

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
элеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2017 жылғы “10” __ 01 ____
№ N005947 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Депакин® Хроно

Саудалық атауы
Депакин® Хроно

Халықаралық патенттелмеген атауы
Вальпрой қышқылы

Дәрілік түрі
Қабықпен қапталған, әсер етуі ұзартылған, бөлінетін 300 мг таблеткалар

Құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді заттар: натрий вальпроаты 199.8 мг
вальпрой қышқылы 87.0 мг (бұл 300 мг натрий
вальпроатына сәйкес),

қосымша заттар: гипромеллоза 4000, этилцеллюлоза, натрий сахарині,
коллоидты кремнийдің қостотығы.

қабықтың құрамы: гипромеллоза, макрогол 6000, тальк, титанның
қостотығы (E171), полиакрилаттың 30% дисперсиясы.

Сипаттамасы

Ақ түсті дерлік үлбірлі қабықпен қапталған, бөлетін сызығы бар ұзынша
таблеткалар.

Фармакотерапиялық тобы

Эпилепсияға қарсы препараттар. Май қышқылдарының туындылары.
Вальпрой қышқылы.

АТХ коды N03AG01

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Пероральді түрде қабылдаған кезде қандағы вальпроаттың биожетімділігі 100%-ға жуық. Препарат көбінесе жүйелік қан ағымына және жасушадан тыс сұйықтыққа таралады. Вальпроат жұлын-ми сұйықтығына және ми тіндеріне өтеді. Жартылай шығарылу кезеңі 15 - 17 сағат құрайды. Емдік әсер үшін қан сарысуында 40–100 мг/л арасында өзгеріп отыратын ең төмен 40–50 мг/л концентрациясы қажет. Егер бұдан жоғарырақ плазмалық концентрация қажет болса, пайдасы мен, әсіресе дозаға байланысты, жағымсыз әсерлердің даму қаупін екшеу қажет. Осыған қарамастан 150 мг/л-ден жоғары деңгейлерде сақталатын концентрацияларда дозаны төмендету керек. Қан плазмасында тұрақты концентрациясына 3-4 күн ішінде жетеді. Қан ақуыздарымен байланысуы дозаға тәуелді және қаныққан. Вальпроат глюкурон-конъюгациямен және бета-тотығу арқылы метаболизмге ұшырайды, содан соң көбіне несеппен бірге шығарылады. Диализбен шығарылуы мүмкін, алайда гемодиализ қандағы вальпроаттың бос фракциясына қатысты тиімді (шамамен 10%). Вальпроат Р450 цитохромының метаболизмдік жүйесіне қамтылған ферменттерді индукцияламайды. Эпилепсияға қарсы көптеген басқа дәрілермен салыстырғанда ол өзінің жеке, сондай-ақ эстроген-прогестагендер және пероральді антикоагулянттар сияқты басқа заттардың деградациясын жеделдетпейді.

Вальпроаттың гастрорезистентті дәрілік түрін босап шығуы ұзаққа созылатын дәрілік түрмен салыстырғанда, бірдей дозаларда сіңгенде кешігу кезеңінің жоғалуы, сіңуінің ұзаққа созылуы, биожетімділігінің ұқсас болуы, бос заттың жалпы ең жоғары концентрациясы мен плазмалық концентрациясының төменірек болуы тән (C_{max} енгізгеннен кейін 4–14 сағаттан соң тұрақты платоға қатысты шамамен 25%-ға төмен); бұл «ең жоғарыны бәсеңдету» әсері 24 сағат бойы вальпроат қышқылы концентрациясының тұрақтырақ және біркелкілеу таралуын қамтамасыз етеді: белгілі бір дозаны күніне екі рет енгізгеннен кейін плазмалық концентрациялардың ауытқу амплитудасы жартылай төмендейді, доза мен плазмалық концентрациялар (жалпы және бос зат) арасындағы дозаға байланысты тәуелділік айқынырақ.

Фармакодинамикасы

Депакин® Хроно көбіне орталық жүйке жүйесіне әсер етеді. Депакин® Хроно препаратының құрысуға қарсы әсері адамда эпилепсияның құрысу ұстамаларының әртүрлі типтеріне қатысты көрініс береді.

Депакин® Хроно препаратының құрысуға қарсы әсерінің екі түрі бар: бірінші түрі плазма және ми тіндеріндегі Депакин® Хроно концентрацияларымен байланысты тікелей фармакологиялық әсері болып табылады, екінші әсер ету типі тікелей емес және ми тіндеріндегі вальпроат метаболиттерімен, немесе нейротрансмиттер өзгерістерімен

немесе жарғақшаға тікелей әсер етуімен байланысты болуы мүмкін. Ең кеңірек танылған гипотеза Депакин® Хрононы қолданғаннан кейін артатын гамма-аминмай қышқылының (ГАМК) деңгейімен байланысты. Депакин® Хроно оның баяу-толқынды компонентін бір мезгілде ұлғайтумен бірге, ұйқының аралық фазасының ұзақтығын төмендетеді.

Қолданылуы

- жайылған ұстамаларда да (клоникалық, тоникалық, тоно-клоникалық, абсанс, миоклоникалық және атониялық ұстамалар; Леннокс-Гасто синдромы), сондай-ақ фокальді эпилепсияда да (екінші қайтара жайылған немесе онсыз фокальді ұстамаларда) ересектер мен балалардағы эпилепсияны емдеуде монотерапия ретінде немесе эпилепсияға қарсы басқа дәрілермен біріктіріп

- биполярлы бұзылыстарда ересектердегі маниакальді синдромды емдеуде және олардың қайталануының профилактикасында, Депакин® Хроно препаратымен емдеуге келетін маниакальді эпизодтарда.

