KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

DEPAKİN HAMİLELİK SIRASINDA KULLANILDIĞINDA DOĞMAMIŞ ÇOCUĞA CİDDİ ZARARLAR VEREBİLİR

Rahim içindeyken valproata maruz kalan çocuklarda ciddi gelişim bozuklukları (ruhsal ve fiziksel), davranış bozuklukları (vakaların % 30 ila 40'ı kadarı) ve/veya doğum kusuru (vakaların yaklaşık % 11'i) gelişme riski yüksektir.

Kız çocukları ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar:
- Valproat tedavisi epilepsi 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).
- Düzenli tedavi incelemelerinde fayda ve risk dikkatle yeniden değerlendirilmelidir.

Ergenler ve çocuk sahibi olma potansiyeline sahip erkekler
- DEPAKİN tedavisinin epilepsi tedavisinde deneyimli bir uzman tarafından başlatılması ve denetlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DEPAKİN 400 mg/4 mL I.V. enjeksiyonluk çözelti için liyofilize toz ve çözücü
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Sodyum valproat 400 mg
Her şişe 400 mg sodyum valproat tozu içerir.
Rekonstitüsyondan sonra, 1 mL çözelti 100 mg sodyum valproat içerir.
Yardımcı madde(ler):
Bilinen etkiye sahip yardımcı maddeler: Flakon başına 55 mg sodyum (Bölüm 4.4'e bakınız).
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için liyofilize toz IV
Toz; beyazımsı toz.
Çözelti; berrak ve renksiz sulu çözeltidir.
Rekonstrüksiyondan sonra: berrak, renksiz sıvı

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

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

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

Günlük doz, uzman hekim tarafından bireysel olarak belirlenecek ve izlenecektir. Günlük dozaj yaşa ve vücut ağırlığına bağlıdır; bununla birlikte, bireylerin valproata duyarlılığındaki geniş değişkenlik de dikkate alınmalıdır. Her hasta için en düşük etkili dozu belirlemek amacıyla günlük doz klinik yanıta göre ayarlanmalıdır.

Günlük doz, serum konsantrasyonu ve terapötik etki arasında net bir korelasyon gösterilememiştir. Terapötik aralık genellikle 40-100 mg/L (300-700 µmol/L)'dir.

Klinik yanıt izlemine ek olarak, yeterli nöbet kontrolü sağlanamadığında veya advers reaksiyonlardan şüphelenildiğinde valproik asit plazma düzeylerinin belirlenmesi düşünülebilir.

Yetişkinler

Valproat kullanan hastalar için oral uygulamadan intravenöz uygulamaya geçiş

Oral yoldan valproat ile tedavi edilen hastalar aynı günlük doz ile tekrarlanan veya sürekli infüzyon şeklinde tedavi edilebilir. İntravenöz uygulamaya son oral dozdan 6 saat sonra başlanır (örneğin, cerrahi müdahale öncesinde):

Son oral doz alımından sonraki 4 ila 6 saat arasında, % 0,9'luk sodyum klorür çözeltisi içinde intravenöz yolla sodyum valproat uygulaması:

- 24 saati geçen sürekli infüzyon şeklinde,
- ya da bölünmüş dozlarda 4 kez tekrarlanan birer saatlik infüzyonlar şeklinde uygulanır.

Valproat ile tedaviye başlayan hastalar için

DEPAKİN ile tedaviye başlanırken, önerilen doz genellikle 3-5 dakika boyunca yavaş intravenöz enjeksiyon olarak 15 mg/kg'dır ve ardından 1 mg/kg/saat dozunda sürekli veya tekrarlanan infüzyon uygulanır. Önerilen günlük doz 20-30 mg/kg'dır.

Valproatın intravenöz uygulamasından oral uygulamaya geçiş

İnfüzyon durdurulduğunda, tedavinin sürekliliğini sağlamak için aynı dozda oral formülasyon ile tedaviye hemen başlanmalıdır. Oral formülasyon ile tedaviye mümkün olan en kısa sürede geçilmesi düşünülmelidir. İki haftadan uzun süre intravenöz valproat kullanımı ile ilgili çalışma bulunmamaktadır.

Valproat ile kombinasyon halinde kullanılan tedaviler için bkz. Bölüm 4.5.

Uygulama şekli:
DEPAKİN, tek kullanımlıktır. DEPAKİN, doğrudan yavaş intravenöz enjeksiyonla veya infüzyon yoluyla uygulanabilir. Diğer tıbbi ürünler de infüzyon yoluyla uygulandığında, ayrı bir intravenöz yol kullanılmalıdır. İnfüzyon içinnormal 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:

Karaciğer yetmezliği:
Aynı metabolik yolu kullandıkları için DEPAKİN ve salisilatlar aynı anda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.8).

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

Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda dozun azaltılması, hemodiyaliz hastalarında dozun artırılması gerekebilir. Sodyum valproat diyaliz edilebilirdir (bkz. Bölüm 4.9). Doz, hastanın klinik takibine göre ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Pediyatrik popülasyon:
Valproat kullanan pediyatrik hastalar için oral tedaviden intravenöz tedaviye geçiş
Oral valproat ile tedavi edilen pediyatrik hastalar, bir sonraki oral doz yerine intravenöz uygulamaya başlanarak (örneğin cerrahi müdahale öncesinde) aynı günlük dozu tekrarlanan veya sürekli infüzyon şeklinde alabilir.

Valproat ile tedaviye başlayan pediyatrik hastalar için:
10 yaşın üzerindeki çocuklarda ve adolesanlarda: Önerilen doz yetişkin hastalar ile aynıdır, yukarıdaki "Yetişkinler" başlıklı paragrafa bakınız.

10 yaşına kadar olan çocuklarda: Önerilen doz genellikle yavaş intravenöz enjeksiyon olarak uygulanan 20-30 mg/kg'dır ve ardından 1 mg/kg vücut ağırlığı/saat dozunda sürekli veya tekrarlanan infüzyon uygulanır, bkz. Bölüm 5.2.

3 yaşın altındaki çocuklarda kullanım için bkz. Bölüm 4.4.

Geriyatrik popülasyon:
Sodyum valproatın farmakokinetikleri yaşlılarda farklılık göstermekle birlikte, dozun nöbet kontrolüne göre ayarlanması gerektiği için bunun klinik etkisi sınırlıdır.

Kız çocukları ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar
DEPAKİN, epilepsi tedavisinde deneyimli bir uzman tarafından başlatılmalı ve denetlenmelidir. Valproat, diğer tedaviler etkisiz olmadığı veya tolere edilmediği sürece kız çocuklarda ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kullanılmamalıdır.

Valproat, Valproat Gebelik Önleme Programına (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4) göre reçete edilir ve verilir.

Düzenli tedavi incelemelerinde fayda ve risk dikkatle yeniden değerlendirilmelidir.

Valproat tercihen monoterapi olarak ve mümkünse uzun süreli salınımlı formülasyon olarak etkili en düşük dozda reçete edilmelidir. Günlük doz en az iki tek doza bölünmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Ergenler ve çocuk sahibi olma potansiyeli olan erkekler
DEPAKİN tedavisinin epilepsi tedavisinde deneyimli bir uzman tarafından başlatılması ve denetlenmesi önerilir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6).

4.3. Kontrendikasyonlar

DEPAKİN'in aşağıdaki durumlarda kullanımı kontrendikedir:

- Uygun bir alternatif tedavinin mevcut olması durumunda gebelikte (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, divalproat , valpromid veya ilaç içindeki yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık hikayesi olanlarda
- Akut hepatit
- Kronik hepatit
- Kişide veya ailede özellikle ilaca bağlı ağır hepatit hikayesi olanlarda
- Hepatik porfiri
- Bilinen üre döngüsü bozuklukları olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4)
- Düzeltilmemiş primer sistemik karnitin eksikliği olan hastalarda (bkz. Bölüm 4.4)
- Mitokondriyal enzim polimeraz gama (POLG) enzimini kodlayan nükleer gende mutasyonun neden olduğu mitokondrial hastalığı (örn. Alpers-Huttenlocher Sendromu) olan hastalarda ve POLG ile ilişkili bozukluk şüphesi olan 2 yaşından küçük çocuklarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4)
- St. John's Wort ile birlikte kullanımında (bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Özel uyarılar

Gebelik Önleme Programı
Valproat, yüksek teratojenik potansiyele sahiptir ve uterusta 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.

