

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау және
әлеуметтік даму министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық қызметті
бақылау комитеті Төрағасының
2016 жылғы “01” ____ 04 ____
№ N001226 бұйрығымен
2016 жылғы “12” ____ 04 ____
№ N001406 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі
нұсқаулық
Депакин® Хроносфера™**

Саудалық атауы

Депакин® Хроносфера™

Халықаралық патенттелмеген атауы

Вальпрой қышқылы

Дәрілік түрі

Әсер етуі ұзартылған 250 мг, 500 мг түйіршіктер

Құрамы

250 мг немесе 500 мг бір пакеттің ішінде

белсенді заттар: 166,76 мг немесе 333,10 мг натрий вальпроаты

72,61 мг немесе 145,14 мг вальпрой қышқылы

(сәйкесінше 250,00 немесе 500,00 мг натрий вальпроатына шаққанда)

қосымша заттар: қатты парафин, глицерин дибегенаты.

Сипаттамасы

Ақ дерліктен жеңіл сарғыш түске дейінгі балауыз тәрізді микротүйіршіктер. Түйіршіктер агломерат түзбей еркін ағатын болуы тиіс.

Фармакотерапиялық тобы

Эпилепсияға қарсы препараттар. Май қышқылдарының туындылары.

Вальпрой қышқылы

АТХ коды N03AG01

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Ішке қабылдағаннан кейін қандағы вальпроаттың биожетімділігі 100%-ға жуық. Таралу көлемі негізінен қанда және жылдам алмасатын жасуша сыртындағы сұйықтықта шектеледі. Вальпроат ми-жұлын сұйықтығынан және ми тіндерінен табылады. Вальпроаттың ми-жұлын сұйықтығындағы концентрациясы бос плазмалық фракция концентрациясына жақын болады. Жартылай шығарылу кезеңі 15-17 сағатты құрайды. Емдік тиімділікке жету үшін сарысуда концентрацияның 40 мг/л-ден 100 мг/л-ге дейінгі кең диапазонына әдетте ең кемі 40-50 мг/л қажет болады. Егер өте жоғары деңгейдегі плазмалық концентрация қажет болса, әсіресе дозаға байланысты күтілетін пайдасы мен жағымсыз әсерлердің пайда болу қаупін мұқият салыстырған жөн. Кез келген жағдайда, деңгейі 150 мг/л-ден асқанда дозаны төмендету керек. Плазмалық концентрация қанығу сатысына 3-4 күннен кейін жетеді. Вальпроат плазма ақуыздарымен өте жақсы байланысады. Ақуыздармен байланысуы дозаға тәуелді және қаныққан. Вальпроат глюкуронидті-конъюгациялану және β -тотығу үдерісінде метаболизмге ұшырағаннан кейін көбіне несеппен бірге шығарылады. Вальпроат диализбен шығарылуы мүмкін, бірақ гемодиализ тек қандағы вальпроаттың бос фракциясына қатысты тиімді (шамамен 10%). Вальпроат Р450 цитохромының метаболизмдік жүйесіне қатысатын ферменттердің индукциясын туындатпайды; эпилепсияға қарсы көптеген басқа дәрілермен салыстырғанда ол өзінің жеке, сондай-ақ эстрогендер, прогестагендер және оральді антикоагулянттар сияқты басқа заттардың деградациясын жеделдетпейді.

Дереу босап шығатын вальпроат түрімен салыстырғанда Депакин® Хроносфера™ баламалы дозаларда төмендегіше сипатталады:

- сіңуі ұзаққа созылады
- биожетімділігі бірдей
- енгізгеннен кейін шамамен 7 сағаттан соң ең жоғары шектік плазмалық деңгейіне жетеді
- бос және жалпы ең жоғары шектен төменірек плазмалық концентрацияда болады (C_{max} , шамамен, доза қабылдаған соң 4-14 сағаттан кейін біршама тұрақты платода 25%-ға төмен). Бұл «ең жоғарғы шектің біркелкіленуі» әсері 24 сағат бойы вальпрой қышқылының өте тұрақты және өте біркелкі таралған концентрациясына себеп болады: белгілі бір дозаны тәулігіне екі рет қабылдағаннан кейін плазмадағы концентрациялардың өзгеру амплитудасы жартылай төмендейді.
- доза мен жалпы және бос плазмалық концентрациялардың арасындағы арақатынасының дозаға тәуелділігі көбірек.

