

DEPVAL[®]
Syrup

WARNING :

HEPATOTOXICITY

Hepatic failure resulting in fatalities has occurred in patients receiving Valproic Acid. Experience has indicated that children under the age of two years are at a considerably increased risk of developing fatal hepatotoxicity, especially those on multiple anticonvulsants, those with congenital metabolic disorders, those with severe seizure disorders accompanied by mental retardation, and those with organic brain disease, when Valproic Acid is used in this patients group, it should be used with extreme caution and as a sole agent. The benefits of seizure control should be weighed against the risks. Above this age group experience has indicated that the incidence of fatal hepatotoxicity decreases considerably in progressively older patient groups. These incidents usually have occurred during the first six months of treatment with Valproic Acid serious or fatal hepatotoxicity may be preceded by non specific symptoms, such as loss of seizure control, malaise, weakness, lethargy, facial edema, anorexia and vomiting. Patients should be monitored closely for appearance of these symptoms. Liver function tests should be performed prior to therapy and at frequent intervals thereafter, especially during the first six months.

TERATOGENECITY

Valproate may cause teratogenic effects such as neural tube disorder (e.g. : spina bifida). Therefore, the used of Valproate in women who have the potential to become pregnant require consideration of benefits and risks to the fetus. This is very important in case of spontaneous healing conditions and not related to permanent damage or mortality risk (eg. Migraine) is taken for granted.

PANCREATITIS

Life-threatening pancreatitis cases have been reported on children and adult who use Valproate. Some cases are haemorrhage with rapid progression from initial symptoms until death. Reported cases were happened at the beginning and also several years of used. Patients and their family should be warned if abdominal pain, nausea, vomiting and/or anorexia happen as pancreatitis symptoms that need medical treatment. If the patient is diagnosed suffering pancreatitis, the used of Valproate should be discontinued. Alternative therapies for other comorbid medical conditions should be given according to clinical indication (see **Warning and Precaution**).

DRUG DESCRIPTION

Syrupy, viscous, pink-colored, raspberry-scented.

COMPOSITION

Each 5 mL Depval syrup contains :

Valproic Acid 250 mg

EXCIPIENTS

Sodium hydroxide, Methylparaben, Propylparaben, Glycerin, Sorbitol, Carmosine CI 14720, Raspberry flavour, Refined crystal sugar, Citric acid, Purified water.

INDICATIONS

Valproic Acid dissociates to the Valproate ion in the gastrointestinal tract. The mechanisms by which Valproic Acid exerts its antiepileptic effects has not been established. It has been suggested that its activity in epilepsy is related to increased brain concentrations of Gamma-AminoButyric Acid (GABA).

INDICATIONS

Valproic Acid is indicated for use as sole or adjunctive therapy in the treatment of partial seizures (simple and complex) and absence seizures (petit mal).

POSODOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION

Posology

Valproic Acid syrup is administered orally. The recommended initial dose is 15 mg/kg/day, increasing at one week intervals by 5 to 10 mg/kg/day, until seizures are controlled or side effects preclude further increases. The maximum recommended dosage is 60 mg/kg/day. If the total daily dose exceeds 250 mg, Valproic Acid should be given in a divided regimen. The following table is a guide for the initial daily dose of Valproic Acid (15 mg/kg/day):

Weight (kg)	Total Daily Dose (mg)	Number of Teaspoonfuls of Syrup		
		Dose 1	Dose 2	Dose 3
10 - 24.9	250	0	0	0
25 - 39.9	500	1	0	1
40 - 59.9	750	1	1	1
60 - 74.9	1000	1	1	2
75 - 89.9	1250	2	1	2

The frequency of adverse effects (particularly elevated liver enzymes) may be dose-related. The benefit of improved seizure control which may accompany the higher doses should therefore be weighed against the possibility of a greater incidence of adverse reactions. A good correlation has not been established between daily dose, serum level and therapeutic effect. However, therapeutic serum levels for most patients will range from 50 to 100 µg/mL. Occasional patients may be controlled with serum levels lower or higher than this range. As the Valproic Acid dosage is titrated upward, blood levels of Phenobarbital and/or Phenytoin may be affected. Patients who experience G.I. irritation may benefit from administration of the Valproic Acid with food or by slowly building up the dose from an initial low level.

Method of administration

The drug is given orally.

CONTRAINDICATIONS

- Valproic Acid should not be administered to patients with hepatic disease or significant dysfunction.
- Valproic Acid is contraindicated in patients with known hypersensitivity to the drug.
- Valproic Acid is contraindicated in patients with urea cycle disorders.

SIDE EFFECTS

- Because Valproic Acid has usually been used with other antiepileptic drugs, it is not possible (in most cases), to determine whether the following adverse reactions can be ascribed to Valproic Acid alone, or the combinations of drugs.
- Gastrointestinal
The most commonly reported side effects at the initiation of therapy are nausea, vomiting, and indigestion. These effects are usually transient and rarely require discontinuation of therapy. Diarrhea, abdominal cramps and constipation have been reported. Both anorexia with some weight loss and increased appetite with weight gain have also been reported.
- CNS Effects
Sedative effects have been noted in patients receiving Valproic Acid alone but found most often in patients receiving combination therapy. Sedation usually disappears upon reduction of other antiepileptic medication. Tremor has been reported in patients receiving Valproate and may be dose related. Ataxia, headache, nystagmus, diplopia, asterixis, spots before eyes dysathria, dizziness and incoordination have rarely been noted. Rare cases of coma have been noted in patients receiving Valproic Acid alone or in conjunction with Phenobarbital.
- Dermatologic
Transient increases in hair loss have been observed. Skin rash and erythema multiforme have rarely been noted.
- Psychiatric
Emotional upset, depression, psychosis, aggression, hyperactivity and behavioral deterioration have been reported.
- Musculoskeletal
Weakness has been reported.
- Hematologic
Thrombocytopenia has been reported. Valproic Acid inhibits the secondary phase of platelet aggregation. This may be reflected in altered bleeding time. Petechiae, bruising, hematoma formation and frank hemorrhage have been reported (See **Warnings and Precautions** section). Relative lymphocytosis and hypofibrinogenemia have been noted. Leukopenia, eosinophilia, anemia and bone marrow suppression have been reported.
- Hepatic
Minor elevations of transaminases (e.g., SGOT and SGPT) and LDH are frequent and appear to be dose related. Occasionally, laboratory test result include, as well, increase in serum bilirubin and abnormal changes in other liver function tests. These results may reflect potentially serious hepatotoxicity (See **Warnings and Precautions** sections).
- Endocrine
There have been reports of irregular menses and secondary amenorrhea. Rare reports of breast enlargement and galactorrhea occurring in patients receiving Valproic Acid. Abnormal thyroid function tests have been reported.
- Pancreatic
There have been reports of acute pancreatitis, including rare fatal cases, occurring in patients receiving Valproic Acid.
- Metabolic
Hyperammonemia (See **Warnings and Precautions** section). Hyperglycemia has been reported and has been associated with a fatal outcome in a patient with preexistent nonketotic hyperglycemia.
- Other
Edema of the extremities has been reported.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hepatic failure resulting in fatalities has occurred in patients receiving Valproic Acid. These incidents usually have occurred during the first six months of treatment with Valproic Acid. Serious or fatal hepatotoxicity may be preceded by non-specific symptoms such as loss of seizure control, malaise, weakness, lethargy, facial edema, anorexia and vomiting. Patients should be monitored closely for appearance of these symptoms. Liver function tests should be performed prior to therapy an at frequent intervals thereafter, especially during the first six months. However, physicians should not rely totally on serum biochemistry since these tests may not be abnormal in all instances, but should also consider the results of careful interim medical history and physical examination.