DEPAKİN aşağıdaki durumlarda kontrendikedir:
Epilepsi tedavisinde
- Uygun bir alternatif tedavinin mevcut olması durumunda gebelikte (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.6)
- Gebelik Önleme Programı koşulları yerine getirilmediği takdirde çocuk doğurma potansiyeli olan 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 riski değerlendirilmelidir.
- Hasta, konjenital malformasyon ve nörogelişimsel bozukluk riskini ve bu risklerin uterus içi 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 tedavisinde deneyimli bir uzman tarafından tedavinin düzenli (en az yılda bir) olarak incelenmesi gerektiğini bilmelidir.
- Hasta, konunun zamanında ele alınması için 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 riskleri ve alınması gereken önlemleri anladığını onaylamalıdır (Yıllık Risk Onam 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 görülür görülmez bir uzmanla görüşmeleri gerektiğini anlamalarını sağlamalıdır.
- Reçete edenler, menarş görülen kız çocuklarının ebeveynlerine/bakıcılarına konjenital malformasyon ve nörogelişimsel bozukluk riskleri ve bu risklerin valproata uterus içi maruz kalan çocuklar için ciddiyeti üzerine kapsamlı bilgi verilmesini sağlamalıdır.
- Menarş görülen hastalarda, reçete yazan uzman valproat tedavisi gerekliliğini her yıl tekrar 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. 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 gebelik testinden (en az 25 mIU/mL'lik bir duyarlılığa sahip plazma gebelik testi) 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 görülmüyor 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). İlacı reçete eden hekimler, östrojen içeren ilaçlarla tedaviyi başlatırken veya durdururken, klinik yanıtı takip etmelidir (epilepsi kontrolü veya duygudurum 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 yeniden inceleme sırasında "Yıllık Risk Onam Formu"nu ele almalı ve hastanın bu formun içeriğini anladığından emin olmalıdır. Yıllık Risk Onam Formu, reçete eden ve hasta (ya da yasal temsilcisi) tarafından doldurulmalı ve imzalanmalıdır.

Gebelik planlama

Epilepsi olan 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 4.6). Tedavide böyle bir değişiklik mümkün değilse, gebe kalmayı planlayan kadına ebeveynlik planlaması hakkında bilinçli karar vermesine destek olmak için valproatın doğmamış çocuk için risklerine ilişkin ek tavsiyelerde bulunulmalıdır.

Gebelik durumunda

Valproat kullanan bir kadının gebe kalması durumunda, 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 alanında deneyimli bir uzmana yönlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Hekimler aşağıdakileri sağlamalıdır:
- Her valproat verildiğinde beraberinde hastaya yönelik hazırlanmış "hasta klavuzu" da verilmeli ve hastanın bu klavuzun 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, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda valproat kullanımına ilişkin uyarıları (teratojenite (konjenital malformasyonlar) ve fetotoksisitesi (nörogelişimsel bozukluklar)) pekiştirmek, valproat kullanımına ilişkin tavsiyeler sağlamak ve Gebelik Önleme Programının detaylarını sunmak için eğitim materyalleri sağlamıştır. Valproat kullanan çocuk doğurma potansiyeli olan tüm kadınlara bir hasta kılavuzu sağlanmalıdır.

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

Adolesanlarda ve çocuk sahibi olma potansiyeline sahip erkek hastalarda kullanım
Retrospektif bir çalışmadan elde edilen veriler, babaları konsepsiyondan önceki üç ay içinde valproat ile tedavi edilen çocuklar, babaları lamotrijin veya levetirasetam ile tedavi edilen çocuklarla ile karşılaştırıldığında, babaları valporat ile tedavi gören çocukların nörogelişimsel bozukluk (NDD) riskinde artış olduğunu düşündürmektedir (bkz. Bölüm 4.6). Bu çalışmanın sınırlamaları, bu aşamada bu potansiyel risk hakkında sonuç çıkarılmasına izin vermemektedir ve ek verilere ihtiyaç vardır.

Bir önlem olarak, reçeteyi yazan kişi adolesanları ve çocuk sahibi olabilecek erkek hastaları bu potansiyel risk konusunda bilgilendirmelidir (bkz. bölüm 4.6).

Reçeteyi yazan kişi, hasta ile aşağıdaki konuları tartışmalıdır:
• Valproat ile tedavi sırasında ve tedaviyi bıraktıktan sonra en az üç ay boyunca, partnerleri de dahil olmak üzere, etkili doğum kontrol önlemlerine ihtiyaç duyulması,
• Valproat tedavisi sırasında ve tedavi kesildikten sonraki en az üç ay boyunca sperm bağışlamamak (bkz. Bölüm 4.6).

Adolesanlarda ve çocuk sahibi olma potansiyeline sahip erkek hastalarda valproat ile tedavi, valproatın hasta için en uygun tedavi olmaya devam edip etmediğini değerlendirmek üzere reçeteyi yazan kişi tarafından düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Çocuk sahibi olmayı planlayan erkek hastalar için terapötik alternatifler düşünülmeli ve hastalarla tartışılmalıdır. Bireysel durumlar vaka bazında değerlendirilmelidir. Epilepsi yönetiminde uzman bir doktordan tavsiye alınması önerilir.

Sağlık çalışanlarının yanı sıra adolesanlar ve çocuk sahibi olmayı planlayan erkek hastalar için risk azaltma belgeleri mevcuttur. Valproat tedavisinin başlatılması sırasında ve her yıl tedavinin yeniden değerlendirilmesi sırasında uzman hekim ile hasta (veya yasal temsilcisi) tarafından bir risk onam formu kullanılmalı ve usulüne uygun şekilde doldurulup imzalanmalıdır. Valproat kullanan adolesanlara ve çocuk sahibi olmayı planlayan erkeklere, bir hasta kılavuzu sağlanmalıdır.

Kötüleşen nöbetler
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.

Bu tıbbi ürün vücutta valproik asite dönüştüğünden, olası bir valproik asit doz aşımını önlemek amacıyla, aynı şekilde dönüşüme uğrayan diğer tıbbi ürünlerle (örn. divalproat, valpromid) kombine edilmemelidir.

Lokal doku nekrozu riski
İlacın kesinlikle intravenöz yoldan verilmesi gereklidir. İntramüsküler yoldan enjekte edilmemelidir.

Ciddi karaciğer yetmezliği (Hepatopati)
Oluşma şartları:
Bazen fatalite ile de sonuçlanabilen, ciddi karaciğer bozukluğu vakaları çok nadir olarak bildirilmiştir. Beyin hasarı, zeka geriliği ve/veya karnitin eksikliğiyle ilişkili epilepsi dahil olmak üzere ciddi epilepsisi, karnitin eksikliği, üre siklus bozuklukları, POLG mutasyonları gibi mitokondriyal bozukluklar dahil konjenital bir metabolik hastalığı (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4) veya genetik kaynaklı dejeneratif bir hastalığı olan bebekler ve 3 yaşından küçük çocuklar, en fazla risk altında olan gruptur. 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 özellikle risk altındaki hastalarda karaciğer fonksiyon testi yapılmalı ve daha sonra tedavinin ilk 6 ayında karaciğer fonksiyonu düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Karaciğer toksisiteleri ile ilgili olduğu bilinen eş zamanlı tedaviler değiştirilirse (doz artışı veya yeni tedavi), karaciğer fonksiyon testleri tekrar yapılmalıdır (ayrıca salisilatlar, kannabidiol de dahil olmak üzere diğer antikonvülzanlar ile gelişen karaciğer hasarı riski için bkz. Bölüm 4.5).

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), DEPAKİN tedavisi durdurulmalıdır ve bir tedbir olarak aynı metabolik yolu kullandıkları için, DEPAKİN ile birlikte veriliyorsa salisilat türevlerinin kullanımı da kesilmelidir.

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 antiepileptik kombinasyon tedavisi olan hastalarda gözlenir.

Pankreatite eşlik eden karaciğer yetmezliği fatalite riskini arttırır.

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 düşüncesi ve davranışı

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 yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Bilinen ya da şüpheli mitokondriyal hastalığı olan hastalar

Valproat mitokondriyal DNA ve mitokondriyal enzim polimeraz gama (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).

