

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі нұсқаулық**

Депакин®

▼ Осы дәрілік препаратты қосымша мониторингтеу қажет. Бұл қауіпсіздік бойынша жаңа ақпаратты жылдам анықтауға мүмкіндік береді. Біз медицина қызметкерлеріне препаратты қабылдау кезінде туындайтын кез келген жағымсыз реакциялар туралы хабаралауды өтінеміз.

Саудалық атауы
Депакин®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Вальпрой қышқылы

Дәрілік түрі
5 г/100 мл, 150 мл шәрбат

Құрамы
100 мл шәрбаттың құрамында
белсенді зат - 5,0 г вальпрой қышқылы (5,764 г натрий вальпроаты түрінде).
қосымша заттар: натрий гидроксиді, метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, құрғақ өнімге шаққанда 67% сахароза ерітіндісі, 70% сорбит ерітіндісі (кристалданатын), глицерин, жасанды шие хош иістендіргіші, концентрацияланған хлорсутек қышқылы немесе концентрацияланған натрий гидроксиді ерітіндісі, тазартылған су.

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

Фармакотерапиялық тобы
Жүйке жүйесі. 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 жүйесінің ферменттерін 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 ұстамаларға қарсы әсері бар.

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

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

Әсерінің екінші типі 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:

- жайылған эпилепсияны емдеуде: клоникалық, тоникалық, тонико-клоникалық ұстамалар, абсанстар, миоклоникалық және атониялық ұстамалар және Леннокс-Гасто синдромы
- фокальді эпилепсияны емдеуге: салдарлы жайылған немесе онсыз фокальді ұстамаларда.

Балалар үшін

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

Қолдану тәсілі және дозалары

Әйел жынысты балалар мен жасөспірімдерде, бала туатын жастағы және жүкті әйелдерде Депакин® 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® препаратын монотерапия түрінде және ең төменгі тиімді дозаларда қолдану жөн болады.

Тәуліктік доза кемінде, екі бір реттік дозаға бөлінуі тиіс.

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

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

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
- естімей қалу
- жүрек айнуы немесе бас айналуы
- тырнақ және тырнақ орны тарапынан болатын бұзылыстар
- құсу
- қызыл иек тарапынан бұзылулар (негізінен қызыл иек гиперплазиясы), стоматит, эпигастральді аумақтағы ауыру
- ем басында туындауы мүмкін, бірақ әдетте ұзақ уақыт қабылданғанда бірнеше күннен кейін қайтатын 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, озбырлық**, ажитация**, зейін қою бұзылыстары**

- бауыр аурулары («Айрықша нұсқауларды» қараңыз)

- етеккір оралымы бұзылуы

Жиі емес

- лейкопения, панцитопения

- кома*, энцефалопатия*, летаргия*, қайтымды Паркинсон синдромы, атаксия, парестезия, ұстамалардың жаңғыруы

- 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)

- ангионевроздық ісіну

- антидиурездік гормонның талапқа сай емес секрециясы синдромы (АГТЕСС), гиперандрогения (гирсутизм, вирилизм, акне, андрогендік алопеция және/немесе андрогендік гормондар деңгейінің артуы)

- гипотермия, шеткері ісінудің ауыр емес түрі

- аменорея

- Депакин препаратымен ұзақ емдегенде, сүйектің минералды тығыздығының төмендегені, остеопения, остеопороз және сынулар жөнінде мәлідемелер 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

- гипотиреоз

- гипергаммониемия (әсіресе бірнеше препаратпен емдеу кезінде және препарат тоқтатуды талап етпейтін кезде бауырдың функционалдық сынамалары көрсеткіштері өзгерістері болмағандағы жекеленген және орташа гипергаммониемия). Алайда, неврологиялық симптомдармен гипергаммониемия жағдайлары (олар комаға дейін өршуі мүмкін) да тіркелген және қосымша талдауларды талап етеді

- семіру
- миелодисплазиялық синдром
- сперматогенезге әсері (атап айтқанда, сперматозоидтар қозғалғыштығының шектелуі), аналық без поликистозы
- ұытты эпидермальді некроз, Стивенс-Джонсон синдромы, полиморфты эритема, DRESS-синдромы (эозинофилиямен және жүйелік білінулермен бірге жүретін дәрілік тері реакциялары) немесе дәріні көтере алмаушылық синдромы
- жедел жүйелі қызыл жегі, рабдомиолиз (негізінен балаларда)
- мінез-құлық бұзылуы, психомоторлық аса жоғары белсенділік, оқып-үйренуге қабілетсіздік**

Жиілігі белгісіз

Дамудың туа біткен ақаулары және неврологиялық дамудың бұзылыстары

- * Кейде өтпелі комаға (энцефалопатия) әкелетін ступор немесе летаргия жағдайлары емді тоқтатқанда немесе дозаны төмендеткенде регрессиямен вальпроатты қабылдағанда байқалды. Мұндай жағдайлар көбіне біріктірілген ем кезінде (әсіресе фенобарбиталмен немесе топираматпен біріктіріп) немесе вальпроат дозасын күрт арттырғаннан кейін пайда болады.