Қолдану тәсілі және дозалары

Депакин® Хроно Депакиннің босап шығуы ұзаққа созылатын дәрілік түрі болып табылады, ол плазмада әсер етуші заттың ең жоғары шектегі концентрациясының төмендеуіне әкеледі және тәулік бойы біркелкірек концентрацияны қамтамасыз етеді.

Осы дәрілік препараттың дозасын ескерер болсақ, ол тек ересектерге және дене салмағы 17 кг-ден асатын балаларға арналған.

Аталған дәрілік түр 6 жастан кіші балаларға қолдануға жарамайды (жұтқан кезде тыныс алу жолдарына түсу қаупі бар).

11 жасқа толмаған балалар үшін пероральді дәрілік түрлердің ішінде шәрбат, пероральді ерітінді және босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер жарамды.

Дозалау

Бастапқы тәуліктік доза әдетте 10-15 мг/кг құрайды, содан кейін оны оңтайлы дозаға дейін арттырады (төменде «Емдеуді бастауды» қараңыз).

Орташа тәуліктік дозасы 20 - 30 мг/кг құрайды. Дегенмен, егер эпилепсия ұстамалары осындай дозада бақылауға келмесе, оларды арттыруға болады, мұндайда пациенттер мұқият бақылауда болуы тиіс.

Сәбилер мен балалар үшін әдеттегі доза тәулігіне дене салмағына қарай 30 мг/кг құрайды. Ересектер үшін әдеттегі доза тәулігіне 20-30 мг/кг құрайды. Егде жастағы пациенттер үшін дозаны, эпилепсия ұстамаларының бақылануына қарай, белгілеген жөн.

Тәуліктік доза науқастың жасына және дене салмағына байланысты анықталады; дегенмен, вальпроатқа әр жеке адам арасындағы елеулі сезімталдыққа көңіл бөлген жөн.

Препараттың тәуліктік дозасы, қан сарысуындағы концентрациялары мен емдік әсері арасында нақты өзара байланыс анықталған жоқ: доза негізінен пациенттің емге жауабымен белгіленеді.

Вальпрой қышқылының плазмадағы деңгейін анықтау, егер эпилепсия ұстамалары бақылауға келмесе немесе жағымсыз әсерлеріне күдік бар болса, клиникалық бақылауға қосымша қызмет көрсетуі мүмкін. Тиімді емдік диапазон әдетте 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л) құрайды.

Қолдану тәсілі

Ішуге арналған.

Осы дәрілік препарат күн сайын 1 немесе 2 қабылдауға бөлінген дозалар түрінде, дұрысы тамақтану кезінде, қабылданады.

Жақсы бақыланатын эпилепсияда бір реттік тәуліктік доза түрінде қолданылуы мүмкін.

Таблетканы бүтіндей, бөлшектемей және шайнамай жұтқан жөн.

Емдеуді бастау

- Депакин, тез босап шығатын дәрілік түрлерінің көмегімен тиісті бақылауға қол жеткізетін пациенттер Депакин® Хроно препаратына ауысқан кезде тәуліктік дозаны жалғастыру ұсынылады.

- егер пациент емделіп жүрсе және эпилепсияға қарсы басқа да препараттарды қабылдап жүрсе, Депакин® Хроно препаратымен емдеуді оңтайлы дозаға жеткізу үшін шамамен 2 апта ішінде біртіндеп енгізген жөн, содан кейін, қажет болса, емнің тиімділігіне қарай, қатар жүргізілетін ем қысқартылады

- эпилепсияға қарсы басқа препараттарды қабылдамайтын пациенттер үшін дозаны, шамамен бір апта ішінде оңтайлы дозаға жеткізу үшін, 2-3 күн сайын сатылап арттырған жөн

- қажет болғанда эпилепсияға қарсы басқа дәрілермен біріктірілген емді біртіндеп бастаған жөн («Дәрілермен өзара әрекеттесуін» қараңыз).

Жағымсыз әсерлері

Өте жиі

- тремор
- жүрек айнуы

Жиі

- ұйқышылдық, экстрапирамидалық бұзылыстар, мелшию**, седативтік бұзылыстар, құрысулар**, есте сақтау бұзылыстары, бас ауруы, нистагм

- естімей қалу

- құсу

- қызыл иек тарапынан бұзылулар (негізінен қызыл иек гиперплазиясы), эпигастральді аумақтағы стоматит

- ем басында туындауы мүмкін, бірақ әдетте ұзақ уақыт қабылданғанда бірнеше күннен кейін жойылатын диарея

- шаштың уақытша және/немесе дозаға байланысты түсуі
 - гипонатриемия
 - қан кетулер
 - дене салмағының жоғарылауы*. Салмақтың жоғарылауы поликистозды аналық бездер синдромының даму қаупінің факторы болып табылатындықтан, пациенттің салмағы мұқият бақылануы тиіс («Айрықша нұсқауларды» қараңыз)
 - анемия, дозаға байланысты тромбоцитопения, ол жалпы алғанда жүйелі түрде және қандай да бір клиникалық зардаптарсыз байқалады. Симптомсыз тромбоцитопениясы бар пациенттер арасында, мүмкіндігінше, тромбоциттер санын және ауру барысын бақылай отырып, осы дәрілік препараттың дозасын сәл төмендету әдетте тромбоцитопенияның жоғалуына әкеледі
 - сананың шатасуы, елестеулер, озбырлану, ажитация, зейін қою бұзылыстары
 - бауыр аурулары («Айрықша нұсқауларды» қараңыз)
 - етеккір оралымы бұзылуы
- Жіі емес*
- лейкопения, панцитопения
 - кома**, энцефалопатия**, сылбырлық**, қайтымды Паркинсон синдромы, атаксия, парестезия
 - экссудативті плеврит
 - өліммен аяқталуы мүмкін, емді ерте тоқтатуды талап ететін панкреатит
 - бүйрек жеткіліксіздігі
 - ангиоэдема, тері реакциялары, шаш аурулары (мысалы, шаштың аномальді құрылымы, шаш түсінің өзгеруі, шаштың аномальді өсуі)
 - летаргия**
 - ангионевроздық ісіну
 - антидиурездік гормонның талапқа сай емес секрециясы синдромы (АГТЕСС), гиперандрогения (гирсутизм, вирилизм, акне, андрогендік алопеция және/немесе андрогендер деңгейінің артуы)
 - гипотермия, шеткергі ісінудің ауыр емес түрі
 - аменорея
 - Депакин® Хроно препаратымен ұзақ емдегенде, сүйектің минералды тығыздығының төмендегені, остеопения, остеопороз және сынулар жөнінде мәлімдемелер бар. Депакин® Хроно препаратының сүйек метаболизміне әсер ету механизмі белгісіз.
 - жедел жүйелік қызыл жегі, қаңқа бұлшықеттерінің жедел некрозы
- Сирек*
- сүйек кемігінің аплазиясы немесе шынайы эритроцитарлық аплазия, агранулоцитоз, макроцитарлық анемия, макроцитоз
 - ең болмағанда бір коагуляциялық фактордың төмендеуі, коагуляция тесттерінің аномальді нәтижелері (мысалы, протромбиндік уақыттың

