

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2018 жылғы “23” ____ 10____
№ N017588, N017587 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

Депакин® Хроносфера™

Саудалық атауы

Депакин® Хроносфера™

Халықаралық патенттелмеген атауы

Вальпрой қышқылы

Дәрілік түрі

Әсер етуі ұзаққа созылатын 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

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

қосымша заттар: қатты парафин, глицерин дибегенаты.

Сипаттамасы

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

Фармакотерапиялық тобы

Жүйке жүйесі. 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 эстроген-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 вальпроат 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.

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 болып табылады.

Екіншісі тікелей емес және, бұл ми тіндерінде қалатын вальпроат метаболиттерімен, немесе нейротрансмиттер өзгерістерімен, немесе жарғақшаға тікелей әсер етуімен байланысты болуы ықтимал. 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 (клонустық, тонустық, тонус-клонустық, абсанс, миоклонустық және атониялық ұстамалар; Леннокс-Гасто синдромы), эпилепсияға қарсы басқа дәрілермен біріктіріп, сондай-ақ фокальді эпилепсияны (салдарлық кең жайылған немесе онсыз фокальді 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

Әйел жынысты балалар мен жасөспірімдерде, бала туатын жастағы және жүкті әйелдерде Депакин® Хроносфера™ препаратымен емдеуді эпилепсияны емдеу тәжірибесі бар маманның қадағалауымен бастау керек. Емді басқа емдеу түрлері тиімсіз болған немесе жақпаған жағдайда ғана бастау керек, ал емді жүйелі қайта қарау кезінде пайда және қауіп арақатынасын мұқият қайта бағалау керек. Депакин® Хроносфера™ препаратын монотерапия түрінде және ең төменгі тиімді дозаларда қолдану жөн болады.

Тәуліктік доза кемінде, екі бір реттік дозаға бөлінуі тиіс.

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.

11 жасқа толмаған балалар үшін пероральді дәрілік түрлерден шәрбат, пероральді ерітінді және босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер жарайды.

Дозалау

Бастапқы тәуліктік доза әдетте 10-15 мг/кг құрайды, бұдан кейін оны тиімді дозаға жеткенге дейін арттырады.

Жасөспірімдер мен ересектер үшін тәуліктік орташа доза күніне 20-30

мг/кг құрайды. Алайда, егер ұстамалар мұндай дозаларда бақылауға келмесе, оларды ұлғайтуға болады, бірақ пациенттің қатаң бақылануын қамтамасыз ету керек.

Нәрестелер мен балалар үшін әдеттегі доза күніне 30 мг/кг құрайды.

Егде жастағы науқастар үшін дозаны ұстамалардың бақылануын ескеріп белгілеген жөн.

Тәуліктік доза жасына және дене салмағына байланысты анықталады, дегенмен, вальпроатқа елеулі жекеше аралық сезімталдықты ескерген жөн. Тәуліктік доза, сарысудағы препарат концентрациясы және емдік әсері арасындағы нақты өзара байланыс анықталған жоқ – дозаны негізінен клиникалық жауап реакциясы негізінде белгілеу керек. 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 және 100 мг/л (300 - 700 мкмоль/л) аралығында болады.

Қолдану тәсілі

Ішке қабылдауға арналған.

Дәрілік препаратты күн сайын 1 немесе 2 бөлінген дозалар түрінде, мүмкіндігінше тамақтану кезінде қабылдаған жөн.

Эпилепсия ұстамалары жақсы бақыланатын жағдайда бір рет қабылдауға болады. Препаратты жұмсақ тамаққа, салқын немесе бөлме температурасындағы сусындарға (йогурт, апельсин шырыны, жеміс-жидек езбесі 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.

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

Емнің басталуы

– Депакиннің дереу немесе ұзақ босап шығатын дәрілік түрлерінің көмегімен пациенттерде 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.
- Қажет болғанда эпилепсияға қарсы басқа дәрілермен біріктірілген емді біртіндеп бастаған жөн.