**Негізінен балаларда байқалды

Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

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

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- вальпроатқа, дивальпроатқа, вальпроамидке немесе анамнезіндегі дәрілік препараттың қандай да бір компонентіне жоғары сезімталдық
- жедел гепатит
- созылмалы гепатит
- жеке немесе отбасылық анамнездегі, әсіресе дәрілік препараттармен байланысты гепатиттің ауыр түрі
- бауыр порфириясы
- мочевина түзілу циклының анықталған бұзылуы
- митохондриялық ферментті, γ-полимеразаны (POLG) кодтайтын ядролық гендегі мутациялардан туындаған бұрыннан бар митохондриялық бұзылыстар, яғни Альперс-Гуттенлохер синдромы және POLG байланысты бұзылыстың болуына күдігі бар 2 жасқа дейінгі балалар
- шайқураймен біріктіру («Дәрілермен өзара әрекеттесуін» қ.)

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Қарсы көрсетілімдегі біріктірулер

Шайқураймен біріктірілімі

Құрысуға қарсы дәрілердің плазмадағы концентрациясының және тиімділігінің төмендеу қаупі

Ұсынылмайтын біріктірілімдер

- *Ламотриджин*

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

Пенемдермен біріктірілімде

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

Қолдану кезінде сақтық шараларын сақтауды талап ететін біріктірілімдер

- *Ацетазоламид*

Энцефалопатияның жоғары қаупімен гипераммонемияның жоғарылауы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді тұрақты мониторингтеу ұсынылады.

- *Азтреонам*

Вальпрой қышқылының плазмалық концентрацияларының төмендеуі салдарынан 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. Клиникалық бақылау, зертханалық параметрлерді мониторингтеу ұсынылады және фелбаматпен емделу барысында оны тоқтатқаннан кейін вальпрой қышқылының дозасын түзетуге болады.

Фенобарбиталмен біріктірілімде және примидонга экстраполяциямен

Энцефалопатияның жоғары қаупімен гипераммонемияның жоғарылауы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді тұрақты мониторингтеу ұсынылады.

Фенитоинмен біріктірілімде (және фосфенитоинга экстраполяциямен)

Энцефалопатияның жоғары қаупімен гипераммонемияның жоғарылауы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді тұрақты мониторингтеу ұсынылады.

Пропофолмен біріктірілімде

Пропофолдың плазмалық концентрацияларының ұлғаюына әкелуі мүмкін.

Вальпроатпен бір уақытта қолданғанда пропофол дозасын төмендету туралы мәселені қарау керек.

- Рифампицин

Рифампицин есебінен вальпроаттың бауыр метаболизмінің жоғарылауы нәтижесінде ұстамалардың пайда болу қаупі.

Клиникалық бақылау, зертханалық параметрлерді мониторингтеу ұсынылады және қажет болса, оны тоқтатқаннан кейін де рифампицинмен емдеу кезінде құрысуға қарсы дәрілердің дозасын түзетуге болады.

Руфинамидпен біріктірілімде

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

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

Топираматпен біріктірілімде

Энцефалопатияның жоғары қаупімен гипераммонемияның жоғарылауы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді тұрақты мониторингтеу ұсынылады.

- Зидовудин

Зидовудиннің жағымсыз әсерлерінің, әсіресе вальпрой қышқылы есебінен зидовудин метаболизмінің төмендеуі аясында гематологиялық әсерлердің пайда болу жиілігінің жоғарылау қаупі.

Тұрақты клиникалық және зертханалық мониторинг қажет. Біріктірілімді қолданудың екі алғашқы айында анемияны анықтау үшін қан көрінісін тексеру керек.

Зонисамидпен біріктірілімде

Энцефалопатияның жоғары қаупімен гипераммонемияның жоғарылауы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді тұрақты мониторингтеу ұсынылады.

