

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
фармация комитеті Төрағасының
2018 жылғы “23” _____ 02 _____
№ N013766 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі нұсқаулық**

Депакин®

Саудалық атауы
Депакин®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Вальпрой қышқылы

Дәрілік түрі
5 г/100 мл, 150 мл шәрбат

Құрамы

100 мл шәрбаттың құрамында

белсенді зат - 5 г вальпрой қышқылы (5,764 г натрий вальпроаты түрінде).

қосымша заттар: натрий гидроксиді, метилпарагидроксibenзоат, пропилпарагидроксibenзоат, құрғақ өнімге шаққанда 67% сахароза ерітіндісі, 70% сорбит ерітіндісі (кристалданатын), глицерин, жасанды шие хошиістендіргіші, концентрацияланған хлорсутек қышқылы немесе концентрацияланған натрий гидроксиді ерітіндісі, тазартылған су.

Сипаттамасы

Бозғылт-сары түсті, шие иісі бар шәрбат тәрізді мөлдір сұйықтық

Фармакотерапиялық тобы

Эпилепсияға қарсы препараттар. Май қышқылдарының туындылары.

Вальпрой қышқылы.

АТХ коды N03A G01

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Вальпроатпен жүргізілген әртүрлі фармакокинетикалық зерттеулер көрсеткендей:

- ішке қабылдағаннан кейін қандағы вальпроаттың биожетімділігі 100%-ға жуық.

- таралу көлемі, негізінен, қанмен және жылдам алмасатын жасуша сыртындағы сұйықтармен шектеледі. Вальпроат ми-жұлын сұйықтығына және ми тіндеріне өтеді

- жартылай шығарылу кезеңі 15-17 сағатты құрайды.

- 40-тан 100 мг/л-ге дейінгі ауқымды диапазонда емдік әсерге қол жеткізу үшін сарысуда 40-50 мг/л-ге тең ең төмен концентрациялар жеткілікті болады. Өте жоғары плазмалық концентрациялар қажет болған жағдайда күтілетін пайданы, атап айтқанда, дозаға байланысты жағымсыз әсерлердің пайда болу қаупімен салыстырған жөн. Дегенмен, 150 мг/л-ден жоғары деңгейде дозаны азайту қажет, қанығу сатысындағы плазмалық концентрацияға 3-4 күннен соң жетеді.

- вальпроат қан плазмасының ақуыздарымен өте жақсы байланысады; ақуыздармен байланысу дозаға тәуелді және қанығатын болып саналады.

- вальпроат глюкурондық конъюгация және бета-тотығу барысында метаболизмнен кейін көбіне несеппен бірге шығарылады.

- вальпроат диализбен шығарылуы мүмкін, бірақ гемодиализ тек қандағы вальпроаттың бос фракциясына қатысты (шамамен, 10%-ы) тиімді.

Вальпроат Р450 цитохромының метаболизмдік жүйесіне қатысатын ферменттерді индукцияламайды; эпилепсияға қарсы басқа дәрілердің көпшілігінен ерекшелігі, ол өзіндік деградациясын да, мысалы, эстрогендер, прогестагендер және ішілетін антикоагулянттар сияқты басқа заттардың деградациясын да жылдамдатпайды.

Фармакодинамикасы

Вальпроат, негізінен, орталық жүйке жүйесіне фармакологиялық әсерін тигізеді. Дәрілік заттың адамдағы эпилепсия ұстамаларына және жануарлардағы алуан түрлі конвульсиялық құрысуларға қарсы әсері бар.

Вальпроаттың экспериментальді және клиникалық зерттеулері конвульсияға қарсы әсерінің екі түрін көрсетеді.

Біріншісі вальпроаттың қан плазмасындағы және ми тіндеріндегі концентрацияларына байланысты фармакологиялық тікелей әсер болып табылады.