Жағымсыз әсерлері

Жағымсыз реакциялар келесі туындау жиілігіне байланысты ұсынылған: Өте жиі ($\geq 10\%$); жиі ($\geq 1 - < 10\%$); жиі емес ($\geq 0,1\% < 1\%$ дейін); сирек ($\geq 0,01\% < 0,1\%$ дейін); өте сирек ($< 0,01\%$), жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша бағалануы мүмкін емес)

Өте жиі

- тремор
- жүрек айнуы

Жиі

- ұйқышылдық, экстрапирамидалық бұзылыстар, мелшию**, седативтік бұзылыстар, құрысулар**, есте сақтау бұзылыстары, бас ауруы, нистагм
- жүрек айнуы немесе бас айналуы
- 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, емдеуді тоқтатусыз жойылатын диарея
- шаштың уақытша және/немесе дозаға байланысты түсуі
- тырнақ және тырнақ орны тарапынан болатын бұзылыстар
- гипонатриемия
- қан кетулер
- дене салмағының жоғарылауы. Салмақтың жоғарылауы поликистозды аналық бездер синдромының даму қаупінің факторы болып табылатындықтан, пациенттің салмағы мұқият бақылануы тиіс
- 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, озбырлық*, ажитация*, зейін қою бұзылыстары*
- бауыр аурулары
- етеккір оралымы бұзылуы

Жиі емес

- лейкопения, панцитопения
- кома**, энцефалопатия**, сылбырлық**, қайтымды Паркинсон синдромы, атаксия, парестезия

- құрысулардың өршуі
- экссудативті плеврит
- өліммен аяқталуы мүмкін, емді ерте тоқтатуды талап ететін панкреатит
- бүйрек жеткіліксіздігі
- ангионевроздық ісіну, тері реакциялары, шаш аурулары (мысалы, шаштың аномальді құрылымы, шаш түсінің өзгеруі, шаштың аномальді өсуі)
- антидиурездік гормонның талапқа сай емес сөлініс синдромы (АГТЕСС), гиперандрогения (гирсутизм, вирилизм, акне, андрогендік алопеция және/немесе андрогендер деңгейінің артуы)
- гипотермия, шеткері 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.

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, ХҚҚ 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 (әсіресе бірнеше препаратпен емдеу кезінде және препарат тоқтатуды талап етпейтін кезде бауырдың функционалдық сынамалары көрсеткіштерінің өзгерістері болмағандағы оқшауланған және орташа гипераммониемия). Алайда, неврологиялық симптомдармен гипераммониемия жағдайлары да (олар комаға дейін жетуі мүмкін) тіркелген және қосымша талдаулар жүргізуді қажет етті, семіздік
- миелодисплазиялық синдром
- сперматогенезге әсері (атап айтқанда, сперматозоидтар қозғалғыштығының шектелуі), аналық без поликистозы
- уытты эпидермалық некроз, Стивенс-Джонсон синдромы, полиморфты эритема, DRESS-синдромы (эозинофилиямен және жүйелік білінулермен бірге жүретін дәрілік тері реакциялары) немесе дәріге аса жоғары сезімталдық синдромы
- мінез-құлық бұзылуы, психомоторлық аса жоғары белсенділік, оқып-үйренуге қабілетсіздік (негізінен балаларда)

- жедел жүйелі қызыл жегі, рабдомиолиз

*негізінен балаларда

** ступор немесе сылбырлық жағдайлары кейде өткінші комаға (энцефалопатияға) әкеп соғады, вальпроатты қолданған кезде байқалды, емдеуді тоқтатқан немесе дозаны төмендеткен кезде регрессия болды. Мұндай жағдайлар көбінесе біріктірілген ем кезінде (әсіресе фенobarбиталмен немесе топираматпен біріктіріп) немесе вальпроат дозасын күрт арттырғаннан кейін пайда болады.