Ескеруді керек ететін біріктірілімдер

- Нимодипин (пероральді және экстраполяция 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

Литиймен біріктірілімде

Депакин® қандағы литий концентрациясына ықпал етпейді

Айрықша нұсқаулар

Ескерту:

Әйел жынысты балалар мен жасөспірімдер, бала туатын жастағы

және жүкті әйелдер үшін

Емнің баламалы әдістері тиімсіз болатын немесе пациенттерге жағымсыз болған жағдайларды қоспағанда, вальпроат әйел жынысты балалар мен жасөспірімдерге, бала туатын жастағы әйелдерге және жүкті әйелдерге жоғары тератогенділігіне және құрсақ ішінде вальпроат әсеріне ұшыраған балаларда неврологиялық дамуындағы бұзылыстар қаупіне байланысты тағайындалмауы керек. Пайда-қауіп жыныстық жетілу кезеңінде пациент-әйелдерді емдеуді тұрақты мониторингтеу барысында және егер Депакинмен ем алып жүрген, бала көтеретін жастағы әйел жүктілік жоспарласа немесе жүкті болса шұғыл түрде мұқият қайта қаралуы тиіс.

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

Емдеуші дәрігердің препаратты тағайындағанда пациент әйелдің қауіп туралы толық ақпарат алғандығына көз жеткізуі тиіс.

Осымен қатар, пациенттер қауіптерді түсіну мақсатында ақпараттық брошюралар сияқты тиісті материалдармен пациенттер қамтамасыз етілуі тиіс.

Емдеуші дәрігер емді бастамас бұрын пациенттің емдеу туралы келісім 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 неврологиялық дамумен 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, вальпроат енгізу жақсарудың орнына ұстамалар жиілігінің және ауырлығының (эпилепсиялық статусты қоса) қайта қайталануына немесе жаңа ұстама типтерінің пайда болуына әкелуі мүмкін. Ұстамалар қайталанған жағдайда пациенттерге 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) 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 асқандарда мұндай асқынулар едәуір азаяды және жастың ұлғаюымен біртіндеп төмендейді.

Көптеген жағдайларда бауыр функциясының бұзылуы емдеудің алғашқы 6 айы ішінде, әдетте 2 және 12 апта арасында, көбіне эпилепсияға қарсы біріктірілген 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, емдеу режимін сақтауға 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 функцияналдық сынамаларын бірден жасаған жөн.

Табылуы

Емнің алғашқы 6 айы ішінде бауыр функциясына жүргізілген сынама 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.

Белгілі немесе болжамды митохондриялық аурулары бар пациенттер.

Вальпроат митохондриялық ДНҚ мутациясынан, сондай-ақ кодталатын ядролық ген POLG туындаған клиникалық негізгі митохондриялық 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 пациенттерде немесе түсініксіз энцефалопатия, рефрактерлік эпилепсиямен (фокальді, миоклоникалық), бірінші тексеру сәтіндегі эпилепсиялық статус, даму іркілісі, психомоторлық регрессия, аксональді сенсомоторлық нейропатиямен, миопатия, мишық атаксиясы, офтальмоплегиямен немесе желкелік аурасы бар күрделі желкелік бас сақинасы кіретін, бірақ онымен шектелмейтін POLG байланысты бұзылыстардың болжамды симптомдардан қарастыру керек.

POLG мутациясын диагностикалау осындай бұзылуларды бағалауға

арналған бұрыннан бар 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 сорбитол және сахароза болғандықтан, оны фруктоза жақпайтын, глюкоза және галактоза сіңуінің бұзылуы синдромы және сахараза-изомальтаза тапшылығы бар науқастарда қолдану ұсынылмайды.

Бұл дәрілік препарат құрамында 100 мг натрий вальпроатына 13,88 мг натрий бар. Бұл натрий мөлшері төмен қатаң диетадағы пациенттерге қатысты ескерілуі тиіс.

Препарат құрамына парагидроксibenзоат кіреді, бұл баяу типті аллергиялық реакциялар дамуына себеп болуы мүмкін.

Қолдану кезіндегі сақтық шаралары

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

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

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

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

Емдеуді бастар алдында, сосын 15 күннен соң және емнің соңында, сондай-ақ кез келген 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 науқастарда вальпрой қышқылының концентрациясының жоғарылайтынын ескеру және осыған сәйкес дозаны төмендету керек.

Бұл дәрілік препаратты мочевианың түзілу циклінде ферменттер тапшылығымен пациенттерге қолдануға болмайды. Осындай

пациенттердің арасында мелшиюмен бірге немесе коматозды жағдайдағы гипераммониемия дамыған бірнеше жағдайлар болды.

Ауру анамнезінде бауыр және асқазан-ішек жолы тарапынан түсініксіз бұзылулар (анорексия, құсу, цитолиздің 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-қаупі» арақатынасы салыстырылуы тиіс.

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

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 қабылдаумен байланысты рабдомиолиздің жоғары даму қаупі туралы хабарландырылуы тиіс.

Депакин® препаратымен емдеудің барлық кезеңі ішінде алкоголь қабылдауға болмайды.