Екіншісі – әсері тікелей емес және вальпроаттың ми тіндеріндегі метаболиттерімен, немесе нейротрансмиттерлердің өзгеруімен немесе жарғақшаға тікелей әсер етуімен байланысты болуы мүмкін. Ең кең танылған гипотеза вальпроатты енгізгеннен кейін жоғарылайтын гамма-амин май қышқылы (ГАМК) деңгейімен байланысты.

Вальпроат баяу ұйқы фазасын бір мезгілде ұлғайта отырып, ұйқының аралық фазасының ұзақтығын азайтады.

Қолданылуы

Ересектер мен балалар үшін

Монотерапия ретінде немесе эпилепсияға қарсы басқа еммен біріктіріп:

- клоникалық, тоникалық, тонико-клоникалық ұстамаларды, абсанстарды, миоклоникалық және атониялық ұстамаларды; Леннокс-Гасто синдромын емдеуге

- ошақтық эпилепсияны емдеуге: салдарлы кең жайылған немесе онсыз ошақтық ұстамаларда.

Балалар үшін

- бензодиазепиндермен мерзімдік профилактика тиімсіз болған кезде, асқынған фебрильді ұстамалардың критерийлеріне сәйкес келетін бір немесе бірнеше фебрильдік ұстамалардан кейін ұстамалардың қайталануының профилактикасында.

Қолдану тәсілі және дозалары

Дозасы

Орташа тәуліктік дозасы:

- нәрестелер мен кіші жастағы балаларға: 30 мг/кг (шәрбатты, ішу арқылы қолдануға арналған ерітіндіні немесе босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктерді қолданған тиімдірек)

- жасөспірімдер мен ересектерге: 20-30 мг/кг (таблеткаларды, босап шығуы ұзаққа созылатын таблеткаларды немесе босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктерді қолданған тиімдірек).

Дәрілік препарат миллиграммен тағайындалуы тиіс.

Шәрбаты бар құты адаптер қақпағына салынған дозаланған оральді шприцпен жабдықталған.

Енгізу тәсілі

Ішке қабылдауға арналған.

Шәрбатты қорапқа қоса салынған оральді шприцтің (ақ поршені бар) жәрдемімен енгізу керек.

Тәуліктік дозаны тамақтану кезінде қабылдаған дұрыс:

- 1 жасқа дейінгі науқастар үшін 2 дозаға бөліп

- 1 жастан асқан науқастар үшін 3 дозаға бөліп.

Емнің басталуы

- ем алып жатқан және эпилепсияға қарсы басқа препараттар қабылдап жүрген науқастарда тиімді дозаға шамамен 2 апта ішінде жеткізу үшін натрий вальпроатын біртіндеп енгізуден бастайды, содан кейін қажет болған жағдайда емнің тиімді болуына қарай біріктірілген емді қысқартады.

- эпилепсияға қарсы басқа дәрілер қабылдап жүрмеген науқастарға бір апта шамасында дозаның тиімділігіне қол жеткізу үшін, дозаны сатылап, әрбір 2-3 күн сайын арттырып отырған дұрыс.

- қажет болған жағдайда эпилепсияға қарсы басқа препараттармен біріктірілген емді біртіндеп бастаған жөн («Дәрілермен өзара әрекеттесуі» бөлімін 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
- *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, шеткері ісінудің ауыр емес түрі
- аменорея
- Депакин® препаратымен ұзақ емдегенде, сүйектің минералды тығыздығының төмендегені, остеопения, остеопороз және сынулар жөнінде мәлімдемелер бар. Депакин® препаратының сүйек метаболизміне әсер ету механизмі белгісіз.