Жиілігі белгісіз

–Туа біткен мальформациялар және неврологиялық дамудың бұзылыстары

Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

Дәрілік затты сатуға рұқсат алғаннан кейін күдікті жағымсыз реакцияларды тіркеу маңызды болып табылады. Бұл дәрілік заттың пайда/қауіп арақатынасын мониторингті жалғастыруға мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау саласының қызметкерлері қандай да бір күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлаулары тиіс.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

– вальпроатқа, дивальпроатқа, вальпроамидке немесе анамнездегі дәрілік препараттың қандай да болсын компоненттеріне жоғары сезімталдық

– жедел және созылмалы гепатит

– пациенттің жеке немесе отбасылық анамнезінде, әсіресе дәрілік препараттарға байланысты гепатиттің ауыр түрі

– бауыр порфириясы

- митохондрияльді фермент γ -полимеразаны кодтайтын ядролық гендегі мутациялардан туындаған митохондрияльді бұзылыстардың болуы (POLG, яғни Альперс-Гуттенлохер синдромы) және POLG-мен байланысты бұзылыстың болуына күдік туған 2 жасқа дейінгі балалар

– шайқураймен біріктіріп қолдану

– мочевинаның түзілу циклының диагностикаланған бұзылуы

– 1 жасқа дейінгі балаларда

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Қолдануға болмайтын біріктірілімдер

- *Шайқурай*

Құрысуға қарсы препараттар тиімділігін және плазмалық концентрациясын төмендету қаупі бар.

Ұсынылмайтын біріктірілімдер

- *Ламотриджин*

Терінің ауыр реакцияларының (уытты эпидермалық 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.

– *Пенемдер*

Плазмадағы анықталмай қалуы мүмкін вальпрой қышқылы концентрацияларының жылдам төмендеуі аясында ұстамалардың пайда болу қаупі.

Қолданғанда ерекше сақтық шараларын қажет ететін біріктірілімдер:

- *Ацетозаламид*

Энцефалопатияның жоғары қаупімен гипераммонемияның жоғарылауы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді тұрақты мониторингтеу ұсынылады.

- *Азтреонам*

Вальпрой қышқылының плазмалық концентрациясының төмендеуіне байланысты 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 экстраполяциямен)*

Энцефалопатияның жоғары қаупімен гипераммонемияның жоғарылауы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді тұрақты мониторингтеу ұсынылады.

- *Фенитоин (фосфенитоинға экстраполяциямен)*

Энцефалопатияның жоғары қаупімен гипераммонемияның жоғарылауы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді тұрақты мониторингтеу ұсынылады.

Пропофолмен біріктірілімде

Пропофолдың плазмалық концентрацияларының ұлғаюына әкелуі мүмкін. Вальпроатпен бір мезгілде қолданғанда пропофол дозасын төмендету туралы мәселені қарау керек.

- *Рифампицин*

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

Руфинамидпен біріктірілімде

Руфинамидтің плазмалық концентрациясының ұлғаюына әкелуі мүмкін, атап айтқанда салмағы 30 кг-ден аз балаларда.

Салмағы 30 кг-ден аз балаларда: жалпы доза күніне 600 мг, дозаны титрлеуден кейін асырылмауы тиіс.

- *Топирамат*

Энцефалопатияның жоғары қаупімен гипераммонемияның жоғарылауы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді тұрақты мониторингтеу ұсынылады.

- *Зидовудин*

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

- *Зонисамид*

Энцефалопатияның жоғары қаупімен гипераммонемияның жоғарылауы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді тұрақты мониторингтеу ұсынылады.

Назар аударуды қажет ететін біріктірілімдер

- *Нимодипин (пероральді, және экстраполяция бойынша, инъекция түрінде)*

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

Өзара әрекеттесудің басқа да түрлері

- *Оральді контрацептивтер*

Вальпроаттың фермент-индукциялайтын белсенділігі жоқ болғандықтан, ол әйелдерде эстроген-прогестагенді гормональді контрацепцияның тиімділігін төмендетпейді.