Жүктілік және лактация кезеңі

Жүктілік

Депакин® препаратын әйел жынысты балалар мен жасөспірімдерге, 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 емнің қолда бар деректері бойынша жүктіліктегі вальпрой қышқылының монотерапиясымен салыстырғанда туа біткен ақаудың жоғарырақ қаупімен астасады.

Туа біткен ақаулар.

Мета-талдаулардан (регистрлер мен когортты зерттеулерді қоса) алынған деректер 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). 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.

Қолда бар деректер кіші және ауыр даму ақауларының туындау жиілігінің үлкендігін көрсетті. Жиілігі көбірек бақыланатын даму ақауы жүйке түтікшесінің жабылу ақауы (шамамен 2–ден 3%-ке дейін), бет дисморфиясы, таңдай мен еріннің туа біткен жарығы, краниостеноз, жүрек ақауы, бүйрек және несеп жүйесінің ақаулары дамуы (атап айтқанда гипоспадия), аяқ-қол дамуының ақаулары дамуы (оның ішінде радиустың екі жақты аплазиясы), сондай-ақ организмнің әртүрлі жүйелеріне байланысты басқа да аномалиялар болып табылады.

Неврологиялық дамудың бұзылуы

Зерттеулер жүктілік кезінде аналары вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде вальпроат жатыршылық неврологиялық даму бұзылуының даму қаупін ұлғайтатынын көрсетті. Қауіп дозаға байланысты болуы мүмкін, 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, интеллектуалдық қабілет деңгейі, тіл үйрену дағдылары (сөйлеу және сөзді түсіну), есте сақтау мәселелері сияқты, ерте дамудың іркілісі барын көрсетті сондай-ақ жүруді кеш бастайды.

Жатыршылық вальпроат әсері анамнезінде бар мектеп жасындағы (6 жас) балаларда анықталған 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.

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

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

Әйел жынысты қыздар, жасөспірімдер және бала туатын жастағы әйелдер Депакин® препаратын емдеудің альтернативті түрлері тиімсіз болған немесе жақпаған жағдайларды қоспағанда, қыз балалар мен әйел жынысты жасөспірімдер, бала туатын жастағы және жүкті әйелдер қолданбаған 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 тиісті альтернативті емге ауысу үшін күш салу қажет

- ұрықтану алдында кеңесу ұсынылады.

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

Егер қауіп пен пайданы мұқият бағалаудан кейін натрий вальпроатын қолданбау мүмкін болмаса (басқа альтернативалар болмаса) мыналар ұсынылады:

- 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 басқа дәрілік түрлерге қарағанда жағымды саналуы мүмкін

- эпилепсияға қарсы емге жүктілікке дейін барлық жүктілік жағдайлары үшін жалпы болатын жүйке түтікшесінің жабылуындағы ақаудың қаупін төмендетуі мүмкін фоллий 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 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 тромбоцитопенияға, гипофибриногенемияға байланысты және/немесе қан ұю факторының құрамы төмендеуімен шартталуы мүмкін. Сондай-ақ өліммен аяқталған афибриногенемия дамуы туралы мәлімделген. Алайда 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 жүктіліктің үшінші триместрі кезінде вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде гипогликемия жағдайлары туралы хабарланған.
- Аналары жүктілік кезінде вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде гипотиреоидизм жағдайлары туралы хабарланған.
- Токтату синдромы (атап айтқанда, ажитация, ашушандық, шамадан тыс қозғыштық, күйгелектік, гиперкинезия, тонус бұзылуы, тремор, құрысулар, тамақ ішу бұзылыстары) аналары өз жүктілігінің соңғы триместрі кезінде вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде туындауы мүмкін.

Лактация кезеңі

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, не бала емізуді тоқтату туралы немесе Депакин препаратымен емді тоқтату/бас тарту туралы шешім қабылдануы тиіс.

Фертильділігі

Аменорея, аналық без поликистозы және тестостерон деңгейінің жоғарылауы вальпроат қабылдаған әйелдерде тіркелген. Вальпроат сперматогенезге (әсіресе сперматозоидтар қозғалғыштығының төмендеуі түрінде) ықпал етуі мүмкін деген болжамдар бар. Қадағалау нәтижелері аталған құбылыстың емді тоқтатқаннан кейін қайтымдылығын көрсетті.

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

Пациенттердің, 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, гипотониямен және колласпен/кардиоваскулярлық шокпен 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.

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

Шығарылу түрі және қаптамасы

150 мл препараттан күнгірт 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

2 жыл

Құтыны ашқаннан кейін қолдану кезеңі – 1 ай.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Унилер 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 дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, 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

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы, Назарбаев даңғылы 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com