Ciddi kutanöz advers reaksiyonlar ve anjiyoödem
Valproat tedavisi ile ilişkili olarak Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu (DRESS) sendromu, eritema multiforme ve anjiyoödem gibi ciddi kutanöz advers reaksiyonlar bildirilmiştir. Hastalar, ciddi deri reaksiyonlarının belirti ve semptomları hakkında bilgilendirilmeli ve yakından izlenmelidir. Ciddi kutanöz advers reaksiyonlar veya anjiyoödem belirtileri gözlemlenirse, hızlı bir değerlendirme yapılması gereklidir ve ciddi kutanöz advers reaksiyonlar veya anjiyoödem tanısı doğrulanırsa tedavi kesilmelidir.

Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim
Lamotrojin ve/veya penemlerle (karbapenemler) 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).

Kullanım önlemleri
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 dozajın 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 hematom durumunda kan kontrolleri (trombosit sayımı dahil kan sayımı, kanama zamanı ve koagülasyon testleri) yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.8).

Üre siklus bozuklukları ve hiperamoniyemi riski
Bu tıbbi ürün üre döngüsü enzim eksikliği olan hastalarda kontrendikedir. Üre döngüsünde enzim eksikliğinden şüphelenildiğinde, valproat ile hiperamonyemi riski nedeniyle tedaviden önce metabolik testler yapılmalıdır. Bu hastalarda stupor veya koma ile ilişkili birkaç hiperammonemivakası görülmüştür (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Valproik asit içeren ürünlerle tedavi sırasında serum amonyak düzeyinde artış (hiperamonyemi) meydana gelebilir. Bu sebeple apati, uyku hali (somnolans), kusma, hipotansiyon, nöbet sıklığında artış gibi semptomların görülmesi durumunda serum amonyak ve valproik asit düzeyleri belirlenmeli; gerekirse ürünün dozu azaltılmalıdır.

Böbrek yetmezliği
Böbrek yetmezliği olan hastalarda, valproik asidin serbest serum konsantrasyonlarının artabileceği göz önünde bulundurulmalı ve doz uygun şekilde azaltılmalıdır.

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

Hemodiyaliz alan hastalarda, dozu arttırmak gerekebilir. Valproat diyalize edilebilirdir (bkz. Bölüm 4.9). Tek başına plazma konsantrasyonlarının izlenmesi yanıltıcı olabileceğinden, dozaj klinik tabloya göre ayarlanmalıdır.

Hipokarnitinemi riski altındaki hastalar
Valproat uygulaması hiperamonyemiye (hiperamonyemik ensefalopatiye neden olabilen) yol açabilen hipokarnitineminin başlamasını veya kötüleşmesini tetikleyebilir. Esasen hipokarnitinemiye yönelik risk faktörleri olan ya da halihazırda hipokarnitinemisi olan hastalarda karaciğer toksisitesi, hipoketotik hipoglisemi, kardiyomiyopati dahil miyopati, rabdomiyoliz, Fanconi sendromu gibi diğer semptomlar gözlemlenmiştir. Valproat ile tedavi edildiklerinde semptomatik hipokarnitinemi riski artan hastalar, karnitin ile ilgili mitokondriyal hastalıklar dahil olmak üzere metabolik bozuklukları olan hastalar (ayrıca bkz. Bölüm 4.4, "Bilinen ve şüpheli mitokondriyal hastalığı olan hastalar" ve "Üre siklus bozuklukları ve hiperamonyemi riski"), besinsel karnitin alım bozukluğu olan hastalar, 10 yaşından küçük hastalar ve pivalat-konjuge tıbbi ürünler veya diğer antiepileptikler ile eş zamanlı olarak tedavi edilen hastalardır.

Hastalar; ataksi, bilinç değişikliği, kusma gibi hiperamonyemi belirtilerini derhal bildirmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Hipokarnitinemi semptomları gözlemlendiğinde karnitin takviyesi düşünülmelidir.

Primer sistemik karnitin eksikliği ve tedavi edilmiş hipokarnitinemisi olan hastalar, ancak valproat ile tedavinin faydaları, bu hastalara yönelik risklere ağır bastığı takdirde ve alternatif tedavi mevcut olmadığında valproat ile tedavi edilebilir. Bu hastalarda karnitin izlenmelidir.

Altta yatan karnitin palmitoiltransferaz (CPT) tip II eksikliği olan hastalar, valproat alırken artan rabdomiyoliz riski hakkında uyarılmalıdır. Bu hastalarda karnitin takviyesi düşünülmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.5, 4.8 ve 4.9).

Rabdomiyoliz riski:
Altta karnitin palmitoiltransferaz (CPT) II eksikliği olan hastalar, valproat alırken artan rabdomiyoliz riski konusunda uyarılmalıdır. Bu hastalarda karnitin takviyesi düşünülmelidir (ayrıca bkz. Bölüm 4.5, 4.8 ve 4.9).

Bağışıklık sistemi reaksiyonları
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, gerekli düzenlemeler yapılmalıdır.

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

Alkol kullanımı
Sodyum valproatla tedavi sırasında alkol kullanımı önerilmez.

Pediyatrik populasyon
3 yaşın altındaki çocuklarda valproat reçete edilecekse monoterapi önerilir, ancak tedaviye başlamadan önce potansiyel yararına karşılık karaciğer harabiyeti veya pankreatit riski bu gruptaki hastalarda değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

3 yaşın altındaki çocuklarda aynı zamanda salisilat kullanımı, karaciğer toksisitesi (ayrıca bkz. Bölüm 4.4) ve kanama riski nedeniyle önerilmemelidir. Karaciğer toksisitesi riski nedeniyle 3 yaşın altındaki çocuklarda salisilatların birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (ayrıca bkz. Bölüm 4.5).

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

Tedaviden önce, tedaviden 15 gün sonra, tedavinin sonunda ve ayrıca cerrahi bir prosedürden önce hematoloji muayenesinin (trombositler, kanama zamanı ve pıhtılaşma paneli dahil olmak üzere tam kan sayımı) yapılması önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.8 hematom veya spontan kanama durumunda).

Araştırmalar
Diğer antiepileptiklerde olduğu gibi, valproik asit tedavisinin başlangıcında transaminazların herhangi bir klinik semptom olmaksızın geçici olarak yükselebileceği dikkate alınmalıdır. Bu durumlarda daha kapsamlı laboratuvar testlerinin (INR dahil) yapılması önerilir. Nadir durumlarda, bazen kusma ve iştah kaybıyla birlikte, zararsız, genellikle geçici bulantı da meydana gelebilir ve kendiliğinden veya dozun azaltılmasından sonra gerileyebilir.
Pıhtılaşma durumu, bir cerrahi prosedürden önce ve yaralanma veya spontan kanama durumunda (trombositlerle birlikte kan hücresi sayımı, kanama süresi ve pıhtılaşma faktörleri dahil) kontrol edilmelidir.

Hasta eş zamanlı olarak K vitamini antagonisti alıyorsa INR'nin yakından izlenmesi önerilir.
Tedavi başlangıcında hastalar olası kilo alımı konusunda bilgilendirilmelidir. Uygun kilo kontrolü önlemleri alınmalıdır.

Ek not:
Doza bağlı olmayan istenmeyen etkiler gözlenirse ilacın kesilmesi gerekir.

Kemik iliği hasarı
Daha önce kemik iliği hasarı olan hastalar sıkı bir şekilde izlenmelidir.

Sodyum
Bu tıbbi ürün DSÖ tarafından erişkin için önerilen maksimum günlük 2 g sodyum alım miktarının % 2,8'ine eşdeğer şişe başına 55 mg sodyum içerir.

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 mevcuttur.

Önerilmeyen kombinasyonlar:

- *Lamotrijin:*

Ciddi deri reaksiyonları riskinde artış mevcuttur (Lyell sendromu).
Ayrıca, lamotrijin plazma konsantrasyonlarında artış meydana gelebilir (sodyum valproat ile azalmış hepatik metabolizma)

Eğer birlikte uygulanması gerekli görülürse, yakından klinik takip gereklidir.

- *Penemler (Karbapenemler):*

Valproik asit plazma konsantrasyonlarında belirlenemeyebilen hızlı bir düşüşe bağlı nöbet riski bulunmaktadır.