Литиймен біріктірілімде

Депакин® Хроносфера™ сарысудағы литий концентрациясына ықпал етпейді

Айрықша нұсқаулар

Ескерту:

Әйел жынысты балалар мен жасөспірімдерге, бала көтере алатын жастағы әйелдерге және жүкті әйелдерге

Емнің баламалы әдістері тиімсіз болатын немесе пациенттерге жағымсыз болған жағдайларды қоспағанда, вальпроатты әйел жынысты балалар мен жасөспірімдерге, бала туатын жастағы әйелдерге және жүкті әйелдерге, жоғары тератогенділігіне және құрсақ ішінде вальпроат әсеріне ұшыраған балалардағы неврологиялық дамуға қатысты бұзылыстар қаупіне байланысты, тағайындамау керек. Емдеуге жүйелі мониторинг 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 кезінде контрацепцияның тиімді әдісін пайдалануы тиіс және жүктілікте Депакин® Хроносфера™ қолданудың қаупі және пайдасы туралы хабардар болуы тиіс.

Емдеуші дәрігер препаратты тағайындағанда пациент әйелдің қауіп туралы толық ақпарат алғандығына көз жеткізуі тиіс. Сонымен қатар, пациенттер қауіптерді түсіну мақсатында пациенттерге арналған ақпараттық брошюра сияқты сәйкес материалдармен 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 кезіндегі вальпроаттың қаупінің сипаты мен шамасы, атап айтқанда тератогендігі және неврологиялық дамуға байланысты бұзылыстар қаупі
- 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.

Ұстамалардың қайталануы

Басқа эпилепсияға қарсы препараттар сияқты, вальпроатты тағайындау ұстамалар жиілігінің және ауырлығының (эпилепсиялық статусты қоса) қайта қайталануына немесе жаңа ұстама типтерінің пайда болуына әкелуі мүмкін. Ұстамалар қайталанған жағдайда пациенттер емдеуші дәрігермен дереу кеңесуі керек.

Бұл ұстамаларды фармакокинетикалық әрекеттесулерден, уыттылықтан (бауыр ауруы немесе энцефалопатия) немесе артық дозаланудан туындауы мүмкін ұстамалардан ажырату керек. Осы дәрілік препарат вальпрой қышқылына метаболизденетін болғандықтан, вальпрой қышқылының артық дозалануына жол бермеу мақсатында, оны сол трансформациядан өтетін басқа дәрілік препараттармен (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.

Ескертуші белгілер

Ауруды ерте анықтау негізінен аурудың клиникалық көрінісіне негізделген. Атап айтқанда, сары аурудың пайда болуын болжайтын, әсіресе қауіп тобындағы науқастарда белгілердің екі түріне назар аудару керек:

- 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 пациентке 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 керек (және сақтық шарасы ретінде – салицилат туындыларын тоқтату керек, егер мұндайлар бір мезгілде

кабылданса, өйткені олардың метаболизмі сондай жолмен жүзеге асырылады).

Панкреатит

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 жеткіліксіздігімен бірге панкреатит жағдайында өліммен аяқталу қаупі бар.

Іштің жедел ауыруында немесе жүректің айнуы, құсу және/немесе анорексия сияқты асқазан-ішек белгілері жағдайында панкреатит диагнозын қарау 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 және тиісті емді қарастыру керек. 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 белгілерін туындатуы немесе нашарлатуы мүмкін.

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

POLG байланысты бұзылыстарды, отбасылық анамнезінде POLG бар немесе POLG байланысты бұзылыстардың болжамды симптомдары, мысалы: түсініксіз энцефалопатиясы, рефрактерлық эпилепсиясы (фокальді, миоклониялық), бірінші тексеру сәтіндегі эпилепсиялық статусы, даму іркілісі, психомоторлық регрессиясы, аксональді сенсомоторлық нейропатиясы, миопатиясы, мишық атаксиясы, офтальмоплегиясы немесе желкелік ауралы асқынған бас сақинасы 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 препаратты ламотриджинмен және пенемдермен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды.