- жедел жүйелі 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 дәруменінің 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 фенобарбиталмен немесе топираматпен біріктіріп) немесе вальпроат дозасын күрт арттырғаннан кейін пайда болады.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- вальпроатқа, дивальпроатқа, вальпроамидке немесе анамнезіндегі дәрілік препараттың қандай да бір компонентіне жоғары сезімталдық

- жедел гепатит

- созылмалы гепатит

- жеке немесе отбасылық анамнезіндегі, әсіресе дәрілік препараттармен байланысты гепатиттің ауыр түрі

- бауыр порфириясы

- митохондрияльді полимераза ферментін кодтаушы гендегі мутациядан туындайтын митохондрияльді бұзылыстар

- мефлохинмен немесе шайқураймен біріктірілімі («Дәрілермен өзара әрекеттесулерін» қараңыз)

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Қарсы көрсетілімдегі біріктірулер

Мефлохинмен біріктірілімі

Вальпрой қышқылы метаболизмінің жоғарылауы және мефлохиннің конвульсанттық әсеріне байланысты, эпилепсиясы бар науқастарда эпилепсия ұстамасының пайда болу қаупі бар.

Шайқураймен біріктірілімі

Құрысуға қарсы дәрілердің плазмадағы концентрациясының және тиімділігінің төмендеу қаупі

Ұсынылмайтын біріктірілімдер

- Ламотриджин

Күрделі тері реакцияларының жоғары даму қаупі бар (Лайелл синдромы). Бұдан басқа, ламотриджиннің плазмалық концентрациясы жоғарылауы мүмкін, өйткені натрий вальпроаты бауырда соңғысының метаболизмін баяулатады. Осындай біріктірулерді қолдану қажет болған кезде қатаң клиникалық мониторинг қажет.

Қолданған кезде сақтық шараларын орындауды қажет ететін біріктірулер

- Азтреонам, имипенем, меропенем

Вальпрой қышқылының плазмалық концентрацияларының төмендеуі салдарынан конвульсивті ұстамалардың өршу қаупі бар. Клиникалық қадағалау, плазмалық концентрациясын анықтау керек, инфекцияға қарсы дәрімен емдеу кезінде және оны тоқтатқаннан кейін антиконвульсанттың дозасын түзету талап етіледі.

- Карбамазепин

Плазмадағы карбамазепиннің белсенді метаболиті концентрациясының артық дозалану белгілерін тудыра жоғарылағаны және карбамазепинмен бауырлық метаболизмінің күшеюі нәтижесінде вальпрой қышқылының плазмалық концентрацияларының төмендегені байқалады. Клиникалық қадағалау, плазмалық концентрациясын анықтау және екі антиконвульсанттың да дозасын түзету қажет.

- Фелбамат

Сарысуда вальпрой қышқылы концентрациясының, артық дозалану қаупін тудыра отырып, жоғарылауы байқалады. Клиникалық және зертханалық мониторинг ұсынылады және фелбаматпен емделген кезде және оны тоқтатқаннан кейін вальпроат дозасын түзету қажет болуы мүмкін.

- Фенобарбитал, примидон

Көбіне балаларда бауырлық метаболизмінің бәсеңдеуі салдарынан болатын артық дозалану симптомдарымен сипатталатын фенобарбитал мен примидонның плазмалық концентрацияларының артуы байқалады. Сондай-ақ фенобарбиталдың немесе примидонның ықпалымен бауырлық метаболизмнің күшеюінен туындаған вальпрой қышқылының плазмалық концентрацияларының төмендегені байқалады.

Тыныштандыратын әсері дамыған жағдайда фенобарбиталдың немесе примидонның дозаларын тез арада төмендете отырып, біріктірілген емнің

алғашқы 15 күні ішінде клиникалық мониторинг жүргізу талап етіледі; және плазмада екі антиконвульсанттың да концентрацияларын бақылаған жөн.

- *Фенитоин (және - экстрополяциялау жолымен- фосфенитоин)*

Фенитоиннің плазмалық концентрациялары өзгерістері анықталады. Бұдан басқа, фенитоин әсерінен бауырлық метаболизмінің күшеюі салдарынан вальпрой қышқылының плазмалық концентрациясының төмендеу қаупі байқалады.

Клиникалық мониторинг, плазмадағы концентрацияларын анықтау және, қажет болғанда, екі антиконвульсанттың да дозасын түзету керек.