Valproik asit ve karbapenemlerin eş zamanlı uygulanması, valproik asidin plazma konsantrasyonlarında yaklaşık iki günde % 60 ila % 100 civarı bir oranda azalmaya neden olmuştur. Hızlı başlangıç ve plazma konsantrasyonlarının azalma derecesi nedeniyle, valproik asit üzerinde stabilize edilmiş izlenemeyen hastalarda karbapenemlerin eş zamanlı uygulanmasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Kullanımda önlem alınmasını gerektiren kombinasyonlar:

- *Asetazolamid:*

Artan ensefalopati riski ile birlikte, hiperamoniyemi riskinde artış mevcuttur.
Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.

- *Aztreonam:*

Valproik asit plazma konsantrasyonunda düşmeye bağlı nöbet riski mevcuttur.
Bu antibiyotikle tedavi sırasında ve sonrasında klinik takip, plazma miktar tayini ve olası antikonvülsan doz ayarlaması gereklidir.

- *Karbamazepin:*

Aşırı doz belirtileri ile karbamazepinin aktif metabolitinin artmış plazma konsantrasyonları. İlaveten, karbamazepin ile artmış hepatik metabolizmaya bağlı olarak azalmış valproik asit plazma konsantrasyonu mevcuttur.

Klinik takip, plazma miktar tayini ve her iki antikonvülsanın dozunun ayarlanması gereklidir.
Karbamazepin ve valproik asit ile kombinasyon tedavisi sırasında, karbamazepin toksisitesinin valproik asit tarafından potensiyelizasyonuna atfedilebilecek semptomlar tanımlanmıştır.
Özellikle kombinasyon tedavisinin başlangıcında klinik monitorizasyon yapılmalıdır ve gerektiği durumlarda doz ayarlanmalıdır.

-Klozapin
Valproat ve klozapin ile eş zamanlı tedavi, klozapine bağlı nötropeni ve miyokardit riskini artırabilir. Valproat ve klozapinin eş zamanlı kullanımı gerekli ise, bu iki etkinin dikkatli bir şekilde izlenmesi gereklidir.

- *Felbamat:*
Doz aşımı riski ile birlikte serum valproik asit konsantrasyonlarında yükselme mevcuttur.

Valproik asit, felbamatın ortalama klirensini % 16'ya kadar azaltabilir

Felbamat valproik asit atılımını % 22 ila % 50 oranında azaltır ve sonuç olarak valproik asidin serum konsantrasyonunda doza bağlı bir artışa neden olur. Valproat seviyesi izlenmelidir.

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 indükleyicileridirler ve valproatın klirensini 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 östro-progestatif ajanların etkililiğini azaltmaz.

- *Metamizol*
Metamizol, birlikte uygulandığında valproat serum düzeylerini düşürebilir ve bu da valproat klinik etkililiğinin potansiyel olarak azalmasına neden olabilir.

Klinik yanıt (nöbet kontrolü veya duygudurum kontrolü) izlenmeli ve uygulanabilir ise, valproat serum konsantrasyonlarının izlenmesi düşünülmelidir.

- *Metotreksat*
Bazı vakalarda metotreksat uygulaması sonrasında, konvülziyonlarla birlikte serum valproat seviyelerinde anlamlı bir azalma bildirilmektedir.
Reçeteyi yazanlar, klinik yanıtı (nöbet kontrolü ya da duygudurum kontrolü) izlenmeli ve uygulanabilir ise, valproat serum konsantrasyonlarının izlenmesi düşünmelidir.

- *Nimodipin (oral ve parenteral yol):*
Plazma nimodipin konsantrasyonlarında % 50 artış riski mevcuttur. Bu yüzden, hipotansif hastalarda nimodipin dozunun azaltılması gerekebilir.

- *Fenobarbital ve primidon:*
Artan ensefalopati riski ile birlikte, hiperamoniyemi riskinde artış mevcuttur.

Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.

– *Fenitoin ve fosfenitoin:*
Artan ensefalopati riski ile birlikte, hiperamoniyemi riskinde artış mevcuttur.

Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.

- *Propofol:*
Valproik asit, propofolün kan seviyesinde bir artışa yol açabilir. Valproat ile birlikte uygulandığında, propofol dozunda azaltma düşünülmelidir.

- *Rifampisin:*
Rifampisin, valproik asitin kan seviyelerini düşürebilir ve bu da terapötik etkinin azalmasına neden olabilir. Bu nedenle rifampin ile birlikte uygulandığında valproatın dozunun ayarlanması gerekebilir.

Valproik asidin karaciğerde metabolize olma oranının rifampisin tarafından arttırılmasına bağlı olarak nöbet riski mevcuttur.

Klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi ve rifampisin ile tedavi sırasında ve sonrasında olası antikonvülsan doz ayarlamaları gereklidir.

- *Rufinamid:*
Özellikle 30 kg altı çocuklarda, rufinamid konsantrasyonunda olası yükselme mevcuttur.

30 kg'dan hafif çocuklarda: doz titrasyonundan sonra, toplam günlük doz olarak 600 mg aşılmamalıdır.

- *Topiramat:*
Artan ensefalopati riski ile birlikte, hiperamoniyemi riskinde artış mevcuttur.

Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.

- *Zidovudin:*
Metabolize olma oranının valproik asit tarafından azaltılmasına bağlı olarak, başlıca hematolojik etkiler olmak üzere, zidovudinin istenmeyen etki riskinde artış mevcuttur.

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, hiperamoniyemi riskinde artış mevcuttur.

Düzenli olarak klinik takip ve laboratuvar parametrelerinin takibi yapılmalıdır.

-*K Vitamini antagonistleri:*
K vitamini antagonistleri eş zamanlı olarak uygulanıyorsa INR'nin yakından izlenmesi önerilir.

-*Proteaz inhibitörleri:*
Lopinavir veya ritonavir gibi proteaz inhibitörleriyle eş zamanlı kullanım durumunda valproatın plazma düzeyi azalır.

-*Asetilsalisilik asit:*
Asetilsalisilik asit gibi plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan tıbbi ürünler, valproik asidi protein bağlanma bölgelerinden rekabetçi bir şekilde uzaklaştırabilir ve serumdaki serbest valproik asit konsantrasyonunu artırabilir.

Valproik asit ve asetilsalisilik asit içeren tıbbi ürünler, ateşli rahatsızlığı olan bebek ve çocuklara aynı anda uygulanmamalı ve ateşli rahatsızlığı olan ergenlerde yalnızca doktorun açık talimatıyla uygulanmalıdır.

-*Antikoagülanlar:*
Valproik asit ve antikoagülanlar veya antiagreganlar içeren tıbbi ürünlerin eş zamanlı uygulanması kanama eğiliminin artmasına neden olabilir. Bu nedenle birlikte kullanım durumunda kan pıhtılaşmasının düzenli olarak izlenmesi tavsiye edilir (ayrıca bkz. bölüm 4.4).

Diğer etkileşmeler:
- *Lityum:*
DEPAKİN'in serum lityum düzeyleri üzerine etkisi yoktur.

-*Karaciğer hasarı riski:*
Karaciğer toksisitesi riski nedeniyle 3 yaşın altındaki çocuklarda salisilatların eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Valproat ve diğer antikonvülzanların eş zamanlı kullanımı, özellikle küçük çocuklarda karaciğer hasarı riskini arttırır (bkz. Bölüm 4.4).

Kannabidiol ile eş zamanlı kullanım, transaminazların yükselme insidansını arttırır. Klinik çalışmalarda, eş zamanlı olarak 10 ila 25 mg/kg dozlarında kannabidiol ve valproat alan her yaştan hastada ALT'nin hastaların % 19'unda normalin üst limitinin 3 katından daha fazla arttığı bildirilmiştir. Valproat, kannabidiol de dahil olmak üzere potansiyel hepatotoksisiteye sahip diğer antikonvülzanlarla eş zamanlı kullanıldığında uygun karaciğer monitörizasyonu yapılmalıdır. Karaciğer parametrelerinde anlamlı anomalilerin olması durumunda dozu azaltma veya tedavinin kesilmesi düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

-*Pivalat-konjuge tıbbi ürünler*
Karnitinde azalma riskinin artması nedeniyle valproat ve pivalat-konjuge tıbbi ürünlerin (sefditoren pivoksil, adefovir dipivoksil, pivmesilinam ve pivampisilin gibi) eş zamanlı uygulamasından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4, "Hiperkarnitinemi riski altındaki hastalar").