- жоғарылауы, ішінара белсендірілген тромбопластиндік уақыттың артуы, тромбиндік уақыттың ұлғаюы, INR жоғарылауы), B8 витаминінің тапшылығы (биотин)/ биотинидаза тапшылығы
- симптомсыз және өршу біліністері бар когнитивті бұзылулар (олар толық деменцияға дейін өршуі мүмкін), олар емдеуді тоқтатқаннан кейін бірнеше аптадан соң жоғалады
 - энурез, несеп ұстай алмау, тубулоинтерстициальді нефрит
 - гипотериоз
 - гипераммониемия (бауырдың функциональді сынамалары көрсеткіштері өзгерістері болмағандағы және неврологиялық білінулері препарат тоқтатуды талап етпейтін жекеленген және орташа гипераммониемия)
 - миелодисплазиялық синдром
 - сперматогенезге әсері (атап айтқанда, сперматозоидтар қозғалғыштығының шектелуі), аналық без поликистозы
 - уытты эпидермальді некроз, Стивенс-Джонсон синдромы, полиморфты эритема, DRESS-синдромы (эозинофилиямен және жүйелік білінулермен бірге жүретін дәрілік тері реакциялары) немесе дәріні көтере алмаушылық синдромы
 - мінез-құлық бұзылуы, психомоторлық аса жоғары белсенділік, оқып-үйренуге қабілетсіздік (негізінен балаларда)

* дене салмағының артуы поликистозды аналық без синдромы үшін қауіп факторы болып табылатындықтан пациент салмағы мұқият тексерілуі тиіс

** кейде емдеуді тоқтатқан немесе дозаларды төмендеткен кезде регрессиямен эпилепсиялық ұстамалардың парадоксальді жоғарылауымен астасқан немесе жекелеген өткінші комаға (энцефалопатияға) әкеп соғады. Мұндай жағдайлар көбіне біріктірілген ем кезінде (әсіресе фенobarбиталмен немесе топираматпен біріктіріп) немесе вальпроат дозасын күрт арттырғаннан кейін пайда болады.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- анамнезінде вальпроатқа, дивальпроатқа, вальпромид немесе препараттың басқа қандай да бір компоненттеріне жоғары сезімталдық
- жедел және созылмалы гепатит
- пациенттің жеке немесе отбасылық анамнезінде, соның ішінде дәрілік препараттардан туындаған ауыр гепатит жағдайлары
- бауыр порфириясы
- митохондрияльді полимераза ферментін кодтаушы гендегі мутациядан туындайтын митохондрияльді бұзылыстар
- мефлохинмен біріктіріп қабылдау
- шайқураймен біріктіріп қабылдау
- 6 жасқа дейінгі балаларға

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Қолдануға болмайтын біріктірілімдер

Мефлохинмен біріктірілімінде

Эпилепсияға шалдыққан науқастарда вальпрой қышқылы метаболизмінің жоғарылауымен және мефлохиннің конвульсантты әсерімен байланысты эпилепсиялық ұстамалардың пайда болу қаупі бар.

Шайқураймен біріктірілімінде

Құрысуға қарсы дәрілердің плазмадағы концентрацияларының және тиімділігінің төмендеу қаупі бар.

Ұсынылмайтын біріктірілімдер

Ламотриджинмен біріктірілімінде

Ламотриджинді қабылдау аясында уыттылықтың, әсіресе ауыр тері реакцияларының (уытты эпидермальді некролиз) арту қаупі жоғарырақ.

Сонымен қатар, плазмадағы ламотриджин концентрациясы жоғарылауы (натрий вальпроаты есебінен бауыр метаболизмінің дәрежесі төмендеуі) мүмкін.

Бірге қолдану қажет болған жағдайларда мұқият клиникалық мониторинг жүргізген жөн.

Пенемдермен біріктірілімінде

Плазмада байқалмаған күйінде қалуы мүмкін вальпрой қышқылы концентрацияларының тез төмендеуі аясында эпилепсия ұстамаларының пайда болу қаупі бар.

Аса сақтықты қажет ететін біріктірілімдер

Азтреонаммен біріктірілімінде

Плазмада вальпрой қышқылы концентрацияларының төмендеуі нәтижесінде құрысу ұстамаларының пайда болу қаупі бар.

Ұсынылады: клиникалық бақылау, плазмадағы препарат концентрациясын анықтау және инфекцияға қарсы дәрілерді қолданып емдеу кезінде және оны тоқтатқаннан кейін дозаны түзету мүмкіндігі.