Бұл дәрілік препарат құрамында бір сашеде 23,5 мг натрий бар. Бұл натрий мөлшері төмен қатаң диетадағы пациенттерге қатысты ескерілуі тиіс.

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.

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

Мұндай жағдайларда зертханалық зерттеуді толығырақ (атап айтқанда, протромбинді уақытқа) жүргізу, егер қажет болса, дозалануын қайта қарау, параметрлерінің өзгеруі негізінде 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, содан соң 15 күн өткенде және емдеудің аяғында, 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 және қан кету қаупіне байланысты, балаларға салицилат туындыларын бір мезгілде тағайындауға болмайды.

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

Балаларда анамнезінде 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 анамнезде неонатальді немесе жаңа туған 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.

Вальпроат организмнен негізінен несеппен, ішінара кетондық денелер түрінде шығарылатындықтан, кетонурияға қатысты тест қант диабеті бар пациенттерде жалған оң нәтижелер беруі мүмкін.

II типті карнитин пальмитоилтрансфераза (КПТ II) жеткіліксіздігі бар пациенттер вальпроат қабылдау кезіндегі рабдомиолиздің жоғары даму қаупі туралы хабарландырылуы тиіс.

Депакин® Хроносферамен емдеудің барлық кезеңі ішінде алкоголь қабылдауға болмайды.

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. Бақылау нәтижелері емдеу тоқтағаннан кейін бұл құбылыстың қайтымдылығын көрсетті.

Жүктілік және лактация кезеңі

Жүктілік

Депакин® Хроносфера™ препаратын жасөспірім қыздарға, жүкті әйелдерге және бала көтере алатын жастағы әйелдерге, 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 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 (тіркеулерді және когортты зерттеулерді қоса) жүктілік кезінде вальпроатпен монотерапия түрінде ем қабылдаған эпилепсиямен ауыратын әйелдердің балаларының 10,73%-ы дамудың туа біткен ақауынан зардап шегетінін көрсетті (95% СА: 8,16-13,29). Қаупі 2-3%-ға жуықты құрайтын жалпы популяцияға қарағанда бұл дамудың негізгі туа біткен ақауының үлкен қаупі. Қауіп дозаға тәуелді, алайда одан төмен қауіп болмайтын шектік доза анықталмаған.

Қолда бар деректер кіші және ауыр даму ақауларының туындау жиілігінің үлкендігін көрсетті. Жиірек бақыланатын даму ақауы жүйке түтікшесінің жабылу ақауы (шамамен 2-ден 3%-ке дейін), бет дисформизмі, таңдай мен

еріннің туа біткен жарығы, краниостеноз, жүрек ақауы, бүйрек және несеп жүйесінің даму ақаулары (атап айтқанда, гипоспадия), аяқ-қол дамуының ақаулары (оның ішінде кәрі жіліктің екі жақты аплазиясы), сондай-ақ организмнің әртүрлі жүйелеріне байланысты басқа да аномалиялар болып табылады.

Неврологиялық даму бұзылыстары

Зерттеулер жүктілік кезінде аналары вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде вальпроат неврологиялық даму бұзылыстарының жатырышілік қаупін ұлғайтатынын көрсетті. Ықтимал 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 сөйлеу дамуы, интеллектілік қабілет деңгейі, тілдік дағдылар (сөйлеу және сөзді түсіну), есте сақтау мәселелері сияқты ерте дамудың іркілісі барын, сондай-ақ жүруді кеш бастайтынын көрсетті.

Жатырышілік вальпроат әсері тарихы бар мектеп жасындағы (6 жас) балаларда өлшенген интеллект коэффициенті (IQ) басқа орташа эпилепсияға қарсы дәрілердің әсеріне ұшыраған балалардағыға қарағанда 7-10 пунктке төменді құрады, бұл арада балалардың IQ анасының IQ байланысты болмауы мүмкін.