Eş zamanlı uygulamadan kaçınılamayan hastalar, hipokarnitinemi belirtileri ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

-*Olanzapin*
Valproik asit olanzapinin plazma konsantrasyonunu azaltabilir.

- *Antiepileptikler*
Enzim indükleyici etkiye sahip antiepileptikler (yani fenitoin, fenobarbital, karbamazepin) serum valproik asit konsantrasyonlarını azaltır. İlişkilendirme durumunda dozajı kan düzeylerine ve klinik cevaba göre ayarlanmalıdır.

Öte yandan felbamatın valproat ile ilişkisi valproik asit klerensini % 22 ila % 50 oranında azaltır ve sonuç olarak valproik asit plazma konsantrasyonlarını artırır. Bu nedenle, valproat dozajı izlenmelidir.

Valproik asit metabolit seviyeleri fenitoin veya fenobarbital ile eş zamanlı kullanımda artabilir. Bu nedenle, bu iki tıbbi ürünle tedavi edilen hastalar, hiperamonyak belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

- *Simetidin veya eritromisin*
Simetidin veya eritromisin ile eş zamanlı uygulanması, valproik asitin serum oranlarını artırabilir (hepatik metabolizmanın azalmasına bağlı olarak).

-*Önemli protein sabitleyici ilaçlar*
Valproatın majör protein bağlı ilaçlarla (aspirin) birlikte uygulanması serum valproik asit serbest seviyelerinin yükselmesine neden olabilir.

- *Meflokin*
Meflokin, valproik asit metabolizmasını arttırır ve ayrıca konvülsan bir etkiye sahiptir ve bir arada kullanıldığında nöbet riski ortaya çıkabilir.

- *Ketiapin*
Valproat ve ketiapinin birlikte uygulanması nötropeni/lökopeni riskini artırabilir.

-*Diğer etkileşimler:*
Valproat ile topiramat veya asetazolamidin eş zamanlı uygulanması ensefalopati ve/veya hiperammonemi ile ilişkilendirilmiştir. Bu iki tıbbi ürünle tedavi edilen hastalar, Hiperamonemik Ensefalopatinin belirti ve semptomları açısından yakından izlenmelidir.

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

Genel tavsiye:
Gebelik kategorisi: D

Gebe ve çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar

- Valproat, epilepsiyi tedavi edecek uygun bir alternatif mevcut olduğu sürece gebelik sırasında epilepsi tedavisi için kontrendikedir.
- Valproat, Gebelik Önleme Programının koşulları yerine getirilmediği sürece çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

Adolesanlarda ve çocuk sahibi olma potansiyeli bulunan erkelerde kullanım için lütfen Bölüm 4.4. “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” kısmına bakınız.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
DEPAKİN, çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda yalnızca diğer tedaviler etkisiz olduğunda ya da tolere edilemediğinde kullanılmalıdır. DEPAKİN 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.

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

Rahim içi maruziyetten kaynaklanan teratojenisite ve nörogelişimsel etkiler
Gebelik sırasında valproat maruziyeti riski
Kadınlarda, hem valproatın monoterapisi hem de diğer antiepileptik ilaçlarla kombinasyon tedavi şeklinde kullanımı sıklıkla anormal gebelik sonlanımları ile ilişkilidir. Mevcut veriler, valproata maruz kalmayan popülasyona kıyasla, hem valproat monoterapisinde hem de kombinasyon tedavi şeklinde kullanıldığında ciddi konjenital malformasyonlar ve nörogelişimsel bozukluk riskinde artış olduğunu göstermektedir.

Valproatın hem hayvan türlerinde hem de insanlarda plasenta bariyerini geçtiği gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.2).

Hayvanlarda; farelerde, sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik etkiler gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Klinik öncesi çalışmalarda, rahim içinde valproata maruz kalan hayvanlarda, maruz kalmayan hayvanlara kıyasla doza bağımlı fetal ağırlık azalması gösterilmiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Rahim içi maruziyetten kaynaklanan konjenital malformasyonlar
Bir meta-analiz (kayıt çalışmaları ve kohort çalışmaları) gebelik sırasında valproat monoterapisi uygulanmış epileptik kadınlar tarafından dünyaya getirilen çocukların yaklaşık % 11'inde ciddi konjenital malformasyonlar olduğunu göstermiştir. Bu, genel popülasyonda bulunan ciddi malformasyon riskinden daha fazladır (yaklaşık % 2-3).

Valproat içeren antiepileptikler ile kombine tedaviye uterus içi maruz kalan çocuklarda ciddi konjenital malformasyon riski, valproat içermeyen antiepileptikler ile kombine tedaviye bağlı olandan daha yüksektir.

Bu risk valproat monoterapisinde doza bağımlıdır ve mevcut veriler valproat kombinasyon tedavisinde doza bağımlı olduğunu önermektedir. Ancak, eşik değeri altındaki dozlarda riskin olmadığı bir eşik doz belirlenememektedir.

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), ekstremite 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 sağırlığı veya işitme bozukluğunu tanımlar. Tüm vakalar için sonuçlar bildirilmemiştir. Sonuçlar rapor edildiğinde, vakaların çoğu çözülmemiştir.

Uterus içi valproata maruz kalmak, diğer konjenital malformasyonlarla ilişkili olarak bildirilen göz malformasyonlarına (kolobom ve mikroftalmi dahil) neden olabilir. Bu konjenital göz malformasyonları görme yeteneğini etkileyebilir.

Rahim içi maruziyetten kaynaklanan nörogelişimsel bozukluklar
Veriler uterus içi valproata maruziyetin çocukların mental ve fiziksel gelişimi üzerinde advers etkileri olabileceğini göstermiştir. Nörogelişimsel bozukluk riski (otizm dahil olmak üzere) valproat monoterapi olarak kullanıldığında doza bağımlı görülmektedir. Bununla birlikte mevcut verilerle riskin olmadığı eşik altındaki doz tespit edilememektedir.

Valproat gebelik sırasında diğer antiepileptiklerle kombinasyon şeklinde uygulandığında, çocukta nörogelişimsel bozukluk riskleri de genel popülasyondaki veya tedavi edilmemiş epileptik annelerden doğan çocuklardakine kıyasla anlamlı olarak artmıştır. Bu etkiler için gebeliğin tam olarak hangi döneminde riskli olduğu belli değildir ve tüm gebelik boyunca bir risk olasılığı dışlanamamaktadır.

Valproat monoterapi olarak uygulandığında, uterus içi 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.

Uterus içi valproata maruz kalmış okul çağındaki çocuklarda (6 yaş) ölçülen zeka katsayısının (IQ) diğer antiepileptiklere 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.

Popülasyon temelli bir çalışmadan elde edilen veriler, uterus içi valproata maruz kalan çocuklarda, maruz kalmamış çalışma popülasyonuna kıyasla otizm spektrum bozuklukları (yaklaşık 3 kat) ve çocukluk otizmi (yaklaşık 5 kat) riskinde artış olduğunu göstermektedir.

Başka bir popülasyon temelli çalışmadan elde edilen veriler, uterus içi valproata maruz kalan çocuklarda, maruz kalmamış çalışma popülasyonuna kıyasla dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB) (yaklaşık 1,5 kat) gelişme riskinde artış olduğunu göstermektedir.

Rahim içindeyken maruziyet sonrası gestasyonel yaşa göre yenidoğan bebeklerde düşük doğum ağırlığı (SGA)
Bazı epidemiyolojik çalışmalar, rahim içinde valproata maruz kalan çocuklarda, maruz kalmayan veya lamotrijine maruz kalan çocuklara kıyasla gestasyonel yaşa göre düşük doğum ağırlığı ile doğma riskinin daha yüksek olduğunu öne sürmüştür. SGA, cinsiyete göre stratifiye edilmiş gestasyonel yaşa göre düzeltilmiş 10. persentil altındaki doğum ağırlığı olarak tanımlanır. SGA, rahim içi valproata maruz kalan çocukların yaklaşık % 11-15'inde, lamotrijine maruz kalan çocukların % 8-9'unda ve maruz kalmayan çocukların % 5-10'unda gözlenmiştir.

İnsanlarda mevcut veriler, potansiyel doza bağımlı bir etkinin olduğu sonucuna varılmasına olanak sağlamamaktadır.