Тамақтану препараттың фармакокинетикалық бейініне ықпалын тигізбейді.

Босап шығу үдерісінің ұзақтығынан және құрамындағы қосымша заттардың түріне қарай, түйіршіктердің инертті матриксі асқазан-ішек жолында сіңбейді, ол әсер ететін белсенді зат босап шыққаннан кейін нәжіс массасымен бірге шығарылады.

Фармакодинамикасы

Депакин® Хроносфера™ негізінен орталық жүйке жүйесіне қатысты алғанда фармакологиялық белсенді. Оның адамдағы эпилепсияның құрысу ұстамаларының алуан түріне қатысты антиконвульсивтік әсері бар. Депакин® Хроносфера™ препаратының екі түрлі антиконвульсивтік әсері бар.

Біріншісі – Депакин® Хроносфера™ препаратының плазмадағы және ми тіндеріндегі концентрациясына байланысты тікелей әсері.

Екіншісі – тікелей емес және, бұл ми тіндерінде қалатын вальпроат метаболиттерімен, немесе нейротрансмиттер өзгерістерімен, немесе жарғақшаға тікелей әсер етуімен байланысты. Депакин® Хроносфера™ препаратын қолданғаннан кейін γ -аминомай қышқылы (ГАМК) деңгейінің жоғарылауы кең ауқымда мойындалған гипотеза болып табылады.

Депакин® Хроносфера™ бір мезгілде баяу ұйқы сатысын ұлғайта отырып, ұйқының аралық сатысының ұзақтығын төмендетеді.

Қолданылуы

- ересектер мен балалардағы эпилепсияда монотерапия ретінде немесе, кең жайылған эпилепсияда (клоникалық, тоникалық, тонико-клоникалық, абсанс, миоклоникалық және атониялық ұстамалар; Леннокс-Гасто синдромы), эпилепсияға қарсы басқа дәрілермен біріктіріп, сондай-ақ парциальді эпилепсияны (салдарлық кең жайылған немесе онсыз парциальді ұстамаларды) емдеуге

- балаларда асқынған фебрильді конвульсиялар критерийлеріне сай келетін бір немесе бірнеше фебрильді конвульсиялардан кейін пайда болатын құрысулардың қайталануының профилактикасында, бензодиазепин туындыларымен мерзімдік профилактика тиімсіз болғанда.

Қолдану тәсілі және дозалары

Депакин® Хроносфера™ әсіресе балаларды (егер олар жұмсақ тамақты жұта алса) немесе жұтынуы қиын ересектерді емдеу үшін ең ыңғайлы дәрілік түр болып табылады.

Депакин® Хроносфера™ Депакиннің босап шығуы баяу жүретін дәрілік түрі болып табылады, ол C_{max} төмендеуіне және 24 сағаттық уақыт кезеңі ішінде плазмада концентрацияның тұрақты болуына жағдай жасайды.

Қолдану тәсілі

Ішке қабылдауға арналған.

Дәрілік препаратты, мүмкіндігінше, тамақтану кезінде, күн сайын 2 немесе 3 қабылдауға бөліп қолданған жөн.

Эпилепсия ұстамалары жақсы бақыланатын жағдайда бір рет қабылдауға болады. Препаратты жұмсақ тамаққа, салқын немесе бөлме температурасындағы сусындарға (йогурт, апельсин шырыны, жеміс-жидек еzbесі және т.б.) қосып қабылдау керек. Ыстық тамақпен немесе ыстық сусындармен (сорпа, кофе, шай және т.б.) бірге қабылдауға болмайды.

Препаратты, оның түйіршіктері емізік тесіктерін бітеп тастауы мүмкін болғандықтан, балалардың емізігі бар бөтелкесіне салуға болмайды.

Егер препаратты сұйықтықпен қабылдаса, соңында стақанды аз мөлшердегі сумен шайқап, сол суды ішу керек, өйткені түйіршіктер стақан қабырғасына жабысып қалуы мүмкін.

Қоспаны барлық уақытта шайнамай, бірден қабылдау керек. Оны сақтауға және кейін пайдалануға қалдыруға болмайды.