Карбамазепинмен біріктірілімінде

Плазмада артық дозалану белгілері бар карбамазепиннің белсенді метаболитінің концентрациясы жоғарылайды. Бұдан басқа, карбамазепиннің әсер етуімен вальпрой қышқылының бауырлық метаболизмінің артуына байланысты плазмада вальпрой қышқылы концентрациясы төмендейді.

Ұсынылады: клиникалық бақылау, препараттардың плазмадағы концентрацияларын анықтау және құрысуға қарсы екі дәріні де түзету.

Фелбаматпен біріктірілімі

Сарысудағы вальпрой қышқылының концентрациясы жоғарылап, артық дозалану қаупімен бірге, вальпрой қышқылы клиренсі 22% - 50%-ға дейін төмендейді.

Ұсынылады: клиникалық бақылау, зертханалық параметрлерге мониторинг және, мүмкін, фелбаматпен емдеу барысында және оны тоқтатқаннан кейін вальпрой қышқылының дозасын түзету. Сонымен қатар, вальпрой қышқылы Фелбаматтың орташа клиренсінің 16%-ға дейін төмендеуіне әкеп соғуы мүмкін.

Фенобарбиталмен біріктірілімінде және примидонмен экстраполяциялау жолымен

Бауырлық метаболизмнің басылуы балаларда жиірек байқалатын болғандықтан, артық дозалану белгілерімен бірге, плазмадағы фенобарбитал концентрациялары жоғарылайды. Бұдан басқа, фенобарбиталмен бауырлық метаболизмнің күшеюіне байланысты, плазмадағы вальпрой қышқылының концентрациясы төмендейді.

Седацияның белгілері пайда болғанда фенобарбитал дозасының дереу төмендетумен бірге, біріктірілген емнің алғашқы 15 күні ішінде клиникалық мониторинг жүргізу; әсіресе екі антиконвульсанттың да плазмалық концентрацияларына мониторинг жүргізу керек.

Фенитоинмен біріктірілімінде (және фосфенитоинмен экстраполяциялау жолымен)

Плазмада фенитоин концентрациялары өзгереді. Сонымен қатар, соңғысының фенитоинмен бауырлық метаболизмінің күшеюімен байланысты, плазмада вальпрой қышқылы концентрациясының төмендеу қаупі бар.

Ұсынылады: клиникалық бақылау, плазмадағы концентрацияларын анықтау және, қажет болғанда, құрысуға қарсы екі дәрінің де дозасын түзету.

Рифампицинмен біріктірілімінде

Рифампицин есебінен вальпроаттың бауырлық метаболизмінің жоғарылауы нәтижесінде құрысу ұстамаларының пайда болу қаупі бар.

Ұсынылады: клиникалық бақылау, зертханалық параметрлерді бақылау және, қажет болғанда, рифампицинмен емдеу кезінде және оны тоқтатқаннан кейін құрысуға қарсы дәрілердің дозасын түзету.

Топираматпен біріктірілімінде

Әдетте тағайындалатын вальпрой қышқылына, топираматпен бір мезгілде қолданғанда, гипераммониемияның немесе энцефалопатияның даму қаупі бар.

Ұсынылады: емнің басында күшті клиникалық бақылау және осындай әсерді көрсететін симптомдар пайда болғанда зертханалық параметрлерді бақылау.

Зидовудинмен біріктірілімінде

Вальпрой қышқылы есебінен зидовудин метаболизмінің төмендеу аясында зидовудиннің жағымсыз әсерлерінің, әсіресе гематологиялық әсерлердің пайда болу жиілігінің жоғарылау қаупі бар.

Ұсынылады: жүйелі мониторинг және зертханалық көрсеткіштерді бақылау. Біріктіріп емдеудің алғашқы екі айы ішінде анемияны анықтау үшін гемограмма жасау ұсынылады.

Назар аударуды керек ететін біріктірілімдер

Нимодипинмен біріктірілімі (пероральді, және, экстраполяциялар бойынша, инъекциялар түрінде)

Плазмадағы концентрациясының жоғарылауымен байланысты нимодипиннің гипотензиялық әсерінің күшею (вальпрой қышқылының метаболизмінің азаю) қаупі бар.

Өзара әрекеттесудің басқа да түрлері

Пероральді контрацептивтермен біріктірілімінде

Вальпроаттың фермент-индукциялаушы әсері жоқ, ол әйелдерде эстроген-прогестеронды гормональді контрацепцияның тиімділігін төмендетпейді.

Айрықша нұсқаулар

Ескерту:

Жасөспірім-қыздарға, бала көтере алатын жастағы әйелдерге және жүкті әйелдерге

Емнің баламалы әдістері тиімсіз болатын немесе пациенттерге жағымсыз болған жағдайларды қоспағанда, вальпроат жасөспірім-қыздарға, бала көтере алатын жастағы әйелдерге және жүкті әйелдерге жоғары тератогенділігіне байланысты тағайындалмауы тиіс. Ем барысында пациент-әйелдердің жыныстық жетілу кезеңінде және егер Депакин® Хроно препаратымен ем алып жүрген, бала көтеретін жастағы әйел жүктілік жоспарласа немесе жүкті болса шұғыл түрде пайда-қаупі мұқият қайта қаралуы тиіс.

Бала көтеретін жастағы әйелдер ем уақытында контрацепцияның тиімді әдісін пайдалануы тиіс және жүктілікте Депакин® Хроно қолданудың қаупі және пайдасы туралы хабардар болуы тиіс.

Емдеуші дәрігердің препаратты тағайындағанда пациент әйелдің қауіп туралы толық ақпарат алғандығына кепілі болуы тиіс. Пациенттер үшін қауіп туралы толық ақпарат алуға арналған ақпараттық брошюра сияқты сәйкес материалдармен пациенттер қамтамасыз етілуі тиіс.