Gebelik dönemi
Bir kadın gebelik planladığında:
Epilepsisi olan bir kadın gebe kalmayı planladığında, epilepsi tedavisinde deneyimli bir uzman valproat tedavisini tekrar değerlendirmeli ve alternatif tedavi seçeneklerini düşünmelidir. Gebe kalmadan ve doğum kontrolü bırakılmadan önce uygun alternatif tedavi seçeneklerine geçilebilmesi için her türlü çaba sarf edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4). Böyle bir geçiş mümkün değilse, gebe kalmayı planlayan kadına ebeveynlik planlaması hakkında bilinçli karar vermesine 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. Bununla birlikte mevcut kanıtlar, valproat maruziyetine bağlı doğum kusurlarını veya malformasyonların oluşmasını önlediğini göstermemektedir.

Epilepsi için 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 başvurmalıdır.

Gebelikte:
Gebelik sırasında, maternal tonik klonik nöbetler ve hipoksiyle birlikte status epileptikus anne ve doğmamış çocuk için yüksek 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 gerekirse şunlar önerilmektedir:
- 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 salınımlı 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 başvurmalıdır.

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

Valproik asidin serum konsantrasyonları düzenli olarak kontrol edilmelidir, çünkü doz sabit kalsa bile hamilelik sırasında önemli ölçüde dalgalanmaktadır. Birinci ve ikinci trimesterde kabaca aynı kaldıktan sonra, üçüncü trimesterde doğum tarihine kadar serbest valproik asit konsantrasyonunda üç kat artış gözlenmiştir.

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 indüksiyonu yapan diğer ajanlarla tetiklenen K vitamini 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 trimestrinde valproat kullanmış olan yenidoğanlarda hipoglisemi olguları bildirilmiştir.
- Anneleri gebelik sırasında valproat kullanmış olan yenidoğanlarda hipotiroidizm olguları bildirilmiştir.
- Anneleri gebeliğin son trimestrinde valproat kullanmış olan yenidoğanlarda geri çekilme sendromu (özellikle ajitasyon, irritabilite, hipereksitabilite, gerginlik, hiperkinezi, tonus bozuklukları, tremor, konvülziyonlar ve beslenme bozuklukları 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.

Adolesanlarda ve çocuk sahibi olma potansiyeli bulunan erkekler:
Konsepsiyondan önceki 3 ay içinde valproat tedavisi görmüş erkeklerin çocuklarında nörogelişimsel bozukluklar açısından potansiyel risk
Üç İskandinav ülkesinde yapılan retrospektif gözlemsel bir çalışma, konsepsiyondan önceki 3 ay içinde monoterapi olarak valproat ile tedavi edilen erkeklerden doğan çocuklarda (0 ila 11 yaş arası), babaları lamotrijin veya levetirasetam monoterapisi ile tedavi edilenlere kıyasla, 1,50'lik (% 95 GA: 1,09 - 2,07) düzeltilmiş bir Tehlike Oranı (TO) ile artmış nörogelişimsel bozukluk (NDD) riski olduğunu göstermektedir. Düzeltilmiş kümülatif nörogelişimsel bozukluk riski valproat grubunda % 4 ila % 5,6 arasında değişirken, lamotrijin/levetirasetam bileşik grubunda % 2,3 ila % 3,2 arasında değişmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı, kombinasyonları nörogelişimsel bozuklukların spesifik alt tipleri ile incelemek için yeterli olmamıştır.

Çalışmanın sınırlamaları arasında endikasyonla ilgili potansiyel bir karışıklığa neden olan faktör ve maruziyet gruplarının takip sürelerindeki farklılıklar yer almaktadır. Valproat grubundaki çocukların ortalama takip süresi 5 ila 9,2 yıl arasındayken, lamotrijin/levetirasetam grubundaki çocuklar için bu süre 4,8 ila 6,6 yıl arasındadır. Konsepsiyondan önceki 3 ay içinde valproat ile tedavi edilen erkeklerin çocuklarında nörogelişimsel bozukluk riskinde artış

olasıdır; ancak valproat ile ilişkisi doğrulanmamıştır. Buna ek olarak, çalışma, konsepsiyondan önce 3 aydan daha uzun bir süre boyunca valproat kullanmayı bırakan (yani valproata maruz kalmadan daha fazla spermatogeneze izin veren) erkeklerden doğan çocuklarda nörogelişimsel bozukluk riskini değerlendirmemiştir.

Bir önlem olarak, reçeteyi yazan kişi adolesanları ve çocuk sahibi olabilecek erkek hastaları bu potansiyel risk konusunda bilgilendirmelidir.

Reçeteyi yazan kişi, hasta ile aşağıdaki konuları tartışmalıdır:
• Valproat ile tedavi sırasında ve tedaviyi bıraktıktan sonra en az üç ay boyunca, partnerleri de dahil olmak üzere, etkili doğum kontrol önlemlerine ihtiyaç duyulması (bkz. Bölüm 4.4),
• Valproat tedavisi sırasında ve tedavi kesildikten sonraki en az üç ay boyunca sperm bağışlamamak.

Adolesanlarda ve çocuk sahibi olma potansiyeline sahip erkek hastalarda valproat ile tedavi, valproatın hasta için en uygun tedavi olmaya devam edip etmediğini değerlendirmek üzere reçeteyi yazan kişi tarafından düzenli olarak gözden geçirilmelidir. Çocuk sahibi olmayı planlayan erkek hastalar için terapötik alternatifler düşünülmeli ve hastalarla tartışılmalıdır. Bireysel durumlar vaka bazında değerlendirilmelidir. Epilepsi veya bipolar bozukluk yönetiminde uzman bir doktordan tavsiye alınması önerilir.

Risk Onam Formu, valproat tedavisinin başlatılması sırasında ve tedavinin uzman hekim ve hasta (veya yasal temsilcisi) tarafından yapılan yıllık değerlendirmelerinde kullanılmalı ve usulüne uygun şekilde doldurulup imzalanmalıdır.

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.

Üreme yeteneği/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). Fertilite bozuklukları bazı durumlarda tedavinin kesilmesinden en az 3 ay sonra geri dönüşlüdür. Sınırlı sayıdaki olguda, dozajdaki önemli derecedeki bir azalmanın fertiliteyi düzeltebileceğini bildirilmiştir. Bununla birlikte, diğer olgularda erkek fertilite bozukluklarının geri dönüştürülebilirliği bilinmemektedir.

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
Aşağıda sıralanan istenmeyen etkilerin sıklığına ilişkin bilgiler şöyle tanımlanmıştır:

Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila < 1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila < 1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila < 1/1.000); çok seyrek (< 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

İyi huylu ve kötü huylu neoplazmalar (kist ve polipler de dahil olmak üzere):
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 hastalıklar

Yaygın olmayan: Uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (UADHS), hiperandrojenizm (hirsutizm, virilizm, akne, erkek tipi alopesi ve/veya androjen hormon seviyesinde artış)

Seyrek: Hipotiroidizm (bkz. Bölüm 4.6)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları:

Yaygın: Hiponatremi
Seyrek: Hiperamoniyemi* (bkz. Bölüm 4.4), obezite

*Sıklıkla karaciğer fonksiyon testlerinde değişikliğe neden olmayan özellikle birden fazla ilaç ile tedavi esnasında izole ve orta derecede hiperamoniyemi ortaya çıkabilmektedir. Bu durum tedavinin kesilmesini gerektirmez.

Nörolojik semptomların eşlik ettiği hiperamoniyemi (komaya kadar giden) de bildirilmiştir. Bu vakalarda daha ileri tetkiklere başvurulmalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4, "Üre siklus bozuklukları ve hiperamonyemi riski" ve "Hiperkarnitinemi riski altındaki hastalar")

Bilinmiyor: Hipokarnitinemi (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4)

Psikiyatrik hastalıklar:

Yaygın: Konfüzyonel durum, halüsinasyonlar, agresyon*, ajitasyon*, dikkat bozukluğu*

Yaygın olmayan: Sinirlilik, hiperaktivite

Seyrek: Anormal davranış*, psikomotor hiperaktivite*, öğrenme bozukluğu*

* Bu yan etkiler daha çok pediyatrik popülasyonda gözlenir.

