyinin %1 ile % 10'u arasında salgılanmaktadır. Tedavi edilen annelerin emzirdiği yenidoğan ve bebeklerde hematolojik bozukluklar gösterilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Emzirmenin bebek için yararı ve tedavinin anne için yararı dikkate alınarak emzirmenin kesilmesi ya da valproat tedavisinin kesilmesi/bırakılmasına kararı verilmelidir.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da EPİLEPKİN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve EPİLEPKİN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneđi/Fertilite

Valproat kullanan kadınlarda amenore, polikistik over ve testosteron düzeyinde artış bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.8). Valproat uygulaması erkeklerde fertiliteyi bozabilir (özellikle sperm motilitesinde azalma) (Bkz. bölüm 4.8). Olgu bildirimleri fertilite disfonksiyonunun tedavi kesildikten sonra geri dönüşlü olduğunu göstermektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanan hastalar, özellikle antikonvülsan politerapisi alıyorsa veya sersemlik halini arttırabilecek diğer ilaçlar ile birlikte bu ilacı kullanıyorsa, sersemlik hali yapabileceği riskine karşı uyarılmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler.

İstenmeyen etkiler aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilmiyor).

(Kist ve polipler de dahil olmak üzere) iyi huylu ve kötü huylu neoplazmlar

Seyrek: Miyelodisplastik sendrom

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın: Anemi, trombositopeni

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

Yaygın olmayan: Pansitopeni, lökopeni.

Seyrek: Kemik iliği aplazisi veya saf kırmızı kan hücresi aplazisi, agranülositoz, makrositik anemi, makrositoz.

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan: Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (IADHS), hiperandrojenizm (hirsutizm, virilizm, akne, erkek tipi alopesi ve/veya androjen hormon seviyesinde artışı) Seyrek: Hipotiroidizm (Bkz. Bölüm 4.6).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hiponatremi,

Seyrek: Hiperamoniemi* (Bkz. Bölüm 4.4), obezite

*Sıklıkla karaciğer fonksiyon testlerinde değişikliğe neden olmayan izole ve orta derecede hiperamoniemi ortaya çıkabilmektedir. Bu durum tedavinin kesilmesini gerektirmez. Nörolojik semptomların eşlik ettiği hiperamoniemi de bildirilmiştir. Bu vakalarda daha ileri tetkiklere başvurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Konfüzyonel durum, 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*, sedasyon, nöbetler*, bellek bozukluğu, baş ağrısı, nistagmus, bulantı veya baş dönmesi

Yaygın olmayan: Koma*, ensefalopati*, letarji*, geri dönüşümlü parkinsonizm**, ataksi, parestezi

Seyrek: Diplopi, tedavinin kesilmesini takiben birkaç hafta ya da birkaç ay içinde geriye dönebilen sinsisi veya yavaş başlangıçlı kognitif bozukluklar** (demansın tüm klinik özelliklerini gösterebilen) bildirilmiştir.

*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.

**Bu semptomlar serebral atrofinin görüntüleme bulguları ile ilişkili olabilir

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın: Sağırılık

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hemoraji (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8)

Yaygın olmayan: Kutanöz vaskülit, özellikle lökositoklastik vaskülit

Solunum, göğüs 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 gingival hiperplazi olmak üzere gingival bozukluklar, stomatit, üst karın ağrısı, diyare) görülebilir, bunlar çoğunlukla tedaviyi durdurmaya gerek kalmadan bir kaç gün içinde kendiliğinden ortadan kalkar.

* I.V enjeksiyonu takiben birkaç dakika içinde de ortaya çıkabilir ve birkaç dakika içinde kendiliğinden geçer

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

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Karaciğer hastalığı (Bkz. Bölüm 4.4).

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Geçici ve/veya doza bağlı alopesi, tırnak ve tırnak yatağı bozuklukları

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

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

Kas iskelet bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: EPİLEPKİN'le uzun süre tedavi gören hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteopeni, osteoporoz ve kırıklar. Sodyum valproatın kemik metabolizmasını etkileme mekanizması henüz belirlenmemiştir.

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

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Yaygın: Üriner inkontinans

Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği

Seyrek: Enürezis, üriner inkontinans, tubulointerstisyel nefrit, geri dönüşümlü Fanconi sendromu

Üreme sistemi hastalıkları ve meme hastalıkları

Yaygın: Menstrüel düzensizlikler

Yaygın olmayan: Amenore

Seyrek: Spermatogenez üzerine etki (özellikle sperm motilitesinde azalma) (Bkz. Bölüm 4.6), polikistik over

Konjenital kalıtsal/genetik hastalıklar

Konjenital malformasyonlar ve nörogelişimsel bozukluklar (Bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

Genel ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Hipotermi, şiddetli olmayan periferik ödem

Bilinmiyor: Tekrarlayan enjeksiyonlar yapılması durumunda bölgesel doku nekrozu riski.

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı*

Seyrek: Koagülasyon faktörlerinde azalma (en az birinde), koagülasyon testlerinde anormallik (protrombin zamanında uzama, aktive parsiyel tromboplastin zamanında uzama, trombin zamanında uzama, INR'de uzama gibi) (Bkz. Bölüm. 4.4 ve 4.6), vitamin B8 (biotin) eksikliği/biotinidaz eksikliği.

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Akut, ağır doz aşımının belirtileri; bir dereceye kadar derin olabilen hafif koma hali dahil, müsküler hipotoni, hiporefleksi, miyozis, metabolik asidoz, solunum fonksiyonlarının bozulması, hipotansiyon ve dolaşım kollapsı/kardiyovasküler şoktur.