Дозалау

Бастапқы тәуліктік доза 10-15 мг/кг құрайды, бұдан кейін оны тиімді дозаға жеткенге дейін арттырады («Емнің басталуы» қараңыз).

Жасөспірімдер мен ересектер үшін тәуліктік орташа доза күніне 20-30 мг/кг құрайды. Алайда, егер ұстамалар мұндай дозаларда бақылауға келмесе, оларды ұлғайтуға болады, бірақ науқастың қатаң бақылануын қамтамасыз ету керек.

1 жастан асқан балалар үшін әдеттегі доза күніне 30 мг/кг құрайды.

Егде жастағы науқастар үшін дозаны клиникалық жағдайларға сай белгілеген жөн.

Тәуліктік дозаны науқастың жасына және дене салмағына байланысты тағайындау керек, бірақ мұндайда вальпроатқа жеке сезімталдықтың елеулі айырмашылығын ескерген жөн.

Тәуліктік дозамен, сарысудағы препарат концентрациясы және емдік әсері арасындағы нақты өзара тәуелділігі анықталған жоқ – дозаны негізінен клиникалық жауап реакциясы негізінде анықтайды. Егер ұстамалар бақылауға келмесе, немесе жағымсыз реакцияларға күдік бар болса, клиникалық мониторингпен қатар, вальпрой қышқылының плазмалық деңгейлерін өлшеу қажет болуы мүмкін. Емдік тиімділігінің диапазоны әдетте 40-100 мг/л (300 - 700 мкмоль/л) аралығында болады.

Емнің басталуы

Депакиннің дереу босап шығатын дәрілік түрлерінің көмегімен науқастарда ұстамалардың тиісті бақылануына қол жеткізілген жағдайларда, оны Депакин® Хроносфера™ препаратымен емдеуге ауыстырғанда тағайындалған тәуліктік дозасын сақтау керек.

Эпилепсияға қарсы басқа дәрілермен емделіп және қабылдап жүрген пациенттер Депакин® Хроносфера™ препаратымен емделуді, шамамен 2 аптадан соң тиімді дозаға жететіндей етіп біртіндеп бастайды; ал содан соң, егер қажет болса, емдеудің тиімділігіне қарай, бір мезгілде қабылданатын препараттар дозасын азайтады.

Эпилепсияға қарсы басқа препараттарды қабылдамайтын пациенттер үшін дозаны, шамамен бір аптадан соң тиімді дозаға жеткізу үшін, сатылы түрде, әр 2-3 күн сайын арттыру керек.

Эпилепсияға қарсы басқа препараттармен біріктірілген ем қажет болған жағдайда, мұны біртіндеп тағайындаған жөн.

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 жойылуына әкеледі
- сананың шатасуы, елестеулер, озбырлану, ажитация, зейін қою бұзылыстары
- бауыр аурулары («Айрықша нұсқауларды» қараңыз)
- етеккір оралымы бұзылуы

Жиі 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® Хроносфера™ препаратымен ұзақ емдегенде, сүйектің

минералды тығыздығының төмендегені, остеопения, остеопороз және сынулар жөнінде мәлімдемелер бар. Депакин® Хроносфера™ 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), В8 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

- гипергаммониемия (бауырдың функциональді сынамалары көрсеткіштері өзгерістері болмағандағы және неврологиялық білінулері препарат тоқтатуды талап етпейтін жекеленген және орташа гипергаммониемия)

- 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

- вальпроатқа, дивальпроатқа, вальпроамидке немесе сыртартқыдағы дәрілік препараттың қандай да болсын компоненттеріне жоғары сезімталдық

- жедел және созылмалы гепатит

- пациенттің жеке немесе отбасылық сыртартқысында, әсіресе дәрілік препараттарға байланысты гепатиттің ауыр түрі

- бауыр порфириясы

- митохондрияльді полимераза ферментін кодтаушы гендегі мутациядан туындайтын митохондрияльді бұзылыстар
- мефлохинмен және шайқураймен біріктіріп қолдану
- 1 жасқа дейінгі балаларда

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Ықтимал қауіптің ауыр болуы салдарынан, ұстамаларды қоздыратын немесе құрысу шегін төмендететін дәрілік заттарды бір мезгілде қолдануды мұқият таразылаған жөн. Мұндай дәрілік препараттарға, атап айтқанда, көптеген антидепрессанттар (имипраминдер, серотонинді қайта қармаудың селективті тежегіштері), нейролептиктер (фенотиазиндер және бутирофенондер), мефлохин, хлороквин, бупропион, трамадол жатады.