Sinir sistemi hastalıkları:

Çok yaygın: Tremor

Yaygın: Ekstrapiramidal bozukluk**, stupor*, sedasyon, konvülziyonlar*, 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 sinsi veya yavaş başlangıçlı kognitif bozukluklar** (demansın tüm klinik özelliklerini gösterebilen) bildirilmiştir.

*Tedavi sırasında bazen geçici komaya/ensefalopatiye kadar gidebilen stupor ve letarji, tek başına ve konvülziyonlarda paradoksal artışla birlikte görülmüştür ve tedavi durdurulduğunda veya doz azaltıldığında, azalmıştır. Bu etkiler genellikle birden fazla ilaçla tedavi sırasında (özellikle fenobarbital veya topiramat) ve valproat dozu birden artırıldığında ortaya çıkar.
**Bu semptomlar serebral atrofinin görüntüleme bulguları ile ilişkili olabilir.

Kulak ve iç kulak hastalıkları:

Yaygın: Sağırlık

Bilinmiyor: Tinnitus

Vasküler hastalıklar:

Yaygın: Hemoraji (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8)

Yaygın olmayan: Kutanöz vaskülit, özellikle lökositoklastik vaskülit

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar:

Yaygın olmayan: Plevral efüzyon (eozinofili)

Gastrointestinal hastalıklar:

Çok yaygın: Mide Bulantısı*

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 birkaç gün içinde kendiliğinden ortadan kalkar.

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 (Lyell sendromu), Stevens-Johnson sendromu ve eritema multiforme, DRESS Sendromu (eozinofili ve sistemik semptomların görüldüğü ilaç reaksiyonu) veya ilaca aşırı duyarlılık sendromu

Bilinmiyor: Hiperpigmentasyon

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: DEPAKİN'le uzun süre tedavi gören hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteopeni, osteoporoz ve kırıklar. DEPAKİN'in kemik metabolizmasını etkileme mekanizması henüz belirlenememiştir.
Seyrek: Akut sistemik lupus eritematosus (bkz. Bölüm 4.4), rabdomiyoliz (bkz. Bölüm 4.4)

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları:
Yaygın: Üriner inkontinans
Yaygın olmayan: Böbrek yetmezliği
Seyrek: Enürezis, tubulointerstisyel nefrit, Fanconi sendromu

Üreme sistemi hastalıkları ve meme hastalıkları:
Yaygın: Menstrüel düzensizlikler
Yaygın olmayan: Amenore
Seyrek: Erkeklerde infertilite (bkz. Bölüm 4.6), polikistik over sendromu

Konjenital ve kalıtımsal /genetik hastalıkları:
Konjenital malformasyonlar ve nörogelişimsel bozukluklar (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.6)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar:
Yaygın olmayan: Hipotermi, ciddi 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), B8 vitamini (biotin) eksikliği/biotinidaz eksikliği
Bilinmiyor: Pelger-Huët** anomalisi
*Kilo artışı polikistik over sendromu için bir faktör olduğundan dikkatlice izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4)
**Miyelodisplastik sendromla birlikte ve miyelodisplastik sendrom olmaksızın edinilmiş bir Pelger-Huët anomalisi bildirilmiştir.

Özel popülasyonlara iliskin ek bilgiler:
Pediyatrik popülasyon
Pediyatrik popülasyondaki valproat güvenlilik profili yetişkinlere benzerdir ancak bazı advers reaksiyonlar daha şiddetli ve esas olarak pediyatrik popülasyonda gözlenmektedir. Özellikle 3 yaşın altındaki bebeklerde ve küçük çocuklarda şiddetli karaciğer hasarı riski bulunmaktadır. Ayrıca küçük çocuklar özellikle pankreatit riski altındadır. Bu riskler artan yaşla birlikte azalmaktadır (bkz. Bölüm 4.4). Saldırganlık, ajitasyon, dikkat bozukluğu, anormal davranış, psikomotor hiperaktivite ve öğrenme bozukluğu gibi psikiyatrik bozukluklar esas olarak pediyatrik popülasyonda gözlenmektedir.

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 bildirilmesi 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, yüksek 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:

Endike ise 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.

Aşırı doz aşımı durumunda hemodiyaliz ve hemoperfüzyon başarıyla kullanılmıştır.

Valproat formülasyonundaki sodyum doz aşımında hipernatremiye yol açabilir.

Tedavi

Hiperamonyemiye yol açan bir valproat doz aşımı durumunda, amonyum seviyelerini normale döndürmek için IV yolla karnitin verilebilir.

Yatarak tedavi önlemleri semptomatiktir: mide yıkama, alımdan sonra 10 ila 12 saate kadar faydalıdır ve kardiyorespiratuvar gözetim.

Nalokson bazı izole vakalarda başarıyla kullanılmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler, yağ asidi türevleri

ATC kodu: N03AG01

Etki mekanizması:

Valproat etkisini esas olarak merkezi sinir sistemi üzerinde oluşturur. İnsanda birçok değişik nöbet tiplerinde ve hayvanlarda birçok farklı konvülziyon 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, nörotransmiterlerin değişimlerine veya doğrudan membran etkilerine bağlı olduğu gözüken 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 gösterilmemiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

- Sodyum valproatın oral ve IV 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 hızlı geçişli hücre dışı sıvılarla sınırlıdır. Valproat BOS (beyin omurilik sıvısı) ve beyne 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 değerlendirilmedir. Bununla beraber, 150 mg/L'nin üstünde seyreden düzeylerde doz azaltılması gereklidir.

Plasenta transferi (bkz. Bölüm 4.6):
Valproat, hayvan türlerinde ve insanlarda plasenta bariyerini geçer:

- Hayvan türlerinde valproat plasentayı insanlarda olduğu gibi aşmaktadır.

- İnsanlarda, çeşitli yayınlar doğumda yenidoğanların göbek kordonundaki valproat konsantrasyonunu değerlendirmiştir. Göbek kordonundaki valproat serum konsantrasyonu, fetüslerde annelerinkine benzer veya biraz daha yüksek olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

- Valproat, diğer antiepileptiklerin çoğunun aksine, sitokrom P450'nin metabolik sisteminde yer alan enzimleri indüklemez. Bu nedenle, kendisinin veya östrojen-progestojenler ve oral antikoagülanlar gibi diğer maddelerin metabolizmasını hızlandırmaz.
- Valproatın majör metabolik yolu, esas olarak UGT1A6, UGT1A9 ve UGT2B7 yoluyla glukuronidasyondur (yaklaşık % 40).
- Sodyum valproat, glukuronidasyon ve beta-oksidasyon yoluyla metabolize olduktan sonra esas olarak idrarla atılır.
- Diğer birçok antiepileptikten farklı olarak sodyum valproat, kendisinin veya stroprogestantlar gibi diğer maddelerin bozunmasını hızlandırmaz.
- Valproat protein fiksasyonu çok önemlidir. Doza bağımlıdır ve doyurulabilir.
- Valproat molekülü diyaliz edilebilir ve yalnızca serbest kısmı (yaklaşık % 10) atılır.
- Beyin omurilik sıvısındaki valproik asit konsantrasyonu, serbest plazma konsantrasyonuna yakındır. Böylece, DEPAKİN plasenta bariyerini geçer.
- Emzirme döneminde kadınlara DEPAKİN uygulanması, sütte çok düşük konsantrasyonlarda (toplam serum konsantrasyonunun % 1 ila % 10'u arasında) bulunmasına yol açar.
- Oral olarak kararlı durum plazma konsantrasyonuna hızla (3 ila 4 gün içinde) ulaşılır.