- Caution should be observed when administering Valproic Acid to patients with a prior history of hepatic disease. Patients on multiple anticonvulsants, children, those with congenital metabolic disorders accompanied by mental retardation, and those with severe seizure disorders accompanied by mental retardation, and those with organic brain disease may be at particular risk experience has indicated that children under the age of two years are at a considerably increased risk of developing fatal hepatotoxicity, especially those with the aforementioned conditions. When Valproic Acid is used in this patient group, it should be used with extreme caution and as a sole agent. The benefits of seizure control should be weighed against the risks. Above this age group, experience has indicated that the incidence of fatal hepatotoxicity decreases considerably in progressively older patient groups.
- The drug should be discontinued immediately in the presence of significant hepatic dysfunction. In some cases, hepatic dysfunction has progressed in spite of discontinuation of drug.
- Antiepileptic drugs should not be discontinued in patients in whom the drug is administered to prevent major seizures because of the strong possibility of precipitating status epilepticus with attendant hypoxia and threat to life. In individual cases where the severity and frequency of the seizure disorder are such that the removal of medication does not pose a serious threat to the patients, discontinuation of the drug may be considered prior to and during pregnancy, although it cannot be said with any confidence that even minor seizures do not pose some hazard to the developing embryo or fetus. The prescribing-physician will wish to weigh these considerations in treating or counselling epileptic women of childbearing potential.
- Because of reports of thrombocytopenia, inhibition of the secondary phase of platelet aggregation, and abnormal coagulation parameters, platelet counts and coagulation tests are recommended before initiating therapy and at periodic intervals. It is recommended that patient receiving Valproic Acid be monitored for platelet count and coagulation parameters prior to planned surgery. Evidence of hemorrhage bruising or a disorder of hemostatis/coagulation is an indication for reduction of Valproic Acid dosage or withdrawal of therapy.
- Hyperammonemia with or without lethargy or coma has been reported and may be present in the absence of abnormal liver function tests. If clinically significant elevation occurs, Valproic Acid should be discontinued.
- Since Valproic Acid may interact with concurrently administered antiepileptic drugs, periodic serum level determinations of concomitant antiepileptic drugs are recommended during the early course of therapy.
- Valproic Acid is partially eliminated in the urine as a ketometabolite which may lead to false interpretation of the urine ketone test.
- There have been reports of altered thyroid function tests associated with Valproic Acid. The clinical significance of these is unknown.
- Since Valproic Acid may produce CNS depression, especially when combined with another CNS depressant (eg., alcohol), patients should be advised not to engage in hazardous occupations, such as driving an automobile or operating dangerous machinery, until it is known that they do not become drowsy from the drug.
- Use in Children
The incidence of hepatotoxicity appears more common in children, especially in children under the age of two years and those on multiple anticonvulsant. It should be used with extreme caution and as a sole agent. In children under the age of two years, as well as the benefits of the use of Valproic Acid in children should be weighed against the risk.

Fertility, Pregnancy, and Lactation

Fertility

The effect of Valproic Acid on the development of the testes and on sperm production and fertility in humans is unknown.

Use in Male Patients with Reproductive Potential

A retrospective observational study demonstrated an increased risk of neurodevelopmental disorders (NDDs) in children born to fathers treated with valproate within 3 months prior to conception, compared with the risk in children born to fathers treated with lamotrigine or levetiracetam.

Although this study has limitations, as a precaution, prescribers should inform male patients of this potential risk and consider whether valproate remains the most appropriate treatment. Prescribers should discuss with patients the need for effective contraception, including for their female partner, during valproate treatment and for 3 months after discontinuation.

This study did not investigate the risk of neurodevelopmental disorders in children fathered by men who had discontinued valproate more than 3 months prior to conception. Male patients should be advised:

- Not to donate sperm during treatment and for 3 months after stopping treatment.
- To consult their physician to discuss alternative treatment options as soon as they plan to father a child, and before discontinuing contraception.
- That they and their female partner should seek medical advice for counseling if pregnancy occurs while the male patient was taking valproate within 3 months prior to conception.

Treatment in male patients should be initiated and supervised by a specialist in the management of epilepsy, bipolar disorder, or migraine. Regular review by the physician is required to assess whether valproate remains the most appropriate treatment and to discuss suitable alternative therapies with the patient. This is particularly important if the male patient plans to father a child, and in such cases, prior to discontinuing contraception.

Pregnancy

According to published and unpublished, reports Valproic Acid may produce teratogenic effects, the incidence in of neural tube defects (e.g., spina bifida) in the fetus may be in mothers receiving Valproate.

Lactation

Valproic Acid in excreted in breast milk. Concentrations in breast milk have been reported to be 1-10% of serum concentrations. It is not known what effect this would have on a nursing infant. Caution should be exercised when Valproic Acid is administered to a nursing woman.

