

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті Төрағасының
2018 жылғы “09” __11__
№ N017884 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық**

ДЕПАКИН® ХРОНО

Саудалық атауы
ДЕПАКИН® ХРОНО

Халықаралық патенттелмеген атауы
Вальпрой қышқылы

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

Құрамы

Бір таблетканың құрамында

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

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

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

Сипаттамасы

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

Фармакотерапиялық тобы

Жүйке жүйесі. Эпилепсияға қарсы препараттар. Май қышқылдарының
туындылары. Вальпрой қышқылы.

АТХ коды N03AG01

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Сіңірілуі

Пероральді түрде қабылдаған кезде қандағы вальпроаттың биожетімділігі
100% -ға жуық.

ДЕПАКИН® ХРОНО плазмада вальпрой қышқылы түрінде анықталады.

Әсер етуі ұзартылған ДЕПАКИН® ХРОНО таблеткаларының ас қорыту жолында сіңуі дереу басталады, бірқалыпты және ұзақ болып табылады. Бұл ұзақ уақыт бойы вальпрой қышқылының ең жоғары шекте болмауына әкеледі.

Таралуы

Вальпрой қышқылы негізінен қанға және жасушадан тыс сұйықтыққа таралады, негізінен плазмада альбуминмен байланысады. Ақуыздармен байланысуы дозаға тәуелді және қаныққан. Вальпрой қышқылының плазмадағы жалпы концентрациясы 40-100 мг/л болған кезде байланыспаған фракциясы, әдетте, 6-15% құрайды. Вальпрой қышқылының жұлын-ми сұйықтығындағы деңгейі қан плазмасындағы байланыспаған фракциясының концентрациясына ұқсас болады (10%-ға жуық).

Вальпрой қышқылы диализге ұшырайды, бірақ диализденген фракциясының мөлшері альбуминмен байланысатын болғандықтан едәуір төмендейді (шамамен 10%).

Вальпрой қышқылы плацента арқылы өтеді, ДЕПАКИН® ХРОНО препаратын қабылдаған әйелдерде лактация кезеңінде сүттен (сарысудағы жалпы концентрациясының 1-10%-ы) табылады.

ДЕПАКИН® ХРОНО препаратын ұзақ қабылдаудың бас кезінде вальпрой қышқылының сарысуда тепе-теңдік концентрацияға жетуі шамамен 3-4 күнге созылады, кейбір жағдайларда одан ұзағырақ.

Вальпрой қышқылының (278-694 ммоль/л) 40-100 мг/л концентрациясы әдетте оның плазмадағы емдік концентрациясы болып саналады. Егер вальпрой қышқылының қан плазмасындағы жалпы концентрациясы 150 мг/л (1040 ммоль/л) асатын деңгейде сақталса, тәуліктік дозасы азайтылуы тиіс.

Метаболизмі

ДЕПАКИН® ХРОНО негізінен бауырда метаболизденеді. Метаболизденуінің негізгі жолдарына глюкурондануы және бета-тотығуы жатады. Эпилепсияға қарсы басқа да дәрілердің көпшілігіне қарағанда, натрий вальпроаты өз деградациясын да, эстроген және прогестерон сияқты басқа заттардың осындайын да жеделдетпейді. Бұл қасиеті, P450 цитохромы жүйесінің ферменттерін қоса, ферменттерге индукциялаушы әсерінің жоқтығынан көрінеді.

Шығарылуы

Препаратты ұзақ уақыт қабылдағанда вальпрой қышқылының ересектердегі жартылай шығарылуының орташа кезеңі 10,6 сағатты құрайды (алайда 5-тен 20 сағатқа дейін ауытқып тұруы мүмкін), бұл препаратты тәулігіне 2 рет қабылдауды талап етеді.

Вальпрой қышқылының шығарылуы, негізінен, бүйрек арқылы жүреді, мұндайда азғантай бөлігі өзгеріссіз күйінде шығарылады, ал көп бөлігі метаболиттер түрінде бөлініп шығады.

Пациенттердің жекелеген топтары

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде альбуминнің байланысуы

төмендейді. Вальпрой қышқылының байланыспаған фракциясының сарысудағы концентрациясының артатынын ескеру, және препараттың дозасын сәйкесінше төмендету керек.

Егде жастағы пациенттерде фармакокинетикалық мәндердің өзгергені байқалған, алайда, олар ерекше маңызды болып табылған жоқ. Сондықтан препараттың дозасы пациенттің клиникалық жауабына (ұстамалардың бақылануы) сәйкес анықталуы тиіс.