- *Топирамат*

Әдетте вальпрой қышқылымен топираматты бір мезгілде тағайындағанда, гипераммониемияның немесе энцефалопатияның даму қаупі бар.

Емнің басында және осы әсерді көрсететін симптомдар болғанда күшті клиникалық және зертханалық бақылау керек.

- *Рифампицин*

Рифампицин қанда вальпрой қышқылының деңгейін төмендетуі мүмкін, бұл емдік әсердің жойылуына әкеледі. Сондықтан рифампицинмен бір мезгілде тағайындағанда вальпроат дозасын түзету қажеттігі туындауы мүмкін.

- *Зидовудин*

Вальпрой қышқылы әсерінен метаболизмнің төмендеуі салдарынан зидовудинге жағымсыз реакциялардың, атап айтқанда гематологиялық әсерлердің күшею қаупі анықталды. Жүйелі клиникалық және зертханалық мониторинг қажет. Біріктіріп қолданудың алғашқы екі айы ішінде анемия барын тексеру үшін қан көрінісін тексеру керек.

Ескеруді керек ететін біріктірілімдер

- *Нимодипин (пероральді және экстрополяция бойынша – парентеральді түрде)*

Оның плазмадағы концентрациясының жоғарылауы салдарынан нимодипиннің гипотензиялық әсерінің күшею (вальпрой қышқылы оның метаболизмін бәсеңдетеді) қаупі бар.

Тағы басқа өзара әрекеттесулер

- *Ишу арқылы қабылданатын контрацептивтер*

Вальпроаттың ферментті индукциялау белсенділігі жоқ, және сондықтан эстроген-прогестагенді гормональді контрацепцияның тиімділігін төмендетпейді

Айрықша нұсқаулар

Ескерту:

Жасөспірім-қыздарға, бала туатын 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® препаратымен ем алып жүрген, бала көтеретін жастағы әйел жүктілік жоспарласа немесе жүкті болса шұғыл түрде пайда-қауіп мұқият қайта қаралуы тиіс.

Бала көтеретін жастағы әйелдер ем уақытында контрацепцияның тиімді әдісін пайдалануы тиіс және жүктілікте Депакин® қолданудың қауіп 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 қауіпінің 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 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) біріктірілмеген 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 аскандарда 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 емдеу 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 функционалдық 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 трансаминазалары деңгейлерінің жоғарылауы – «Айрықша нұсқауларды» қараңыз) байқалса, Депакин® 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 рандомизирленген, 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.

Эпилепсия себепті көрсетілімге қатысты сақтандырулар Эпилепсияға қарсы препаратты енгізу сирек жағдайларда ұстамалар ұлғаюымен немесе эпилепсияның кейбір түрлерінде бақыланатын, өздігінен болатын толқуларға байланыссыз, бір ғана науқаста ұстамалардың жаңа түрі пайда болуымен бірге жүруі мүмкін. Вальпроат жағдайында бұл негізінен эпилепсияға қарсы бірге жүретін ем өзгерістерінде немесе дәрілік өзара әрекеттесулерінде («Дәрілермен өзара әрекеттесулерін» қараңыз), уыттылығында (бауыр ауруы немесе энцефалопатия, «Айрықша нұсқауларын» және «Жағымсыз әсерлерін» қараңыз) немесе артық дозалануында болады.

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 митохондрияльдік фермент полимеразасы 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 боатын 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 заттармен өзара әрекеттесуі

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

Шәрбат

Бұл дәрілік препарат құрамында сорбит және малтитол бар. Фруктоза көтере алмаушылығы, глюкоза және галактоза сіңуінің бұзылуы синдромы және сахараза-изомальтаза тапшылығы бар науқастарда оны қолдану ұсынылмайды.

Препарат құрамына метилпарагидроксибензоат және пропилпарагидроксибензоаты кіреді, бұл баяу типті аллергиялық реакциялар дамуына себеп болуы мүмкін.