Емдеуші дәрігер емді бастамас бұрын пациенттің емдеу туралы шарт бланкісін тиісті түрде толтырғандығына және қол қойғандығына көз жеткізуі тиіс.

Препарат тағайындайтын дәрігер (емдеуші дәрігер) пациенттің мыналарды түсінетіндігіне көзі жетуі тиіс:

- жүктілік уақытындағы вальпроаттың қаупінің сипаты мен шамасы, атап айтқанда тератогендігі және жүйке бұзылыстары
- тиімді контрацепция пайдалану қажеттігі
- емдеу жоспарын ұдайы қайта қарастыру қажеттігі
- жүктілік жоспарланған немесе болжамды жүктілік басталған жағдайда дәрігердің жедел кеңесі қажеттігі

Жүктілік жоспарлаған әйелдер егер бұл мүмкін болса, ұрықтанғанға дейін тиісінше баламалы емге ауысу үшін барлық әрекетті жасауы тиіс. Эпилепсияны емдеуде тәжірибесі бар дәрігер көмегімен пациенттерде емнің пайдасы мен қауіпін бағалаудан кейін ғана вальпроатпен емдеу жалғастырылуы мүмкін.

Эпилепсияға қарсы дәрілерді енгізу, сирек жағдайларда, эпилепсия ұстамалары санының жоғарылауымен немесе пациенттерде эпилепсияның кейбір түрлерінде білінетін кенеттен флукутацияға байланысты емес эпилепсия ұстамаларының жаңа түрінің пайда болуымен қатар жүруі мүмкін. Вальпроатқа қатысты айтар болсақ, онда ол көбіне эпилепсияға қарсы қатар жүргізілетін емге немесе фармакокинетикалық өзара әрекеттесуіне («Дәрілермен өзара әрекеттесуін» қараңыз), уыттылығына (бауыр ауруы немесе энцефалопатия – «Айрықша нұсқаулар» және «Жағымсыз әсерлерін» қараңыз) немесе артық дозалануына өзгеріс енгізеді. Осы дәрілік зат вальпрой қышқылына метаболизденетін болғандықтан, вальпрой қышқылының артық дозалануына жол бермеу мақсатында, оны сол трансформациядан өтетін басқа дәрілік заттармен (мысалы: дивальпроат, вальпромид) біріктірмеген жөн.

Бауыр ауруы

Пайда болу жағдайлары

Сирек жағдайларда ауыр немесе кейде өліммен аяқталатын аурулар жөнінде мәлімделді.

Жоғары қауіп тобын ауыр дәрежелі эпилепсиясы, әсіресе мидың зақымдануымен, ақыл-ой дамуының кідіруімен және/немесе туа біткен метаболизмдік немесе дегенерациялық аурулармен байланысты эпилепсиясы бар сәбилер және 3 жасқа дейінгі балалар құрайды. 3 жастан асқандарда мұндай асқынулар едәуір азаяды және жастың ұлғаюымен біртіндеп төмендейді.

Көптеген жағдайларда бауыр функциясының бұзылуы емдеудің алғашқы 6 айы ішінде, әдетте 2 және 12 апта арасында, көбіне эпилепсияға қарсы біріктірілген емде байқалады.

Ескертуші белгілері

Ауруды ерте анықтау көбіне клиникалық зерттеу нәтижелеріне негізделеді. Атап айтқанда, ауру манифестациясының екі типіне, әсіресе сарғаю алдында болуы мүмкін жоғары қауіп тобындағы пациенттерге қатысты («Пайда болу жағдайларын» қараңыз) көңіл бөлінуі тиіс:

- біріншіден, әдетте кенеттен пайда болатын, астения, анорексия, жүдеу, ұйқышылдық, кейде қайталанатын құсумен және іштің ауыруымен қатар жүретін спецификалық емес жүйелік белгілер.

- екіншіден, емнің сәйкестігіне қарамастан, эпилепсия ұстамаларының қайталануы.

Пациенттерді, ал егер бұл балалар болса, олардың отбасын осындай клиникалық симптомдар пайда болғанда дәрігерге дереу қаралу керектігінен хабардар ету керек. Клиникалық зерттеулерден басқа, бауырдың функциялық сынамаларын бірден жасаған жөн.

Табылуы

Емнің алғашқы 6 айы ішінде бауыр функциясына жүргізілген сынаманы мерзім сайын бақылау қажет.

Классикалық тестілердің ішінде бауырда ақуыздың синтезін, әсіресе протромбин уақытын (ПУ) көрсететін тестілер жөндірек. Протромбин уақыты деңгейінің төмендігі аномальді түрде айғақталған жағдайда, әсіресе, егер зертханалық талдауларда тағы басқа аномальді ауытқулар (фибриноген деңгейінің және ұю факторларының елеулі төмендеуі және билирубин мен бауыр трансминазалары деңгейлерінің жоғарылауы – «Айрықша нұсқауларды» қараңыз) байқалса, Депакин® Хроно препаратымен емдеу тоқтатылуы тиіс (сақтық шарасы ретінде біріктіріп тағайындағанда салицилат туындыларымен емдеуді тоқтатқан жөн, өйткені олардың метаболизм жолдары бірдей).

Панкреатит

Сирек жағдайларда кейде өліммен аяқталатын панкреатит байқалды. Бұл жағдайлар науқастың жасына және емдеу ұзақтығына қарамай-ақ байқалды, мұндайда кіші жастағы балалар қауіп тобына жатады.

Жағымсыз аяқталатын панкреатит әдетте кіші жастағы балаларда немесе ауыр эпилепсиясы бар, миы зақымданған немесе эпилепсияға қарсы бірнеше дәрілермен ем қабылдаған пациенттерде байқалады.