DRUG INTERACTIONS

- Valproic Acid may potentiate the CNS depressant activity of alcohol.
- The concomitant administration of Valproic Acid with drugs that exhibit extensive protein binding (e.g., Aspirin, Carbamazepine, and Dicumarol) may result in alteration of serum drug levels.
- There is evidence that Valproic Acid can cause an increase in serum Phenobarbital levels by impairment of non-renal clearance. This phenomenon can result in severe CNS depression, the combination of Valproic Acid and Phenobarbital has also been reported to produce CNS depression without significant elevations of Barbiturate or Valproate serum levels. All patients receiving Barbiturate therapy should be closely monitored for neurological toxicity. If appropriate, serum Barbiturate levels should be obtained. If possible, the Barbiturate dosage decreased.
- Primidone is metabolized into a Barbiturate and, therefore, may also be involved in a similar or identical interaction.
- There have been reports of breakthrough seizures occurring with the combination of Valproic Acid and Phenytoin. Most reports have noted a decrease in total plasma Phenytoin concentration. However, increases in total Phenytoin serum concentration have been reported. An initial fall in total Phenytoin levels with subsequent increase in Phenytoin levels has also been reported. In addition, a decrease in total serum Phenytoin with an increase in the free vs protein bound Phenytoin levels has been reported. The dosage of Phenytoin should be adjusted as required by the clinical situation.
- The concomitant use of Valproic Acid and Clonazepam may produce absence status. There is inconclusive evidence regarding the effects of Valproate on serum Ethosuximide levels. Patients receiving Valproate and Ethosuximide, especially along with other anticonvulsants, should be monitored for alteration in serum concentrations of both drugs.
- Caution is recommended when Valproic Acid is administered with drugs affecting coagulation. E.g., Aspirin and Warfarin.

OVERDOSAGE

Overdosage with Valproic Acid may result in deep coma. Because Valproic Acid is absorbed very rapidly, the value of gastric evacuation will vary with the time since ingestion. General supportive measures should be applied with particular attention to the maintenance of adequate urinary output.

Naloxone has been reported to reverse the central nervous system (CNS) depressant effects of Valproid Acid overdosage. Because Naloxone could theoretically also reverse the antiepileptic effects of Valproic Acid it should be used with caution.

STORAGE

Store at temperature below 30°C, protect from light.
Keep out of the reach of children.

PRECAUTION

After the package is opened, Depval Syrup should not be stored for more than 24 days.

PRESENTATION AND REGISTRATION NUMBER

Box, Bottle @ 120 mL Depval syrup, Reg. No. XXXXXXXXXXXXXXXXX.

For reporting Side Effects and Product Complaints, please contact:

PT. Mersifarma Pharmacovigilance Team

Email : farmakovigilans@mersifarma.com

Telephone : 0818-8287-0825

ON MEDICAL PRESCRIPTION ONLY

Manufactured by :



PT. Mersifarma TM
Sukabumi - Indonesia
000000-000000-00

IIIND0166

DEPVAL®
Sirup

PERINGATAN :
HEPATOTOKSISITAS

Kegagalan fungsi hati yang menyebabkan kematian telah dilaporkan terjadi pada pasien yang menggunakan Valproic Acid. Penggunaan Valproic Acid terutama pada anak di bawah umur 2 tahun dapat meningkatkan risiko hepatotoksitas yang fatal. Penggunaan Valproic Acid pada pasien yang menggunakan 2 atau lebih obat antikonvulsan, pasien dengan gangguan metabolik kongenital yang disertai dengan retardasi mental, dan pasien dengan gangguan mental organik (organic brain disease), Valproic Acid harus digunakan dengan sangat hati-hati dan sebagai agen tunggal. Manfaat dari terapi harus dipertimbangkan terhadap risikonya. Risiko hepatotoksitas yang fatal menurun pada kelompok pasien di atas umur 2 tahun. Kejadian ini biasanya terjadi selama 6 bulan pertama terapi dengan Valproic Acid. Hepatotoksitas yang serius atau fatal dapat didahului dengan gejala nonspesifik, seperti hilangnya kontrol terhadap seizure, malaise, kelemahan, letargi, edema wajah, anoreksia dan muntah. Pasien harus dimonitor dengan ketat terhadap gejala-gejala tersebut. Tes fungsi hati harus dilakukan sebelum terapi dan pada interval yang cukup sering setelahnya, terutama selama 6 bulan pertama terapi.

TERATOGENISITAS

Valproat dapat menghasilkan efek teratogenik seperti kerusakan pada neural tube (misal : spina bifida). Oleh karena itu, penggunaan Valproat pada wanita yang berpotensi untuk hamil memerlukan pertimbangan antara manfaat dan risikonya pada fetus. Hal ini sangat penting ketika terapi pada kondisi penyembuhannya spontan dan tidak berhubungan dengan kerusakan permanen atau risiko kematian (misal : migraine) dipertimbangkan untuk diberikan.

PANKREATITIS

Kasus pankreatitis yang mengancam jiwa telah dilaporkan terjadi pada anak-anak dan pasien dewasa yang menggunakan Valproat. Beberapa kasus adalah hemoragi dengan progresi yang cepat sejak terjadi gejala awal sampai ke kematian. Kasus yang telah dilaporkan terjadi sesaat setelah awal penggunaan dan juga setelah beberapa tahun penggunaan. Pasien dan keluarga harus diperingatkan jika nyeri abdomen, mual, muntah, dan/atau anoreksia merupakan gejala dari pankreatitis yang memerlukan perawatan medis. Jika pasien terdiagnosis pankreatitis, penggunaan Valproat harus dihentikan. Tes alternatif untuk kondisi medis penyerta yang lain harus diberikan sesuai indikasi klinis (lihat **Peringatan dan Perhatian**).

PEMERIAN OBAT

Caliran sirup, kental, warna merah muda, wangi raspberry.

KOMPOSISI

Tiap 5 mL Depval sirup mengandung :

Valproic Acid 250 mg

ZAT TAMBAHAN

Sodium hydroxide, Methylparaben, Propylparaben, Glycerin, Sorbitol, Carmosine CI 14720, Raspberry flavour, Refined crystal sugar, Citric acid, Purified water.

CARA KERJA

Valproic Acid mengalami disosiasi (pemecahan) menjadi ion Valproat dalam saluran pencernaan. Mekanisme aksi Valproic Acid sebagai antiepilepsi belum diketahui dengan pasti, diduga berhubungan dengan peningkatan konsentrasi dari Gamma-AminoButyric Acid (GABA) di otak.