Қолдану кезіндегі 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, трансаминазалар 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 мочевианың 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, цитоліздің жедел көріністері), летаргия көріністері немесе коматозды жағдайлар, ақыл кемдігі білінген, немесе жаңа туған нәрестелер немесе сәбилер арасында өліммен аяқталған отбасылық сыртартқысы 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, жүйелі қызыл жегіден зардап шегіп жүрген пациенттерге қатысты «пайда-қауіп» арақатынасы салыстырылуы тиіс.

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

Депакин® препаратымен емдеудің барлық кезеңі ішінде алкоголь қабылдауға болмайды.

Жүктілік және лактация кезеңі

Фертильділік

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® 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.

Жүктілік кезіндегі вальпроатты 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 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, интеллектуалдық 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 баламалары 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 шарана дамуының басқа да ақауларын анықтау үшін тұрақты арнайы пренатальді бақылау жүргізу керек.

Босануға дейін

Босанғанға дейін анадан, тромбоциттер, фибриноген деңгейлерін және қанның 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 дәруменінің 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 гипотиреоидизм жағдайлары туралы хабарланған.
- Абстинентті синдром (атап айтқанда, қозу, ашушандық, шамадан тыс қозғыштық, күйгелектік, гиперкинезия, тонус бұзылуы, тремор, құрысулар, тамақ ішу бұзылыстары) аналары жүктіліктің III триместрі кезінде вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде туындауы мүмкін.

Лактация кезеңі

Вальпроаттың организмнен емшек сүтімен шығарылуы төмен (плазмадағы мөлшерінің 1-ден 10%-ына 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 препаратымен емді тоқтату/бас тарту туралы шешім қабылдануы тиіс.

Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері

Науқастардың, жекелей алғанда, автокөлік немесе жұмыс механизмдерін басқаратындардың назарына, әсіресе антиконвульсиялық политерапия қабылдаған жағдайларда немесе препаратты ұйқышылдықты күшейтуге қабілетті басқа дәрілік заттармен бір мезгілде қолданған жағдайда ұйқышылдықтың пайда болу қаупін ескерту керек.

Артық дозалануы

Симптомдары: ауқымды жедел уланудың клиникалық көрінісіне, әдетте, бұлшықеттік гипотониямен, гипорефлексиямен, миозбен, тыныс алу функциясы автономиясының төмендеуімен және метаболизмдік ацидозбен жүретін тыныш кома (ол сәл-пәл терең болуы мүмкін) жатады.

Мидың ісінуімен байланысты бассүйекішілік гипертензияның аздаған жағдайлары сипатталған.

Емі: стационарда жүргізілетін шаралар - қажет болған жағдайда асқазанды шаю, тиімді диурезді демеу, жүрек-қантамырлары және тыныс алу жүйелерінің жай-күйін қадағалау. Өте ауыр жағдайларда, қажет болғанда қанды экстрауренальді түрде тазалау (диализ) емшарасын жүргізуге болады. Мұндай улану жағдайындағы болжам, әдетте, жағымды. Соған қарамастан, өліммен аяқталған бірнеше жағдай тіркелген.

Шығарылу түрі және қаптамасы

150 мл препараттан күңгірт шыныдан жасалған, балалардың ашуынан қорғалған және басып бұраған кезде ашылатын полипропилен қақпағы бар құтыларға құйылған.

1 құтыдан оральді шприц және адаптері – тығыздығы төмен полиэтиленнен жасалған ақ түсті поршенімен және медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картоннан жасалған қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

Тікелей түсетін күн сәулесінен қорғалған жерде, 25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Құтыны ашқаннан кейін қолдану кезеңі – 1 ай.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Унистер Ликвид Мануфактуринг, Франция

Орналасқан мекенжайы: 1-3, allée de la Neste Z.I. d'En Sigal, 31770 Colomiers, France

Тіркеу куәлігінің иесі

Санофи-авентис франция, Франция

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан өнім (тауар) сапасына қатысты шағымдарды қабылдайтын ұйымның мекенжайы

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

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

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: quality.info@sanofi.com

Қазақстан Республикасы аумағында дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

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

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com