Егер панкреатит бауыр жеткіліксіздігімен қатар пайда болса, өліммен аяқталу қаупі жоғарылайды.

Іште қатты ауыру немесе асқазан-ішек тарапынан жүректің айнуы, құсу және/немесе анорексия сияқты белгілер пайда болған жағдайда панкреатитті диагностикалау жағын қарастыру керек және, ұйқы безі ферменттерінің деңгейі жоғарылаған пациенттерде, емдеуді тоқтатқан және қажетті баламалы шараларды қолданған жөн.

Суицид қаупі

Суицидтік ойлар немесе мінез-құлық бірнеше көрсетілімдері бойынша эпилепсияға қарсы дәрілермен емделген пациенттер арасында байқалды. Эпилепсияға қарсы дәрілерге жүргізілген рандомизацияланған, плацебо бақыланатын зерттеулерден алынған деректерді мета - талдау сондай-ақ суицидтік ойлар мен мінез-құлықтың пайда болу қаупінің аздап жоғарылағанын көрсетті. Осы қауіптің себептері белгісіз, және де жергілікті деректер вальпроатты қолданғанда болатын жоғары қауіпті жоққа шығаруға мүмкіндік бермейді.

Демек, пациенттер суицидтік ойлар мен мінез-құлықтың пайда болуына қатысты мұқият бақылауда болуы, және тиісті ем қарастырылуы тиіс. Пациенттер (немесе олардың қамқоршылары) суицидтік ойлар мен мінез-құлық пайда болған жағдайда дәрігерге қаралуы тиіс екендігінен хабардар болуы тиіс.

Белгілі немесе болжамды митохондрияльді аурулары бар пациенттер.

Вальпроат митохондрияльдік ДНҚ мутациясынан, сондай-ақ кодталатын ядролық ген POLG туындаған клиникалық негізгі митохондрияльдік аурулардың белгілері туындатуы немесе нашарлатуы мүмкін.

Атап айтқанда, вальпроатпен индукцияланған жедел бауыр жеткіліксіздігі және бауыр ауруынан болатын өлімнің жиірек жағдайы мысалы, Альперс-Гуттенлохер синдромы сияқты митохондриялық фермент полимераза үшін гендегі мутациядан туындаған тұқым қуалайтын нейрометаболизмдік синдромы бар науқастарда тіркелді.

POLG байланысты бұзылыстарды, POLG байланысты мысалы: түсініксіз энцефалопатиясы, рефрактерлық эпилепсиясы (фокальді, миоклоникалық), бірінші тексеру сәтіндегі эпилепсиялық статусы, даму іркілісі, психомоторлық регрессиясы, сенсомоторлық нейропатиясы, миопатиясы, мишық атаксиясы, офтальмоплегиясы немесе эпилепсиясы ұстамасының алдында болатын күрделі желкелік бас сақинасы бар, отбасылық анамнезінде немесе симптомдық бұзылыстарға бейімділігімен POLG бар пациенттерде қарастыру керек.

POLG мутациясын диагностикалау осындай бұзылуларды бағалауға арналған қазіргі заманғы клиникалық практикаға сәйкес орындалуы тиіс.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Бұл дәрілік препараттың бір таблеткасында 47 мг натрий бар. Бұл натрий мөлшері төмен диетаны қатаң ұстанатын пациенттерге қатысты ескерілуі тиіс.

Осы дәрілік препаратты ламотриджинмен және пенемдермен бір мезгілде қолдануға болмайды («Дәрілермен өзара әрекеттесуін» қараңыз).

Препаратты қолданған кездегі сақтық шаралары

Емдеуді бастар алдында бауыр функциясының сынамаларын тексерген («Қолдануға болмайтын жағдайларды» қараңыз), және мұны, әсіресе қауіпті топқа жататын пациенттерде алғашқы алты ай бойы мезгіл-мезгіл жүргізген жөн («Айрықша нұсқауларды» қараңыз).

Эпилепсияға қарсы көптеген дәрілерді қолданғанда қандай да бір клиникалық белгілерсіз, әсіресе емнің бас кезіндегі сияқты, трансминазалар деңгейлерінің жекелеген және өткінші, орташа жоғарылайтынын ерекше атап өткен жөн.

Бұлай болған жағдайда зертханалық тексерулерді толығырақ жүргізуге кеңес беріледі (әсіресе протромбин уақытына). Қажет болғанда сондай-ақ дозаға қайта баға берген және, параметрлерінің өзгеруіне орай, зерттеуді қайтадан жүргізген жөн.

Үш жасқа толмаған балаларға вальпроатты, осы жас тобындағы пациенттер арасында емдік пайдасы бауыр ауруының және панкреатиттің даму қаупіне қатысы бойынша салыстырылғаннан кейін, монотерапия ретінде ғана қолдану керек («Айрықша нұсқауларды» қараңыз).

Емдеуді бастар алдында, сондай-ақ хирургиялық араласым алдында және гематома немесе кездейсоқ қан кету пайда болған жағдайда (қанды толық талдау, тромбоциттер санын, қан кету уақытын және ұю параметрлерін анықтауды қоса) қанды талдау керек («Жағымсыз әсерлерін» қараңыз).

Балаларға қатысты гепатоуыттылықтың даму қаупі жоғары («Айрықша нұсқауларды» қараңыз) және қан кету қаупі бар болғандықтан, салицилат туындыларымен бір мезгілде тағайындауға жол бермеген жөн.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде вальпрой қышқылының қан айналымындағы концентрациясының жоғарылайтынын ескерген жөн, осыған байланысты дозаны тиісінше төмендету керек.

Бұл дәрілік препаратты мочевинаның түзілу циклінде ферменттер тапшылығымен пациенттерге тағайындау ұсынылмайды. Осындай пациенттердің арасында мелшиюмен бірге немесе коматозды жағдайдағы гипераммониемия дамыған бірнеше жағдайлар болды.