Eliminasyon:

- Sodyum valproat metabolize olduktan sonra esas olarak idrarla atılır.
- Yarılanma ömrü yaklaşık 15-17 saattir.
- Valproat molekülü diyaliz edilebilir fakat hemodiyaliz sadece valproatın kandaki serbest formunu etkiler (yaklaşık % 10).
- Literatürden elde edilen sınırlı verilere dayanarak, valproat ve östrojen içeren ürünlerle eş zamanlı tedavi edilen bazı hastalarda valproat serum seviyelerinde bir düşüşe neden olabilecek yaklaşık % 20 oranında bir artış rapor edilmiştir. Bireyler arası değişkenlik not edilmiştir. Bu farmakokinetik etkileşimden kaynaklanan sağlam bir farmakokinetik-farmakodinamik ilişkisi kurmak için yeterli veri yoktur.
- Diğer tıbbi ürünlerle (örn. primidon, fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin gibi) birlikte kullanımda, enzim indüksiyonuna bağlı olarak yarılanma ömrü 4-9 saate düşebilir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Bu bölümle ilgili, net bir bilgi bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

10 yaşında çocuklarda ve ergenlerde valproat klirensi yetişkinlerde bildirilenlere benzerdir. 10 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda valproatın sistemik klerensi yaşa göre değişmektedir. Yenidoğanlarda ve 2 aya kadar olan bebeklerde valproat klirensi yetişkinlerle karşılaştırıldığında azalır ve doğumdan hemen sonra en düşük seviyeye ulaşır. İki aydan küçük bebeklerde valproatın plazma yarılanma ömrünün 1-67 saat arasında değişen önemli farklılıklar gösterdiği görülmüştür. 2-10 yaş arası çocuklarda valproat klirensi yetişkinlere göre % 50 daha yüksektir.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda sodyum valproatın farmakokinetiği değişiyorsa da klinik önemi sınırlıdır ve doz nöbetlerin kontrolüne göre düzenlenmelidir.
Gebelik:
Gebeliğin üçüncü trimestrinde dağılım hacminin artmasıyla, hepatik ve renal klirens 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
Hayvan çalışmaları, intrauterin valproata maruz kalmanın sıçanlarda ve farelerde işitme sisteminde morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere yol açtığını göstermektedir.

İn vitro olarak valproat, bakterilerde veya fare lenfoma çalışmalarında mutajenik bulunmamış ve sıçan hepatositlerinin primer kültürlerinde DNA onarımını tetiklememiştir. Ancak in vivo olarak, uygulama yoluna bağlı olarak teratojenik dozlarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. İnsanlarda en yaygın yol olan oral uygulamadan sonra valproat, sıçan kemik iliğinde kromozomal aberasyonlara veya farelerde önemli öldürücü etkilere neden olmamıştır. Valproatın intraperitoneal enjeksiyonu, kemirgenlerde DNA zinciri kırıklarını ve kromozomal aberasyonları artırmıştır.Ayrıca epilepsi hastalarında kardeş kromatid değişiminde artış yayınlanmış çalışmalarda, tedavi edilmemiş sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında valproata maruz kaldığı rapor edilmiştir.

Ancak, valproat ile tedavi edilen epilepsili hastalardan elde edilen veriler ile tedavi edilmemiş epilepsili hastalardan elde edilen veriler karşılaştırıldığında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Bu DNA/kromozom bulgularının klinik önemi bilinmemektedir.

Konvansiyonel karsinojenisite çalışmalarından elde edilen klinik dışı veriler, insanlar için özel bir risk ortaya koymamaktadır.

Üreme toksisitesi
Valproat; fare, sıçan ve tavşanlarda teratojenik etkileri (çoklu organ sistemlerinin malformasyonları) indüklemiştir.

Valproata maruz kalmayan hayvanlara kıyasla uterus içi valproat maruziyeti; fare, sıçan ve tavşanlarda fetüs ağırlığında doza bağlı bir azalmayı, rahim içi büyüme geriliğini ve baş-kuyruk uzunluğunda azalmayı indüklemiştir.
Uterus içi maruziyetten sonra birinci nesil fare ve sıçan yavrularında davranışsal anormallikler bildirilmiştir. Farelerde, birinci neslin teratojenik valproat dozlarına akut uterus içi maruziyetini takiben, 3. nesilde daha az belirgin olmakla birlikte, 2. ve 3. kuşaklarda da bazı davranış

değişiklikleri gözlenmiştir. Altta yatan mekanizmalar ve bu bulguların klinik önemi bilinmemektedir.

Tekrarlanan doz toksisitesi üzerine yapılan çalışmalarda, yetişkin sıçan ve köpeklere sırasıyla 400 mg/kg/gün ve 150 mg/kg/gün dozlarının oral yoldan uygulanmasını takiben testis dejenerasyonu/atrofisi, anormal spermatogenez ve testis ağırlığında azalma bildirilmiştir.

Testiküler etkilerle ilişkili olarak hiçbir advers etkinin görülmediği seviyeler (NOAEL'ler) yetişkin sıçanlarda 270 mg/kg/gün, yetişkin köpeklerde ise 90 mg/kg/gündür.

Sıçanlarda ve köpeklerde eğrilerin altındaki alan ekstrapolasyonları temel alındığında, insanlar için bir güvenlilik marjı olmayabilir.

Jüvenil sıçanlarda, testis ağırlığındaki azalma sadece maksimum tolere edilen dozu aşan dozlarda (intraperitoneal veya intravenöz yolla 240 mg/kg/gün'den) gözlenmiştir ve ilişkili hiçbir histopatolojik değişiklik gözlenmemiştir. Tolere edilen dozlarda (90 mg/kg/gün'e kadar) erkek üreme organları üzerinde hiçbir etki kaydedilmemiştir. Bu verilere dayanarak, jüvenil hayvanların testis bozukluklarına yetişkinlerden daha duyarlı olduğu düşünülmemektedir. Pediyatrik popülasyon için testis bulgularının ilgisi bilinmemektedir.

Sıçanlarda yapılan bir fertilite çalışmasında, 350 mg/kg/gün'e kadar dozlarda valproat uygulaması, erkek üreme performansını değiştirmemiştir. Bununla birlikte, erkek infertilitesi insanlarda advers reaksiyonlar olarak gözlemlenmiştir (bkz. Bölüm 4.6 ve 4.8).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Toz flakonu: Yardımcı madde içermez.

Çözücü ampulü: Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Diğer tıbbi ürünler infüzyon yoluyla uygulanıyorsa, DEPAKİN diğer intravenöz maddelerle aynı IV yoldan uygulanmamalıdır.Uyumluluk çalışmalarının mevcut olmaması durumunda bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler dışındaki diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır**.**

6.3 Raf ömrü

Açılmamamış liyofilize toz içeren flakon: 36 ay

Çözücü içeren ampul: 36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Açıldıktan/rekonstitüe edildikten/seyreltildikten sonra raf ömrü:

Rekonstitüe edilmiş çözeltinin kullanım sırasındaki fizikokimyasal stabilitesi, flakon dik konumda tutularak 25°C sıcaklıkta 24 saat boyunca gösterilmiştir. Mikrobiyolojik açıdan, rekonstitüsyon yöntemi mikrobiyal kontaminasyon riskini ortadan kaldırmadığı sürece, ürün

hemen kullanılmalıdır. Çözelti hemen kullanılmazsa, kullanım sırasındaki saklama koşulları ve süresi kullanıcının sorumluluğundadır. Çözeltinin kullanılmayan kısmı atılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Liyofilize toz içeren flakon: Alüminyum kapak ve çıkarılabilir plastik kapakla donatılmış klorobutil kauçuk tıpa ile kapatılmış cam şişe

Çözücü Ampul: renksiz, tip I cam ampul

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

DEPAKIN, yalnızca tek kullanımlıktır.

Flakon ve ampul, etiket üzerinde belirtilen miktarın tam olarak çekilebilmesi için ilave miktar içerir:

Flakon: 415 mg sodyum valproat liyofilize tozu (yer değiştirme faktörü %8,65).

Ampul: 4,25 mL enjeksiyonluk su.

Rekonstitüsyon: Rekonstitüe etmek için, dereceli bir şırınga kullanarak ampulden 3,8 mL enjeksiyonluk su (çözücü) çekiniz ve liyofilize toz içeren flakona enjekte ediniz. Tamamen çözünmesini bekleyiniz. Rekonstitüe edilmiş çözeltinin toplam hacmi 100 mg/mL konsantrasyonda 4,15 mL'dir. Flakondan enjeksiyon için rekonstitüe edilmiş çözeltiden (100 mg/mL) 4 mL çekiniz. Rekonstitüsyon sonrası ürünün görünümü berrak ila hafif opalesan sıvı olmalıdır.

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

DEPAKIN, kullanımdan hemen önce rekonstitüe edilmelidir. Tıbbi ürünü içeren infüzyon çözeltileri, rekonstitüsyondan sonraki 24 saat içinde kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 6.3).

Uygulama ile ilgili bilgi için bkz. Bölüm 4.2.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği ’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Şişli-İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

123/16

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 16.10.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

19.06.2026