INDIKASI

Valproic Acid digunakan sebagai agen tunggal atau terapi tambahan pada pengobatan epilepsi parsial (sederhana dan kompleks) dan absence seizure (petit mal).

POSOLOGI DAN CARA PEMBERIAN

Posologi

Valproic Acid diberikan secara oral. Dosis awal yang direkomendasikan adalah 15 mg/kg/hari, ditingkatkan dalam interval 1 minggu sebanyak 5-10 mg/kg/hari, sampai seizure dapat terkontrol atau efek samping tidak menjadi lebih berat. Dosis maksimum yang direkomendasikan adalah 60 mg/kg/hari. Jika dosis harian total melebihi 250 mg, Valproic Acid harus diberikan dalam dosis terbagi.

Tabel berikut adalah panduan untuk pemberian dosis awal Valproic Acid perhari (15 mg/kg/hari) :

Berat Badan (kg)	Dosis Total Harian (mg)	Jumlah Sendok Takar Sirup		
		Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3
10 - 24,9	250	0	0	
25 - 39,9	500	1	0	1
40 - 59,9	750	1	1	1
60 - 74,9	1000	1	1	2
75 - 89,9	1250	2	1	2

Frekuensi efek samping dapat tergantung dosis (terutama peningkatan enzim-enzim hati). Perbaikan kontrol seizure dengan penggunaan dosis lebih tinggi harus dipertimbangkan adanya kemungkinan terjadi efek samping yang lebih besar. Belum tersedia data korelasi antara dosis harian, konsentrasi serum, dan efek terapi. Namun, konsentrasi serum terapi pada sebagian besar pasien berkisar 50 - 100 µg/mL. Kadang-kadang, pasien dapat terkontrol dengan konsentrasi serum yang lebih rendah atau lebih tinggi dari kisaran tersebut. Jika kadar Valproic Acid dalam darah meningkat, konsentrasi Fenobarbital dan/atau Fenitoin di dalam darah dapat terpengaruh. Pasien yang mengalami iritasi gastrointestinal dapat diberikan Valproic Acid bersama dengan makanan atau dengan titrasi dosis dimulai dari dosis yang paling rendah.

Cara Pemberian

Obat diberikan secara oral.

KONTRAINDIKASI

- Valproic Acid tidak boleh diberikan pada pasien dengan penyakit hati atau disfungsi hati yang signifikan.
- Valproic Acid dikontraindikasikan pada pasien yang hipersensitif terhadap obat ini.
- Valproic Acid dikontraindikasikan pada pasien dengan gangguan siklus area.

EFEK SAMPING

- Karena Valproic Acid biasanya digunakan bersama obat antiepilepsi yang lain, hal ini tidak mungkin (dalam kebanyakan kasus), untuk menentukan apakah efek samping berikut disebabkan oleh Valproic Acid itu sendiri atau pada penggunaan kombinasi.
- Gastrointestinal
Efek samping Valproic Acid yang paling sering ditemui setelah terapi awal dengan obat ini adalah mual, muntah dan gangguan pencernaan. Efek samping tersebut biasanya bersifat sementara dan jarang sampai penghentian terapi. Diare, kram perut dan konstipasi telah dilaporkan terjadi. Anoreksi dengan penurunan berat badan dan peningkatan nafsu makan yang disertai dengan kenaikan berat badan juga dilaporkan terjadi.
- Susunan saraf pusat
Efek sedasi telah dilaporkan terjadi pada penggunaan tunggal Valproic Acid tetapi dilaporkan lebih sering terjadi pada pasien yang menerima terapi kombinasi. Sedasi biasanya berkurang jika obat antiepilepsi dikurangi. Tremor telah dilaporkan terjadi pada pasien yang menerima Valproat dan mungkin tergantung dosis. Ataksia, sakit kepala, nistagmus, diplopia, asterixis, spots before eyes, disartria, pusing dan incoordination telah dilaporkan jarang terjadi. Kejadian koma yang jarang telah dilaporkan terjadi pada pasien yang menerima Valproic Acid sebagai monoterapi atau kombinasi dengan Fenobarbital.
- Dermatologi
Peningkatan kerontokan rambut yang sifatnya sementara telah dilaporkan terjadi. Ruam kulit dan eritema multiforme jarang dilaporkan terjadi.
- Psikiatri
Gangguan emosi, depresi, psikosis, agresi, hiperaktif dan perilaku merusak telah dilaporkan terjadi.
- Muskuloskeletal
Kelemahan telah dilaporkan terjadi.
- Hematologi
Trombositopenia telah dilaporkan terjadi. Valproic Acid menghambat fase agregasi platelet. Hal ini dapat mengakibatkan perubahan pada waktu pendarahan. Petechiae, memar, bentukan hematomata dan hemoragi telah dilaporkan terjadi (lihat **Peringatan dan Perhatian**). Limfositosis dan hipofibrinogenemia telah tercatat. Leukopenia, eosinofilia, anemia dan supresi sumsum tulang telah dilaporkan terjadi.
- Hepatik
Sedikit peningkatan konsentrasi serum transaminase (seperti SGOT dan SGPT) dan LDH (Lactate dehydrogenase) sering dilaporkan terjadi dan sepertinya tergantung dosis. Kadang-kadang, hasil tes laboratorium termasuk peningkatan bilirubin serum dan perubahan abnormal pada tes fungsi liver yang lain. Hasil ini dapat menggambarkan kemungkinan hepatotoksitas yang serius (lihat **Peringatan dan Perhatian**).
- Endokrin
Telah dilaporkan terjadinya menstruasi yang tidak teratur dan amenore sekunder. Jarang dilaporkan adanya pembesaran payudara dan galaktorea yang terjadi pada pasien yang menerima Valproic Acid. Tes fungsi tiroid yang abnormal telah dilaporkan terjadi.
- Pankreatik
Telah dilaporkan terjadi pankreatitis akut, termasuk kasus fatal yang jarang, terjadi pada pasien yang menggunakan Valproic Acid.
- Metabolik
Hiperamonemia (lihat **Peringatan dan Perhatian**). Hiperglicinemia telah dilaporkan terjadi dan dihubungkan dengan kejadian fatal pada pasien dengan preexistent non ketonic hyperglycinemia.
- Lainnya
Edema pada ekstremitas telah dilaporkan terjadi.