Ауру тарихында бауыр және асқазан-ішек жолы тарапынан түсініксіз бұзылулар (тәбеттің жоғалуы, құсу, цитолиздің жедел көріністері), летаргия көріністері немесе коматозды жағдайлар, ақыл кемдігі білінген, немесе жаңа туған нәрестелер немесе сәбилер арасында өліммен аяқталған отбасылық анамнезі бар балаларда, кез келген вальпроатпен емдеуді бастағанға дейін, метаболизмдік тестілер, әсіресе аш қарынға және ас қабылдағаннан кейін аммиак деңгейіне талдаулар жүргізген жөн.

Осы дәрілік заттың төтенше жағдайларда тек иммунологиялық бұзылуларды ғана тудыратындығының анықталғанына қарамастан, жүйелік қызыл жегіден зардап шегіп жүрген пациенттерге қатысты «пайда-қаупі» арақатынасы салыстырылуы тиіс.

Емдеуді бастар алдында пациентті салмақтың арту қаупі жөнінде және осындай әсерді барынша азайту үшін қам жасау керек болатын, негізінен диеталық сипаттағы тиісті шаралар жөнінде хабардар ету керек.

Депакин® Хроно препаратымен емдеудің барлық кезеңі ішінде алкоголь қабылдауға болмайды.

Жүктілік және лактация кезеңі

Фертильділігі

Аменорея, аналық без поликистозы және тестостерон деңгейі жоғарылауы вальпроат пайдаланатын әйелдерде тіркелді. Вальпрой қышқылы сперматогенезге (әсіресе сперматозоидтардың қозғалғыштығын төмендету түрінде) әсер етуі мүмкін деген болжам бар. Мұндай бақылаудың нәтижелері белгісіз күйінде қалып отыр. Бақылаулардың нәтижесі ем тоқтағаннан кейін бұл құбылыстың қайтымдылығын көрсетті.

Жүктілік

Депакин® Хроно препаратын жасөспірім қыздарға, жүкті әйелдерге және бала көтере алатын жастағы әйелдерге, егер онда абсолюттік қажеттілік жоқ болса (мысалға, егер емдеудің баламалы тәсілдері тиімсіз болса немесе пациенттерге жағымсыз болса), тағайындамаған жөн.

Бала көтере алатын жастағы әйелдер емделу кезінде контрацепцияның сенімді құралдарын пайдалануы тиіс. Жүктілік жоспарлаған әйелдер егер бұл мүмкін болса, ұрықтанғанға дейін тиісінше баламалы емге ауысу үшін барлық күш-әрекетті жасауы тиіс.

Жүктіліктегі вальпроат қолдануға байланысты қауіптер

Вальпрой қышқылының монотерапиясы сияқты, вальпрой қышқылы қосылған біріктірілген ем де жүктіліктің жағымсыз аяқталуымен астасады. Эпилепсияға қарсы вальпрой қышқылы қосылған біріктірілген емінің қолда бар деректері бойынша жүктіліктегі вальпрой қышқылының монотерапиясымен салыстырғанда туа біткен ақаудың жоғарырақ қаупімен астасады.

Туа біткен ақаулар.

Мета-талдаулардан алынған деректер жүктілік кезінде вальпроатпен монотерапия түрінде ем қабылдаған эпилепсиямен ауыратын әйелдердің балаларының 10,73%-ы дамудың туа біткен ақауынан зардап шегетінін көрсетті. Бұл дамудың негізгі туа біткен ақаудың қаупі 2-3% жуықты құрайтын тұрғындар үшін тұтасымен алғандағыға қарағанда үлкен қаупі. Қауіп дозаға тәуелді, алайда одан төмен қауіп болмайтын шектік доза анықталмаған.

Жиілігі көбірек бақыланатын даму ақауы жүйке түтікшесінің жабылу ақауы (шамамен 2–ден 3%-ке дейін), бет аумағындағы патологиялар, таңдай мен еріннің туа біткен жарығы, краниостеноз, жүрек ақауы, гипоспадия, бүйрек және несеп жүйесінің ақаулары дамуы, аяқ-қол дамуының ақаулары дамуы (оның ішінде радиустың екі жақты аплазиясы), сондай-ақ организмнің әртүрлі жүйелеріне байланысты басқа да аномалиялар болып табылады.

Жүйке жүйесі дамуының бұзылуы

Зерттеулер жүктілік кезінде аналары вальпроат қабылдаса жаңа туған нәрестелерде вальпроат жатыршілік жүйке жүйесі бұзылуының даму қаупін ұлғайтатынын көрсетті. Болжамды қауіп дозаға байланысты, бірақ одан төмен қауіп болмайтын шектік доза қолда бар деректер негізінде анықталмайды. Жүктіліктің барлық уақыты қауіп кезеңіне жатуы мүмкін. Вальпроат қабылдаған аналардан туған мектеп жасына дейінгі балалардың зерттеулері 30-40% балаларда ерте дамудың іркілісі барын көрсетті (сөйлеу дамуы, интеллектік қабілет деңгейі, тіл үйрену дағдылары, есте сақтау мәселелері, сондай-ақ жүруді кеш бастайды). Жатыршілік вальпроат әсері тарихы бар мектеп жасындағы (6 жас) балаларда өлшенген интеллект (IQ) коэффициенті басқа орташа эпилепсияға қарсы дәрілердің әсеріне ұшыраған балалардағыға қарағанда 7-10 пунктке төменді құрады, бұл арада балалардың IQ анасының IQ байланысты болмауы мүмкін.

Егер әйел жүкті болуды жоспарласа немесе жүкті болса:

- вальпроатпен ем қайта қарастырылуы тиіс
- мүмкіндігінше ұрықтануға дейін тиісінше баламалы емге ауысу
- ұрықтану алдында кеңесу ұсынылады.