Қолдануға болмайтын біріктірулер

- *Мефлохин*

Вальпрой қышқылы метаболизмінің күшеюіне және мефлохиннің ұстамаларды қоздыратын әсеріне байланысты эпилепсиясы бар науқастарда эпилепсия ұстамаларының пайда болу қаупі бар.

- *Шайқурай*

Құрысуға қарсы препараттар тиімділігін және плазмалық концентрациясын төмендету қаупі бар.

Ұсынылмайтын біріктірулер

- *Ламотриджин*

Терінің ауыр реакцияларының (уытты эпидермальді некролиз) пайда болу қаупі жоғары.

Сонымен қатар ламотриджиннің плазмалық концентрациялары жоғарылауы мүмкін (натрий вальпроаты әсерінен бауыр метаболизмі төмендейді).

Егер бір мезгілде қолдану қажет болса, мұқият клиникалық бақылау қажет етіледі.

Қолданғанда ерекше сақтық шараларын қажет ететін біріктірулер:

- *Азтреонам, имипенем, меропенем*

Вальпрой қышқылының плазмалық концентрациясының төмендеуіне байланысты конвульсивті құрысулардың пайда болу қаупі бар. Инфекцияға қарсы дәрілермен емдеу кезінде және оны тоқтатқан соң клиникалық бақылау, плазма талдауы, құрысуға қарсы дәрілердің дозасын түзету талап етіледі.

- *Карбамазепин*

Артық дозалану белгілері бар карбамазепиннің плазмадағы белсенді метаболитінің концентрациясы жоғарылайды. Одан басқа, карбамазепиннің бауыр метаболизмінің күшеюінен вальпрой қышқылының плазмалық концентрациясы төмендейді. Құрысуға қарсы дәрілік заттың екеуінің де дозасын түзету және плазмаға талдама жасау және клиникалық бақылаулар қажет.

- *Фелбамат*

Сарысудағы вальпрой қышқылы концентрациясының жоғарылауы артық дозалану қаупін туындатады. Клиникалық және зертханалық мониторинг қажет, фелбаматпен емдеу кезінде және онымен емдеуді тоқтатқаннан кейін дозаны түзету қажет.

- *Фенобарбитал (примидонға экстраполяциясы бар)*

Бауырда метаболизмнің бәсеңдеуі салдарынан артық дозалану белгілерімен фенобарбиталдың плазмалық концентрациясының артуы әсіресе балаларда жиі байқалады. Сонымен бірге бауыр метаболизмінің фенобарбиталдың әсерімен күшеюінен вальпрой қышқылының плазмалық концентрациялары төмендейді. Седативті әсер белгілері пайда болғанша біріктірілген емнің алғашқы 15 күні ішінде фенобарбиталдың дозасын тез арада азайту және клиникалық мониторинг жасау керек; атап айтқанда, антиконвульсанттардың екеуінің де плазмадағы концентрациясын бақылаған жөн.

- *Фенитоин (фосфенитоинға экстраполяциясы бар)*

Фенитоиннің плазмалық концентрациялары өзгереді. Сонымен қатар, бауыр метаболизмінің фенитоинмен күшеюі нәтижесінде вальпрой қышқылының плазмалық концентрациясының төмендеу қаупі бар. Сондықтан клиникалық мониторинг, плазмаға талдама жасау және антиконвульсанттың екеуінің де дозасын түзету қажет.

- *Топирамат*

Егер вальпрой қышқылы топираматпен бір мезгілде тағайындалса, әдетте гипераммониемияның немесе энцефалопатияның пайда болу қаупі бар. Осы әсерді көрсететін симптомдар пайда болған жағдайда емнің басында күшейтілген клиникалық мониторинг және зертханалық параметрлерге мониторинг қажет болады.

- *Рифампицин*

Рифампициннің әсерімен бауырда вальпроат метаболизмінің күшеюі салдарынан ұстамалар қаупі бар. Рифампицинмен емдеу кезінде және оны аяқтағаннан кейін клиникалық және зертханалық мониторинг жүргізіледі және, антиконвульсивті препараттың дозасы түзетілуі мүмкін.