PERINGATAN DAN PERHATIAN

Gangguan hati yang berakibat fatal dapat terjadi pada pasien yang menerima Valproic Acid. Kejadian tersebut biasanya terjadi selama enam bulan pertama pengobatan dengan Valproic Acid. Hepatotoksitas yang serius atau fatal dapat didahului dengan gejala nonspesifik, seperti hilangnya kontrol terhadap seizure, malaise, kelemahan, letargi, edema wajah, anoreksia dan muntah. Pasien harus dimonitor dengan ketat terhadap gejala-gejala tersebut. Tes fungsi hati harus dilakukan sebelum terapi dan pada interval yang cukup sering setelahnya, terutama selama 6 bulan pertama terapi.

Namun, dokter seharusnya tidak bergantung sepenuhnya pada hasil tes biokimia serum karena tes ini mungkin tidak menunjukkan hasil yang abnormal pada beberapa kasus, tetapi juga harus mempertimbangkan hasil rekam medis dan pemeriksaan fisik dengan cermat.

- Hati-hati jika Valproic Acid diberikan kepada pasien yang mempunyai riwayat penyakit hati. Pasien yang menggunakan 2 atau lebih antikonvulsan, pasien anak, pasien yang mempunyai gangguan metabolik kongenital, pasien dengan gangguan seizure berat yang disertai retardasi mental, dan pasien dengan gangguan mental organik (organic brain disease) berisiko tinggi terjadi hepatotoksitas. Penggunaan Valproic Acid pada anak di bawah umur 2 tahun dapat meningkatkan risiko hepatotoksitas yang fatal terutama pada pasien anak dengan kondisi tersebut di atas. Ketika Valproic Acid digunakan pada kelompok pasien ini, Valproic Acid harus digunakan dengan sangat hati-hati dan sebagai senyawa tunggal. Manfaat dari terapi harus dipertimbangkan terhadap risikonya. Risiko hepatotoksitas yang fatal menurun pada kelompok pasien di atas umur 2 tahun.
- Obat ini harus segera dihentikan jika dicurigai atau terlihat adanya gangguan fungsi hati. Pada beberapa kasus, disfungsi hati berkembang walaupun penggunaan obat telah dihentikan.
- Obat antiepilepsi tidak boleh dihentikan pada pasien di mana pemberian obat tersebut bertujuan untuk mencegah terjadinya seizure yang lebih berat karena adanya kemungkinan dapat mempercepat terjadinya status epileptikus dengan adanya hipoksia dan dapat mengancam jiwa. Pada kasus individual di mana tingkat keparahan dan frekuensi seizure sedemikian rupa sehingga penghentian obat tidak menimbulkan ancaman serius bagi pasien, penghentian obat dapat dipertimbangkan sebelum dan selama kehamilan, meskipun tidak dapat dipastikan bahwa seizure ringan tidak berbahaya bagi embrio atau janin. Dokter diharapkan dapat mempertimbangkan hal tersebut atau memberikan konseling kepada wanita yang menderita epilepsi dan berpotensi untuk hamil.
- Karena adanya laporan terjadinya trombositopenia, penghambatan pada fase sekunder dari agregasi platelet dan adanya parameter koagulasi yang abnormal, direkomendasikan untuk melakukan uji jumlah trombosit dan koagulasi sebelum memulai terapi dan pada interval yang periodik. Pasien yang menerima Valproic Acid direkomendasikan untuk dimonitor terhadap jumlah trombosit dan parameter koagulasi sebelum dimulai operasi. Adanya memar atau gangguan hemostatis/koagulasi merupakan indikasi untuk pengurangan dosis Valproic Acid atau penggantian terapi.
- Hiperamonemia dengan atau tanpa letargi atau koma telah dilaporkan terjadi dan dapat muncul tanpa adanya tes fungsi hati yang abnormal. Jika terjadi peningkatan signifikan secara klinis, Valproic Acid harus dihentikan.
- Karena Valproic Acid dapat berinteraksi dengan obat antiepilepsi yang diberikan bersamaan, maka direkomendasikan untuk mengukur kadar obat antiepilepsi dalam serum secara berkala selama awal terapi.
- Valproic Acid dieliminasi sebagian dalam urin sebagai suatu metabolit keton yang dapat menyebabkan kesalahan interpretasi tes keton dalam urin.
- Terdapat beberapa laporan adanya perubahan pada hasil tes fungsi kelenjar tiroid terkait dengan Valproic Acid. Pengaruh secara klinis mengenai hal tersebut belum diketahui.
- Valproic Acid dapat menyebabkan depresi SSP, terutama jika dikombinasikan dengan depresan SSP lain (misalnya, alkohol), pasien harus dianjurkan untuk tidak melakukan kegiatan berbahaya, seperti mengemudikan mobil atau mengoperasikan mesin yang berbahaya, sampai dapat dipastikan bahwa pasien tidak mengantuk akibat penggunaan obat.
- Penggunaan pada anak-anak
Kejadian hepatotoksitas muncul lebih umum pada anak-anak, terutama yang berumur kurang dari 2 tahun dan anak yang menggunakan 2 atau lebih obat antiepilepsi. Obat ini harus digunakan dengan sangat hati-hati dan digunakan sebagai obat tunggal pada anak umur kurang dari 2 tahun, serta manfaat penggunaan Valproic Acid pada anak harus dipertimbangkan terhadap risikonya.

Kesuburan, Kehamilan, dan Menyusui

- Fertilitas

Efek Valproic Acid terhadap perkembangan testis dan produksi sperma dan fertilitas pada manusia belum diketahui.

- Penggunaan pada Laki-laki yang Produktif secara Reproduksi

Sebuah studi observasional retrospektif menunjukkan adanya peningkatan risiko gangguan perkembangan saraf/ Neuro-Developmental Disorders (NDDs) pada anak-anak yang lahir dari ayah yang diobati dengan valproate dalam 3 bulan sebelum pembuahan, dibandingkan dengan risiko pada anak-anak yang lahir dari ayah yang diobati dengan lamotrigin atau levettiracetam.

Meskipun penelitian ini memiliki keterbatasan, sebagai tindakan pencegahan, pemberi resep harus memberitahu pasien pria mengenai potensi risiko ini dan mempertimbangkan apakah valproate tetap menjadi pengobatan yang paling tepat. Pemberi resep harus berdiskusi dengan pasien mengenai perlunya kontrasepsi yang efektif, termasuk untuk pasangan wanitanya, saat menggunakan valproate dan selama 3 bulan setelah menghentikan pengobatan.