Эпилепсияны емдеуде тәжірибесі бар дәрігер көмегімен пациент үшін пайдасы мен қаупін бағаламай Вальпроатпен емді тоқтатуға болмайды. Анасының жүктілік кезіндегі тонико-клоникалық ұстамалары және гипоксиясы бар эпилепсиялық статусының күрделі салдары болуы мүмкін және анасы мен болашақ бала үшін өліммен аяқталуға әкелуі мүмкін.

Жүктілік жоспарланғанда емнің басқа да тәсілдерін қарастыру бойынша барлық сатылар өтілуі тиіс.

Егер натрий вальпроатын қолданбау мүмкін болмаса (басқа балама болмаса):

- ең төмен тиімді дозаны пайдалану (1000 мг/тәулік астам дозалаудан аулақ бола отырып) және вальпроаттың тәуліктік дозасын күні бойына қабылдау үшін бірнеше аз дозаға бөлу керек. Босап шығуы ұзартылған препаратты пайдалану плазмада жоғары шектік концентрациядан аулақ болу үшін емнің басқа қосылыстарына қарағанда жағымды саналуы мүмкін
- эпилепсияға қарсы емге жүктілікке дейін барлық жүктілік жағдайлары үшін жалпы болатын жүйке түтікшесінің жабылуындағы ақаудың қаупін төмендетуі мүмкін фолий қышқылын қосу керек. Алайда қолда бар деректер бұның вальпроат әсері нәтижесінде ақау дамуын тойтара алмайды деп болжайды
- жүйке түтікшесі қалыптасуының болжамды ақауын немесе ұрық дамуының басқа да ақауларын анықтау үшін тұрақты арнайы пренатальді бақылау жүргізу керек.

Босануға дейін

Босанғанға дейін анадан, тромбоциттер, фибриноген деңгейлерін және қан ұю уақытын (белсендірілген парциальді тромбопластин уақыты: БПТУ) анықтауды қоса, коагуляциялық тестілер алынуы тиіс.

Жаңа туған нәрестелердегі қауіп

- Жүкті кезінде аналары вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде геморрагиялық синдромның жеке-дара жағдайлары дамығаны туралы хабарланды. Бұл геморрагиялық синдром гипофибриногенемияға байланысты, және қан ұю факторының құрамы төмендеуімен шартталуы мүмкін. Сондай-ақ өліммен аяқталған афибриногенемия дамуы туралы мәлімделген. Бұл геморрагиялық синдромды фенобарбиталдан және бауырдың микросомальді ферменттерінің басқа индукторларынан туындайтын К витаминінің тапшылығынан айыра білу керек. Аналарындағы гемостаз тесттерінің қалыпты нәтижелері жаңа туған нәрестелердегі гемостаз бұзылуын жоққа шығармайды. Сондықтан вальпроат қабылдаған аналардан туған жаңа туған нәрестелерде қандағы тромбоциттер санын және фибриногеннің плазмалық концентрациясын, қан ұюының факторын және коагулограмманы міндетті түрде анықтау керек.

- Аналары жүктілік кезінде вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде гипогликемия жағдайлары туралы хабарланған.
- Аналары жүктілік кезінде вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде гипотиреозидизм жағдайлары туралы хабарланған.
- Егер аналары жүктіліктің III триместрі кезінде вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде абстинентті синдром (атап айтқанда, қозу, ашушаңдық, шамадан тыс қозғыштық, күйгелектік, гиперкинезия, тонус бұзылуы, тремор, құрысулар, тамақ ішу бұзылыстары) туындауы мүмкін.

Лактация кезеңі

Вальпроаттың организмнен емшек сүтімен шығарылуы төмен (плазма құрамының 1-ден 10% дейін). Дегенмен вальпроатпен емделген әйелдер жаңа туған нәрестелерді/сәбилерді емізгенде гематологиялық бұзылулар анықталды. Бала үшін емшек емудің пайдасын және әйел үшін емнің пайдасын ескере отырып, не бала емізуді тоқтату туралы немесе Депакин® Хроно препаратымен емді тоқтату/бас тарту туралы шешім қабылдануы тиіс.

Көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері

Пациентке, әсіресе біріктірілген антиконвульсивтік ем жүргізгенде немесе Депакин® Хроно препаратын ұйқышылдықты күшейтуге қабілетті препараттармен біріктірген жағдайда, ұйқышылдықтың пайда болу қаупі жөнінде ескерткен жөн.

Артық дозалануы

Симптомдары: бұлшықет гипотониясы бар кома, гипорефлексия, миоз, тыныс алу функциясының бұзылуы және метаболизмдік ацидоз. Мидың ісінуінен пайда болатын бассүйекішілік гипертензияның сирек жағдайлары сипатталған.

Емі: асқазанды шаю, тиімді диурезді демеу, жүрек-қантамырлар және тыныс алу жүйесінің жағдайларын бақылау. Өте ауыр жағдайларда, қажет болғанда, экстраренальді диализ жүргізуге болады.

Әдетте, мұндай уланудың болжамы жағымды. Соған қарамастан, өліммен аяқталған бірнеше жағдайлар тіркелген.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Полиэтилен тығыны мен құрғатқышы бар полипропилен контейнерге 50 таблеткадан салынған. 2 контейнерден медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

Құрғақ жерде, 25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін пайдалануға болмайды

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

Орналасқан мекенжайы: 1, Rue De La Vierge, Ambares et Lagrave, 33565

Carbon Blanc Cedex, Франция

Тіркеу куәлігінің иесі

Санофи Авентис С. А., Швейцария

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасы жөніндегі шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекенжайы

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., Фурманов к-сі 187Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail:

quality.info@sanofi.com