- *Зидовудин*

Вальпрой қышқылының әсерінен метаболизмнің төмендеуі нәтижесінде зидовудиннің жағымсыз әсерлерінің, атап айтқанда, гематологиялық әсерлердің күшеюу қаупі бар. Клиникалық және зертханалық мониторингті жүйелі жүргізу керек. Біріктіріп қолданудың алғашқы екі айында анемияны анықтау үшін қан көрінісіне тексеру жүргізген жөн.

Назар аударуды қажет ететін біріктірілімдер

- *Нимодипин (пероральді, және экстраполяциямен бірге – инъекцияда)*

Плазмалық концентрациясының жоғарылауы салдарынан нимодипиннің гипотензивтік әсерінің күшеюу қаупі бар (вальпрой қышқылымен туындаған метаболизмінің төмендеуі).

Өзара әрекеттесудің басқа да түрлері

- *Оральді контрацептивтер*

Вальпроаттың фермент-индукциялайтын белсенділігі жоқ болғандықтан, ол эстроген-прогестагенді 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® Хроносфера™ 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® Хроносфера™ 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 қаупін бағалаудан кейін ғана вальпроатпен емдеу жалғастырылуы мүмкін.

Эпилепсияға қарсы дәрілерді енгізу, сирек жағдайларда, эпилепсия ұстамалары санының жоғарылауымен немесе пациенттерде эпилепсияның

кейбір түрлерінде білінетін кенеттен флуктацияға 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 аурулары

Пайда болу шарттары

Ауыр, кейде өліммен аяқталатын бауыр зақымдануының ерекше жағдайлары тіркелген.

Мидың зақымдануымен, ақыл-ой дамуының кідіруімен, және/немесе генетикалық метаболизмдік немесе дегенеративтік аурулармен байланысты эпилепсия ауруының ауыр түрлері бар нәрестелер мен 3 жасқа дейінгі балалар жоғары қауіпке ұшыраған. 3 жастан асқандарда мұндай асқынулардың жиілігі едәуір төмен, жас артқан сайын ол біртіндеп төмендейді.

Көптеген жағдайларда бауырдың мұндай зақымдануы емдеудің алғашқы 6 айында, әдетте, 2 және 12 апталардың арасында, және әдеттегідей, эпилепсияға қарсы бірнеше препараттармен емдеген кезде байқалады.

Ізашар-белгілер

Ауруды ерте анықтау негізінен аурудың клиникалық көрінісіне негізделген. Атап айтқанда, сары аурудың пайда болуына алғышарт болатын, әсіресе қауіп тобындағы науқастарда белгілердің екі түріне назар аудару керек («Пайда болу шарттары» қараңыз):

- біріншіден, әдетте кенеттен пайда болатын, астения, анорексия, жүдеу, ұйқышылдық, кейде қайта құсумен және іштің ауыруымен қатар жүретін спецификалық емес жалпы белгілер;

- екіншіден, емдеу тәртібін қадағалауға қарамастан, эпилепсия ұстамаларының қайталануы.

Егер бұл бала болса, осындай түрдегі клиникалық көрініс орын алғанда тез арада дәрігерге қаралу қажет екендігін науқасқа немесе оның отбасына ескерту керек. Физикалық тексерумен қатар, бауыр функциясы көрсеткіштеріне зертханалық талдауды тез арада жүргізу керек.

Анықтау

Емдеудің алғашқы 6 айынан соң бауыр функциясын мезгіл-мезгіл бақылап отыру қажет.

Стандартты талдамалардың ішінде ең тиімдісі ақуыз синтезінің жағдайын көрсететін, және әсіресе протромбинді уақытты анықтайтын тестілер болып табылады. Протромбинді уақыт патологиялық тұрғыдан төмен болған жағдайда, әсіресе мұндайда зертханалық басқа патологиялық

көрсеткіштер орын алғанда [фибриноген және қанның ұю факторлары деңгейінің едәуір төмендеуі, билирубин, трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы], емдеуді тоқтату қажет етеді (сақтық шаралары ретінде салицилаттармен емдеуді тоқтату керек, егер мұндайлар бір мезгілде тағайындалса, өйткені олардың метаболизмі сондай жолмен жүзеге асырылады).

Панкреатит

Препаратты ұйқы безінің функциясы бұзылған пациенттерге сақтықпен қолданған жөн.