Penelitian tersebut tidak meneliti risiko gangguan perkembangan saraf pada anak yang lahir dari ayah yang telah berhenti menggunakan valproate lebih dari 3 bulan sebelum pembuahan. Pasien pria harus diberitahu untuk:

- Tidak mendonorkan sperma selama pengobatan dan selama 3 bulan setelah penghentian pengobatan,
- Perlunya berkonsultasi dengan dokter untuk mendiskusikan pilihan pengobatan alternatif, segera setelah ia berencana menjadi ayah seorang anak, dan sebelum menghentikan kontrasepsi,
- Bahwa ia dan pasangan wanitanya harus menghubungi dokter mereka untuk mendapatkan konseling jika terjadi kehamilan jika ia menggunakan valproate dalam waktu 3 bulan sebelum pembuahan.

Perawatan pada pasien pria harus dimulai dan diawasi oleh spesialis penanganan epilepsi, gangguan bipolar, atau migraine. Diperlukan tinjauan rutin oleh dokter untuk menilai apakah valproate tetap menjadi pengobatan yang paling tepat untuk pasien dan mendiskusikan alternatif pengobatan yang sesuai dengan pasien. Hal ini sangat penting terutama jika pasien pria berencana untuk memiliki anak dan, dalam kasus ini, sebelum menghentikan kontrasepsi.

- Kehamilan

Dari data yang dipublikasi maupun tidak dipublikasikan, dilaporkan bahwa Valproic Acid dapat menimbulkan efek teratogenik, seperti neural tube defects (misalnya spina bifida) pada wanita hamil yang menerima Valproat.

- Laktasi

Valproic Acid diekskresikan ke dalam air susu. Konsentrasi pada air susu dilaporkan sebesar 1-10% dari konsentrasi dalam serum. Tidak diketahui efek obat pada bayi yang menyusui. Hati-hati jika Valproic Acid diberikan kepada ibu menyusui.

INTERAKSI OBAT

- Valproic Acid dapat meningkatkan aktivitas depresan SSP dari alkohol.
- Pemakaian bersama Valproic Acid dengan obat-obat yang memiliki ikatan protein yang kuat (misalnya, Aspirin, Karbamazepin, dan Dicumarol) dapat menyebabkan perubahan konsentrasi obat dalam serum.
- Terdapat bukti yang menunjukkan bahwa Valproic Acid dapat menyebabkan peningkatan konsentrasi serum Fenobarbital melalui gangguan bersih non-ginjal. Kondisi ini dapat menyebabkan depresi SSP berat, kombinasi Valproic Acid dan Fenobarbital juga dilaporkan dapat menyebabkan depresi SSP tanpa peningkatan konsentrasi serum Barbiturat atau Valproat yang signifikan. Semua pasien yang menerima terapi Barbiturat harus dipantau dengan ketat terhadap toksisitas neurologis. Jika memungkinkan, konsentrasi serum Barbiturat harus diketahui dan jika perlu, dosis Barbiturat dapat diturunkan.
- Pirimidon dimetabolisme menjadi Barbiturat. Oleh karena itu, Pirimidon juga dapat terlibat dalam interaksi yang sama atau serupa.
- Seizure pernah dilaporkan terjadi ketika Valproic Acid dikombinasikan dengan Fenitoin. Pada sebagai besar laporan terjadi penurunan konsentrasi total Fenitoin dalam plasma. Namun, peningkatan konsentrasi total Fenitoin dalam serum juga pernah dilaporkan. Penurunan konsentrasi total Fenitoin pada awal terapi yang selanjutnya diikuti peningkatan konsentrasi Fenitoin juga pernah dilaporkan. Selain itu, penurunan konsentrasi total Fenitoin serum disertai peningkatan kadar Fenitoin bebas (tidak terikat protein) telah dilaporkan. Dosis Fenitoin harus disesuaikan dengan keadaan klinis.
- Penggunaan bersama Valproic Acid dan Klonazepam dapat meniadakan efek obat satu sama lain. Terdapat bukti mengenai efek dari Valproat pada konsentrasi Etosuksimid serum. Pasien yang menerima Valproat dan Etosuksimid, terutama bersama dengan antikonvulsan lain, harus dimonitor terhadap perubahan konsentrasi serum dari kedua obat.
- Hati-hati jika Valproic Acid diberikan bersama dengan obat yang mempengaruhi koagulasi darah seperti Aspirin dan Warfarin.

OVERDOSIS

Overdosis Valproic Acid dapat menyebabkan koma. Karena Valproic Acid diabsorpsi dengan cepat, keberhasilan dari pengosongan lambung sangat tergantung dengan waktu sejak pemberian. Terapi suportif umum dapat dilakukan dengan perhatian khusus yang diberikan untuk mempertahankan pengosongan kandung kemih yang adekuat. Nalokson telah dilaporkan dapat membalikkan efek depresi SSP karena overdosis Valproic Acid. Obat ini harus digunakan dengan hati-hati karena Nalokson secara teori dapat membalikkan efek antiepilepsi dari Valproic Acid.

CARA PENYIMPANAN

Simpan di bawah suhu 30°C, terlindung dari cahaya. Jauhkan obat dari jangkauan anak-anak.

PERHATIAN

Setelah kemasan dibuka, Depval Sirup tidak boleh disimpan lebih dari 24 hari.