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 ciddi vakalarda eğer gerekirse renal diyaliz yapılabilir.

Bu tip zehirlenmede prognoz genelde olumludur. Ancak, birkaç ölüm raporlanmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Yağ asidi türevleri, 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 dokümanate edilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

- Sodyum valproatın oral ve I.V uygulama sonrasındaki biyoyararlanımı %100'e yakındır.
- Oral uygulama sonrasında hızla absorbe olur ve sabit plazma yoğunluğuna 3-4 günde ulaşılır. Enjektabl form ile sabit konsantrasyonlara birkaç dakikada ulaşılır ve bu konsantrasyon intravenöz infüzyon ile korunur.

Dağılım

- Dağılım hacmi esas olarak kanla ve hareketli hücre dışı sıvılarla sınırlıdır. Valproat BOS ve beyine geçer.
- Valproat plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır; Bu bağlanma doza bağlı ve doyurulabilir özelliktedir.
- Terapötik etki için gerekli olan minimum serum konsantrasyonu 40-50 mg/l olup aralık 40 mg/l-100 mg/l arasındadır. Eğer daha yüksek plazma seviyelerinin gerekli olduğu tespit edilirse, beklenen faydalara karşı, özellikle doza bağımlı etkiler olmak üzere yan etki oluşma riski değerlendirilmez. Bununla beraber, 150 mg/l'nin üstündeki düzeyleri sürdürmek için doz azaltılması gereklidir.

Plasenta transferi (Bkz. Bölüm 4.6):

Valproat, hayvan türlerinde ve insanlarda plasenta bariyerini geçer:

- o hayvan türlerinde valproat plasentayı insanlarda olduğu gibi aşıyor,
- o insanlarda, çeşitli yayınlar doğumda yenidoğanların göbek kordonundaki valproat konsantrasyonunu değerlendirmiştir. Göbek kordonundaki valproat serum konsantrasyonu, fetüslerde annelerinkine benzer veya biraz daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon

- Valproatın sitokrom P450 metabolik sisteminde enzim indüklemeye etkisi bulunmamaktadır. Diğer antiepileptiklerin aksine, kendinin ve diğer ilaçların (örneğin östroprogestojen ve oral antikoagülan) metabolizmasını artırmaz.
- Sodyum valproat, glukuronidasyon ve beta-oksidasyon yoluyla metabolize olduktan sonra esas olarak idrarla (%3'ü değişmeden) atılır.
- Diğer tıbbi ürünlerle (örn. primidon, fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin gibi) birlikte kullanımda, enzim indüksiyonuna bağlı olarak yarılanma ömrü 4-9 saate düşebilir.

Eliminasyon

- Yarılanma ömrü yaklaşık 15-17 saattir.
- Valproat molekülü diyaliz edilebilir fakat hemodiyaliz sadece valproatın kandaki serbest formunu etkiler (yaklaşık % 10).

Hastalardaki karakteristik özellikler:

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriyatrik popülasyon:

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

Gebelik:

Gebeliğin üçüncü trimestrinde dağılım hacminin artmasıyla, hepatik ve renal klerens artar ve sabit doz uygulanmasına rağmen serum konsantrasyonlarında düşüş görülebilir.

Gebelik döneminde plazma proteinlerine bağlanmada değişiklik olabileceği ve serbest (terapötik olarak aktif) valproat düzeylerinin artabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

Karaciğer bozukluğu olan hastalar:

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

Böbrek bozukluğu olan hastalar:

Böbrek bozukluğu olan hastalarda yarılanma ömrü uzar.

5.3. Klinik öncesi 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 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, subkütan fibrosarkomaların insidansında istatistiksel açıdan anlamlı bir artış ve valproik asit alan erkek farelerde, selim akciğer adenomları için istatistiksel açıdan anlamlı bir doza-bağlı eğilimdir. Bu bulguların insanlar için önemi bilinmemektedir.

Hayvan çalışmaları, uterus içine valproat maruziyetinin, sıçan ve farelerin işitsel sistemlerinde fiziksel ve fonksiyonel anormalliklerle sonuçlandığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Liyofilize toz

Enjeksiyonluk su

Çözücü

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

EPİLEPKİN diğer intravenöz maddelerle aynı I.V. yoldan uygulanmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

Beyaz liyofilize kek içeren flakon: 24 ay

Çözücü içeren ampul: 24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C altındaki oda sıcaklığında saklanır.

Rekonstitüe edilen çözeltiler 2-8°C’de 24 saat saklanabilir.

6.5. Ambalajın nitelięi ve içerięi

Her ambalaj 4 flakon ve 4 ampul içerir.

Flakon: 4 adet beyaz liyofilize kek içeren tip I renksiz cam flakon,

Ampul: 4 adet 4 ml enjeksiyonluk su içeren 5 mL’lik tip I renksiz cam ampul

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

Rekonstitüe etmek için, ambalaj içinde bulunan çözücüyü (4 ml) flakona enjekte ediniz, çözümlenmesini sağlayınız ve gereken dozu enjektöre çekiniz. Çözücünün sodyum valproatla yer değiştirmesine bağlı olarak, rekonstitüe sodyum valproat çözeltilerinin konsantrasyonu 95 mg/mL’dir.

İntravenöz çözeltiler PVC, polietilen veya cam kaplarla kullanım için uygundur.

Her EPİLEPKİN flakonu tek bir dozun enjeksiyonu içindir. Kullanımdan hemen önce rekonstitüe edilmeli ve rekonstitüe EPİLEPKİN çözeltilerini içeren infüzyon çözeltileri 24 saat içinde (2-8°C’de saklanarak) kullanılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi atıklar kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2021/73

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.03.2021

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