Панкреатит туралы, оның кейде өліммен аяқталу жағдайлары өте сирек мәлімделді. Ол науқастың жас шамасына және емнің ұзақтығына қарамай-ақ кездесуі мүмкін, мұндайда қауіпке әсіресе жас балалар ұшырайды.

Жағымсыз аяқталатын панкреатит, негізінен, кішкентай балаларда және эпилепсиясы ауыр науқастарда, ми зақымдануы бар және де эпилепсияға қарсы көп компонентті ем қабылдап жүрген науқастарда байқалады.

Бауыр жеткіліксіздігі бар панкреатит жағдайында өліммен аяқталу қаупі бар.

Іштің жедел ауыруында немесе жүректің айнуы, құсу және/немесе анорексия сияқты асқазан-ішек белгілері жағдайында панкреатиттің бар-жоғын анықтау керек, панкреатиндік ферменттер белсенділігі жоғары науқастарды емдеуді тоқтатқан және қажетті баламалы емдік шараларды қолданған жөн.

Суицид қаупі

Суицидтік ойлар және мінез-құлықтар бірнеше көрсеткіштер бойынша эпилепсияға қарсы дәрілермен емделіп жүрген науқастарда тіркелген. Эпилепсияға қарсы дәрілермен жүргізілген рандомизацияланған, плацебо бақыланатын клиникалық зерттеу деректерінің мета-талдамасы да өзін-өзі өлтіру туралы ойлар және мінез-құлықтар қаупінің артқанын көрсетті. Қауіп себебі белгісіз, бірақ қолда бар деректер вальпроатпен емдегенде жоғары қауіптің бар екендігін жоққа шығаруға мүмкіндік бермейді.

Демек, суицидтік ойларын және мінез-құлықтарды мезгілінде анықтау үшін науқастарды қатаң бақылау керек, тиісті ем талап етілуі мүмкін. Егер суицидтік ойлары және мінез-құлық белгілері пайда болса, медициналық көмекке жүгіну қажеттігін науқастарға (және оларды күтетін адамдарға) ескерту керек.

Белгілі немесе болжамды митохондриальді аурулары бар пациенттер.

Вальпроат митохондриальдік ДНҚ мутациясынан, сондай-ақ кодталатын ядролық ген POLG туындаған клиникалық негізгі митохондриалдық 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 митохондриалдық 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 сыртартқысында 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 препарат пен ламотриджинді бір мезгілде қолдануға болмайды («Дәрілермен өзара әрекеттесуі» қараңыз).

Пайдаланған кездегі сақтық шаралары

Емді бастамас бұрын бауыр функциясына талдама жасау керек, ал содан соң бірінші 6 айда, әсіресе қатер тобындағы науқастарда, оларды мезгіл-мезгіл қайталау керек.

Препаратты геморрагиялық диатезі бар пациенттерге сақтықпен қолдану керек.

Атап айту керек, эпилепсияға қарсы көптеген дәрілерді қолдану жағдайындағы сияқты, қандай да бір клиникалық белгілерсіз, әсіресе ем басында трансaminaза деңгейінің жекелеген, уақытша және орташа жоғарылауы байқалуы мүмкін.

Мұндай жағдайларда зертханалық зерттеуді толығырақ (атап айтқанда, протромбинді уақытқа) жүргізу, егер қажет болса, дозалануын қайта қарау, егер көрсеткіштерде қалыптан ауытқу болса, талдаманы қайта жасау керек. 3 жастан кіші балаларға натрий вальпроатын осы жастағы науқастарға, бауыр ауруы мен панкреатиттің пайда болуының қаупі мен емдік пайдасын таразылағаннан кейін, тек монотерапия түрінде тағайындау керек.

Емдер алдында, сондай-ақ кез келген хирургиялық операция алдында және гематомалар немесе өздігінен қан кетулер жағдайында қанға талдама (қанның толық көрінісі, оның ішінде тромбоциттер, қан кету уақыты және қан ұю көрсеткіштері) жүргізу керек.