KEMASAN DAN NOMOR REGISTRASI

Dus, Botol @ 120 mL Depval Sirup, No. Reg. XXXXXXXXXXXXXXX

Untuk pelaporan Efek Samping dan Keluhan Produk, dapat menghubungi:

Tim Farmakovigilans PT. Mersifarma
: farmakovigilans@mersifarma.com
Email :
Telepon : 0818-8287-0825

HARUS DENGAN RESEP DOKTER

Diproduksi oleh :



PT. Mersifarma TM
Sukabumi - Indonesia

ARTWORK DESIGN STANDARD INSERT

DEPVAL

Size (L x W) 340 x 200 mm

Material

HVS Paper 60g

Packs/Primary

Botol @ 120 mL

Primary

Syrup

No. Reg

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

Front / Back

Type Font

Product Name

Classik, Bold

10pt

Another Font

Arial
Regular / Bold

6pt



16 x 4mm (LxH)

TEXT
Black

Material Code

IIN00166

DEPVAL®
Syrup

**WARNING :
HEPATOTOXICITY**
Hepatic failure resulting in fatalities has occurred in patients receiving Valproic Acid. Experience has indicated that children under the age of two years are at a considerably increased risk of developing fatal hepatotoxicity, especially those on multiple anticonvulsants, those with congenital metabolic disorders, those with severe seizure disorders accompanied by mental retardation, and those with organic brain disease, when Valproic Acid is used in this patients group. It should be used with extreme caution and as a sole agent. The benefits of seizure control should be weighed against the risks. Above this age group experience has indicated that the incidence of fatal hepatotoxicity may be preceded by non specific symptoms, such as loss of seizure control, malaise, weakness, lethargy, facial edema, anorexia and vomiting. Patients should be monitored closely for appearance of these symptoms. Liver function tests should be performed prior to therapy and at frequent intervals thereafter, especially during the first six months.

TERATOGENECITY
Valproate may cause teratogenic effects such as neural tube defects (e.g. - spina bifida). Therefore, the use of Valproate in women who have the potential to become pregnant require consideration of benefits and risks to the fetus. This is very important in case of spontaneous healing conditions and not related to permanent damage or mortality risk (eg. Migraine) is taken for granted.

PANCREATITIS
Life-threatening pancreatitis cases have been reported on children and adult who use Valproate. Some cases are haemorrhage with rapid progression from initial symptoms until death. Reported cases were happened at the beginning and also several years of use. Patients and their family should be warned if abdominal pain, nausea, vomiting and/or anorexia happen as pancreatitis symptoms that need medical treatment. If the patient is diagnosed suffering pancreatitis the use of Valproate should be discontinued. Alternative therapies for other comorbid medical conditions should be given according to clinical indication (see **Warning and Precaution**).

DRUG DESCRIPTION
Syrup, viscous, pink-colored, raspberry-scented.

COMPOSITION
Each 5 mL Depval syrup contains : 250 mg

EXCIPIENTS
Sodium hydroxide, Methylparaben, Propylparaben, Glycerin, Sorbitol, Carmosine CI 14720, Raspberry flavour, Refined crystal sugar, Citric acid, Purified water.

ACTIONS
Valproic Acid dissociates to the Valproate ion in the gastrointestinal tract. The mechanisms by which Valproic Acid exerts its antiepileptic effects has not been established. It has been suggested that its action in epilepsy is related to increased brain concentrations of Gamma-Aminobutyric Acid (GABA).

INDICATIONS
Valproic Acid is indicated for use as sole or adjunctive therapy in the treatment of partial seizures (simple and complex) and absence (petit mal).

POSODOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION
Posology
Valproic Acid syrup is administered orally. The recommended initial dose is 15 mg/kg/day, which should be increased by 5 to 10 mg/kg/day, until seizures are controlled. Side effects preclude further increases. The maximum recommended dosage is 60 mg/kg/day. If the total daily dose exceeds 250 mg, Valproic Acid should be given in a divided regimen. The following table is a guide for the initial daily dose of Valproic Acid (15 mg/kg/day):