Ұзақ мерзімді нәтижелер бойынша деректердің шектеулі мөлшері бар. Вальпрой қышқылының құрсақішілік әсеріне ұшыраған балаларда жалпы популяциямен салыстырғанда балалар аутизмін (қауіптің шамамен бес есе ұлғаюы) қоса, аутистикалық спектрдегі даму бұзылыстарының ((қауіптің шамамен үш есе ұлғаюы) жоғарғы қауіп бар екендігін растайтын деректер бар.

Шектеулі деректерге сәйкес вальпроаттың құрсақішілік әсеріне ұшыраған балаларда, гипербелсенділікпен назар аударудың тапшылығы синдромының (ГНАТС) симптомдары дамуы әбден мүмкін.

Әйел жынысты қыздар, жасөспірімдер және бала туатын жастағы әйелдер

Депакин® Хроносфера™ препаратын емдеудің баламалы түрлері тиімсіз болған немесе жақпаған жағдайларды қоспағанда, қыз балалар мен әйел жынысты жасөспірімдер, бала туатын жастағы және жүкті әйелдер қолданбағаны жөн. Бала туатын жастағы әйелдер емделу кезінде бала көтеруге қарсы тиімді дәрілерді пайдалануы тиіс.

Егер әйел жүкті болуды жоспарласа немесе жүкті болса:

- вальпроатпен ем қайта қарастырылуы тиіс
- егер мүмкін болса, ұрықтануға дейін тиісінше баламалы емге ауысу үшін бар күшті салу қажет
- ұрықтану алдында кеңес алу ұсынылады.

Эпилепсияны емдеуде тәжірибесі бар дәрігер көмегімен пациент үшін пайдасы мен қауіпін бағаламай вальпроатпен емді тоқтатуға болмайды. Анасының жүктілік кезіндегі тонус-клонустық ұстамалары және гипоксиясы бар эпилепсиялық статусының күрделі салдары болуы мүмкін

және анасы мен дүниеге келмеген бала үшін өліммен аяқталуға әкелуі мүмкін.

Егер қауіп пен пайданы мұқият бағалағаннан кейін вальпроатты қолданбау мүмкін болмаса (басқа балама болмаса):

- ең төмен тиімді дозаны пайдалану 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 қауіпін төмендетуі мүмкін фолий қышқылын қосу керек. Алайда қолда бар деректер бұл вальпроат әсері нәтижесінде ақау дамуын тойтара алады деп болжамайды
- 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 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.
- Егер аналары жүктіліктің III триместрі кезінде вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде токтату синдромы (атап айтқанда, ажитация, ашушандық, шамадан тыс қозғыштық, күйгелектік, гиперкинезия, тонус бұзылуы, тремор, құрысулар, тамақ ішу бұзылыстары) туындауы мүмкін.

Лактация

Вальпроаттың емшек сүтімен шығарылуы ана плазмасындағы мөлшерінің 1-ден 10%-ына дейін ауытқиды. Вальпроатпен емделген әйелдер жаңа туған нәрестелерді /сәбилерді емізгенде гематологиялық бұзылулар анықталды. Бала үшін емшек емудің пайдасын және әйел үшін емнің пайдасын ескере отырып, бала емізуді тоқтату немесе препаратпен емді тоқтату/жалғастыру туралы шешім қабылдануы тиіс.

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 болуы мүмкін екендігіне аудару қажет.

Артық дозалануы

Симптомдары: ауқымды жедел уланудың клиникалық көрінісіне әдетте, бұлшықет гипотониясымен, гипорефлексиямен, миозбен, автономды тыныс алудың бәсеңдеуімен метаболизмдік ацидозбен, гипотониямен және коллапспен/кардиогендік шокпен кома жатады (ол азды-көпті тереңдеу 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. Әйтсе де, өліммен аяқталудың бірнеше жағдайлары тіркелген.

Артық дозалану жағдайында құрамында вальпроат бар препараттардағы натрий мөлшері гипернатриемияға әкелуі мүмкін.

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 қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынған.

Сақтау шарттары

25°C-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 дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050016, Алматы, Назарбаев даңғылы 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 (телефон, факс, электронды пошта):

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050016, Алматы, Назарбаев даңғылы 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com