Гепатоуыттылық пен қан кету қаупіне байланысты, балаларға салицилаттарды бір мезгілде тағайындауға болмайды.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар науқастардың қанындағы вальпрой қышқылы концентрациясының жоғарылығын ескеріп, дозаны тиісінше азайтқан жөн. Бұл дәрілік препарат мочевина циклінің ферменттері тапшы науқастарға ұсынылмайды. Мұндай науқастарда мелшиюмен немесе комамен қатар жүретін гипераммониемияның бірнеше жағдайы сипатталған.

Балаларда жеке сыртартқысында бауыр функциясының бұзылуы және шығу тегі белгісіз асқазан-ішек жолдарының бұзылулары (анорексия, құсу, цитоліздің жедел көріністері), летаргия көріністері немесе кома, ақыл-ой қабілеті жетілуінің кідіруі болған жағдайда немесе отбасылық сыртартқыда неонатальді немесе жаңа туылған нәрестелердің өлім

жағдайлары болғанда, вальпроатпен емдеуді бастамас бұрын метаболизмге зертханалық зерттеу жүргізу, атап айтқанда, ашқарында және тамақ ішкеннен кейін қандағы мочевинаға тест жасау керек.

Берілген дәрілік препараттың иммунологиялық бұзылуларды тек сирек жағдайларда ғана туындататыны дәлелденсе де, жүйелі қызыл жегісі бар науқас жағдайларында пайдасы мен қаупінің арақатынасын таразылаған жөн.

Науқастарды емдеуге кіріскенде дене салмағы артатындығы жайлы және осыны мүмкіндігінше барынша азайту үшін тиісті шаралар, негізінен, диетаға байланысты шаралар туралы ескерту қажет.

Емдеуді бастар алдында бала көтере алатын жастағы әйелдерде жүктіліктің бар-жоқтығын анықтау және әсерлі контрацепцияның ем басталғанға дейін болғанына көз жеткізу керек.

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® Хроносфера™ 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 жүйесінің дамуындағы бұзылыс

Зерттеулер жүктілік кезінде аналары вальпроат қабылдаған 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 қауіпін 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 фенobarбиталдан 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, ашушандық, шамадан тыс қозғыштық, күйгелектік, гиперкинезия, тонус бұзылуы, тремор, құрысулар, тамақ ішу бұзылыстары) туындауы мүмкін.

Лактация

Натрий вальпроаты емшек сүтімен бірге аздаған мөлшерде бөлінеді. Дегенмен жатыр ішіндегі күйде (жоғарыны қараңыз) дәрілік заттар экспозициясына ұшыраған балаларда сөйлеу қабілетінің төмендеуіне

катысты деректерге орай туындаған мәселелерді ескеріп, науқастар бала емізбегені дұрыс.

Дәрілік заттың көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері

Науқастардың, атап айтқанда, автомобиль немесе жұмыс механизмдерін басқаратындардың назарын әсіресе көп компонентті антиконвульсивті ем қолдану немесе ұйқышылдықты күшейтуге қабілетті басқа дәрілік препараттармен бір мезгілде қолданған жағдайда ұйқышылдықтың пайда болу қаупінің мүмкін екендігіне көңіл бөлу қажет.

Артық дозалануы

Симптомдары: ауқымды жедел уланудың клиникалық көрінісіне әдетте, бұлшықет гипотониясы, гипорефлексиясы, миоз, автономды тыныс алудың бәсеңдеуі мен метаболизмдік ацидозы бар кома жатады (ол сәл немесе тереңдетілген болуы мүмкін).

Мидың ісінуіне байланысты бассүйекішілік қысымның жоғарылау жағдайларының бірнешеуі сипатталған.

Емі: асқазанды шаю (егер қажет болса), диурез әсерін демеу, жүрек-қан тамырлар мен тыныс алу жүйесінің жағдайын бақылау. Өте ауыр жағдайларда, қажет болса, диализ жүргізуге болады.

Осыған ұқсас улану жағдайларында болжам, әдеттегідей, жағымды. Алайда өліммен аяқталудың бірнеше жағдайлары тіркелген.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Пакеттерге 250 мг дозалы 0.75 г препарат немесе 500 мг дозалы 1.5 г препарат салынған.

30 немесе 50 пакет медициналық қолдануы жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынған.

Сақтау шарттары

25⁰С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханадан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

196, rue du Maréchal Juin, 45200 Amilly, France

Тіркеу куәлігінің иесі

Санофи Авентис Франция, Франция

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

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050016, Алматы, Фурманов к-сі, 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com