Weight (kg)	Total Daily Dose	Dose 1	Number of Responses of Syrup	Dose 3
10-15 kg	150	1	0	1
15-20 kg	225	1	0	1
20-25 kg	300	1	1	2
25-30 kg	375	1	1	2
30-35 kg	450	1	1	2
35-40 kg	525	1	1	2
40-45 kg	600	1	1	2
45-50 kg	675	1	1	2
50-55 kg	750	1	1	2
55-60 kg	825	1	1	2
60-65 kg	900	1	1	2
65-70 kg	975	1	1	2
70-75 kg	1050	1	1	2
75-80 kg	1125	1	1	2
80-85 kg	1200	1	1	2
85-90 kg	1275	1	1	2
90-95 kg	1350	1	1	2
95-100 kg	1425	1	1	2
100-105 kg	1500	1	1	2
105-110 kg	1575	1	1	2
110-115 kg	1650	1	1	2
115-120 kg	1725	1	1	2
120-125 kg	1800	1	1	2
125-130 kg	1875	1	1	2
130-135 kg	1950	1	1	2
135-140 kg	2025	1	1	2
140-145 kg	2100	1	1	2
145-150 kg	2175	1	1	2
150-155 kg	2250	1	1	2
155-160 kg	2325	1	1	2
160-165 kg	2400	1	1	2
165-170 kg	2475	1	1	2
170-175 kg	2550	1	1	2
175-180 kg	2625	1	1	2
180-185 kg	2700	1	1	2
185-190 kg	2775	1	1	2
190-195 kg	2850	1	1	2
195-200 kg	2925	1	1	2
200-205 kg	3000	1	1	2
205-210 kg	3075	1	1	2
210-215 kg	3150	1	1	2
215-220 kg	3225	1	1	2
220-225 kg	3300	1	1	2
225-230 kg	3375	1	1	2
230-235 kg	3450	1	1	2
235-240 kg	3525	1	1	2
240-245 kg	3600	1	1	2
245-250 kg	3675	1	1	2
250-255 kg	3750	1	1	2
255-260 kg	3825	1	1	2
260-265 kg	3900	1	1	2
265-270 kg	3975	1	1	2
270-275 kg	4050	1	1	2
275-280 kg	4125	1	1	2
280-285 kg	4200	1	1	2
285-290 kg	4275	1	1	2
290-295 kg	4350	1	1	2
295-300 kg	4425	1	1	2
300-305 kg	4500	1	1	2
305-310 kg	4575	1	1	2
310-315 kg	4650	1	1	2
315-320 kg	4725	1	1	2
320-325 kg	4800	1	1	2
325-330 kg	4875	1	1	2
330-335 kg	4950	1	1	2
335-340 kg	5025	1	1	2
340-345 kg	5100	1	1	2
345-350 kg	5175	1	1	2
350-355 kg	5250	1	1	2
355-360 kg	5325	1	1	2
360-365 kg	5400	1	1	2
365-370 kg	5475	1	1	2
370-375 kg	5550	1	1	2
375-380 kg	5625	1	1	2
380-385 kg	5700	1	1	2
385-390 kg	5775	1	1	2
390-395 kg	5850	1	1	2
395-400 kg	5925	1	1	2
400-405 kg	6000	1	1	2
405-410 kg	6075	1	1	2
410-415 kg	6150	1	1	2
415-420 kg	6225	1	1	2
420-425 kg	6300	1	1	2
425-430 kg	6375	1	1	2
430-435 kg	6450	1	1	2
435-440 kg	6525	1	1	2
440-445 kg	6600	1	1	2
445-450 kg	6675	1	1	2
450-455 kg	6750	1	1	2
455-460 kg	6825	1	1	2
460-465 kg	6900	1	1	2
465-470 kg	6975	1	1	2
470-475 kg	7050	1	1	2
475-480 kg	7125	1	1	2
480-485 kg	7200	1	1	2
485-490 kg	7275	1	1	2
490-495 kg	7350	1	1	2
495-500 kg	7425	1	1	2
500-505 kg	7500	1	1	2
505-510 kg	7575	1	1	2
510-515 kg	7650	1	1	2
515-520 kg	7725	1	1	2
520-525 kg	7800	1	1	2
525-530 kg	7875	1	1	2
530-535 kg	7950	1	1	2
535-540 kg	8025	1	1	2
540-545 kg	8100	1	1	2
545-550 kg	8175	1	1	2
550-555 kg	8250	1	1	2
555-560 kg	8325	1	1	2
560-565 kg	8400	1	1	2
565-570 kg	8475	1	1	2
570-575 kg	8550	1	1	2
575-580 kg	8625	1	1	2
580-585 kg	8700	1	1	2
585-590 kg	8775	1	1	2
590-595 kg	8850	1	1	2
595-600 kg	8925	1	1	2
600-605 kg	9000	1	1	2
605-610 kg	9075	1	1	2
610-615 kg	9150	1	1	2
615-620 kg	9225	1	1	2
620-625 kg	9300	1	1	2
625-630 kg	9375	1	1	2
630-635 kg	9450	1	1	2
635-640 kg	9525	1	1	2
640-645 kg	9600	1	1	2
645-650 kg	9675	1	1	2
650-655 kg	9750	1	1	2
655-660 kg	9825	1	1	2
660-665 kg	9900	1	1	2
665-670 kg	9975	1	1	2
670-675 kg	10050	1	1	2
675-680 kg	10125	1	1	2
680-685 kg	10200	1	1	2
685-690 kg	10275	1	1	2
690-695 kg	10350	1	1	2
695-700 kg	10425	1	1	2
700-705 kg	10500	1	1	2
705-710 kg	10575	1	1	2
710-715 kg	10650	1	1	2
715-720 kg	10725	1	1	2
720-725 kg	10800	1	1	2
725-730 kg	10875	1	1	2
730-735 kg	10950	1	1	2
735-740 kg	11025	1	1	2
740-745 kg	11100	1	1	2
745-750 kg	11175	1	1	2
750-755 kg	11250	1	1	2
755-760 kg	11325	1	1	2
760-765 kg	11400	1	1	2
765-770 kg	11475	1	1	2
770-775 kg	11550	1	1	2
775-780 kg	11625	1	1	2
780-785 kg	11700	1	1	2
785-790 kg	11775	1	1	2
790-795 kg	11850	1	1	2
795-800 kg	11925	1	1	2
800-805 kg	12000	1	1	2
805-810 kg	12075	1	1	2
810-815 kg	12150	1	1	2
815-820 kg	12225	1	1	2
820-825 kg	12300	1	1	2
825-830 kg	12375	1	1	2
830-835 kg	12450	1	1	2
835-840 kg	12525	1	1	2
840-845 kg	12600	1	1	2
845-850 kg	12675	1	1	2
850-855 kg	12750	1	1	2
855-860 kg	12825	1	1	2
860-865 kg	12900	1	1	2
865-870 kg	12975	1	1	2
870-875 kg	13050	1	1	2
875-880 kg	13125	1	1	2
880-885 kg	13200	1	1	2
885-890 kg	13275	1	1	2
890-895 kg	13350	1	1	2
895-900 kg	13425	1	1	2
900-905 kg	13500	1	1	2
905-910 kg	13575	1	1	2
910-915 kg	13650	1	1	2
915-920 kg	13725	1	1	2
920-925 kg	13800	1	1	2
925-930 kg	13875	1	1	2
930-935 kg	13950	1	1	2
935-940 kg	14025	1	1	2
940-945 kg	14100	1	1	2
945-950 kg	14175	1	1	2
950-955 kg	14250	1	1	2
955-960 kg	14325	1	1	2
960-965 kg	14400	1	1	2
965-970 kg	14475	1	1	2
970-975 kg	14550	1	1	2
975-980 kg	14625	1	1	2
980-985 kg	14700	1	1	2
985-990 kg	14775	1	1	2
990-995 kg	14850	1	1	2
995-1000 kg	14925	1	1	2
1000-1005 kg	15000	1	1	2
1005-1010 kg	15075	1	1	2
1010-1015 kg	15150	1	1	2
1015-1020 kg	15225	1	1	2
1020-1025 kg	15300	1	1	2
1025-1030 kg	15375	1	1	2
1030-1035 kg	15450	1	1	2
1035-1040 kg	15525	1	1	2
1040-1045 kg	15600	1	1	2
1045-1050 kg	15675	1	1	2
1050-1055 kg	15750	1	1	2
1055-1060 kg	15825	1	1	2
1060-1065 kg	15900	1	1	2
1065-1070 kg	15975	1	1	2
1070-1075 kg	16050	1	1	2
1075-1080 kg	16125	1	1	2
1080-1085 kg	16200	1	1	2
1085-1090 kg	16275	1	1	2
1090-1095 kg	16350	1	1	2
1095-1100 kg	16425	1	1	2
1100-1105 kg	16500	1	1	2
1105-1110 kg	16575	1	1	2
1110-1115 kg	16650	1	1	2
1115-1120 kg	16725	1	1	2
1120-1125 kg	16800	1	1	2
1125-1130 kg	16875	1	1	2
1130-1135 kg	16950	1	1	2
1135-1140 kg	17025	1	1	2
1140-1145 kg	17100	1	1	2
1145-1150 kg	17175	1	1	2
1150-1155 kg	17250	1	1	2
1155-1160 kg	17325	1	1	2
1160-1165 kg	17400	1	1	2