Фармакодинамикасы

ДЕПАКИН® ХРОНО адамдағы құрысу ұстамаларының әр алуан типтеріне қатысты (жайылған және фокальді) құрысуға қарсы белсенділік танытады. Депакин Хрононың анағұрлым кең танылған әсер ету механизмі, препаратты қолданғаннан кейін нейрондар разрядының таралуын болдырмайтын немесе шектейтін жоғары гамма-аминмай қышқылының (ГАМК) деңгейін жоғарылату болып табылады.

Натрий вальпроаты АИТВ-1 репликациясын стимуляциялауы мүмкін екені туралы деректер бар. Алайда бұл әсер үлкен емес және зерттеулердің көпшілігінде қайта жаңғыртылуы мүмкін болмады. Натрий вальпроатын АИТВ-1 жұқтырған пациенттерге тағайындағанда, бұл деректер вирустық жүктемеге мониторинг жүргізу нәтижелерін интерпретациялаған кезде назарға алынуы тиіс.

Қолданылуы

- алғашқы жайылған эпилепсияда (абсанс, ауқымды екіжақты миоклониялық ұстамалар; миоклониямен немесе онсыз тонус-клонустық ұстамалар, фотосенситивті түрлері) монотерапия ретінде ересектер мен балалардағы эпилепсияны емдеуде
- монотерапия ретінде ересектер мен балалардағы эпилепсияны немесе эпилепсияға қарсы басқа дәрілермен біріктіріп келесі көрсетілімдерде емдеуде:
 - салдарлы жайылған эпилепсияда, атап айтқанда, нәрестелердегі түйілулер және Леннокс-Гасто синдромында
 - жай немесе кешенді парциальді ұстамаларда (психомоторлық және психосенсорлық түрлері)
 - салдарлы жайылған эпилепсияда
 - аралас түрлерде (жайылған және парциальді)
 - биполярлық бұзылыстармен байланысты маниакальді синдромдарды емдеуде, литий жақпайтын немесе қолдануға болмайтын жағдайда, маниакальді көріністерін вальпроатпен емдеу жарамды болған биполярлық бұзылыстары бар ересек пациенттерде қайталануының профилактикасында.

Қолдану тәсілі және дозалары

ДЕПАКИН® ХРОНО босап шығуы ұзартылған дәрілік түрі болып табылады, ол плазмада әсер етуші заттың ең жоғары шектегі концентрациясының төмендеуіне әкеледі және тәулік бойы біркелкілеу

концентрацияны қамтамасыз етеді.

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

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

Дозалануы

Әйел жынысты балалар мен жасөспірімдер, ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер және жүкті әйелдер

Вальпроатпен емдеуді эпилепсия немесе биполярлық бұзылыстарды емдеу тәжірибесі бар маманның қадағалауымен бастау керек. Емдеудің басқа түрлері тиімсіз немесе жағымды болмаған жағдайда ғана емдеуді бастау керек. Жүйелі тексеру барысында емдеудің пайдасы мен қаупінің арақатынасын әрі қарай емдеудің бір бөлігі ретінде мұқият қайта бағалап отырған жөн. Вальпроатпен емдеуді монотерапия ретінде және ең төмен тиімді дозада, ең дұрысы препараттың плазмадағы жоғары концентрациясын болдырмау үшін босап шығарылуы баяулатылған дәрілік түрінде тағайындаған абзал. Тәуліктік дозаны кем дегенде екі бірдей дозаға бөлу керек.

1) Эпилепсияда

Стандартты доза

Тәуліктік доза науқастың жасына және дене салмағына байланысты анықталады; дегенмен, вальпроатқа әр жеке адам арасындағы елеулі сезімталдыққа көңіл бөлген жөн. Оңтайлы дозасы клиникалық тиімділігі негізінде анықталады. Вальпроат қышқылының плазмадағы деңгейлерін анықтау, егер эпилепсия ұстамалары бақылауға келмесе немесе жағымсыз әсерлеріне күдік бар болса, клиникалық бақылауға қосымша қызмет атқаруы мүмкін.

Бірінші желідегі пероральді монотерапия

Босап шығуы ұзартылған ДЕПАКИН® ХРОНО препаратын қолдану препаратты бір реттік тәуліктік доза ретінде қолдануға мүмкіндік береді.

Тамақтанудың басында қабылдау дұрыс болатын орташа тәуліктік доза, көбінесе:

- балаларға 25 мг/кг
- жасөспірімдерге 20-25 мг/кг
- ересектерге 20 мг/кг
- егде жастағы пациенттер үшін 15-20 мг / кг

Мүмкіндігінше, ДЕПАКИН® ХРОНО препаратымен емдеуді 10-15 мг/кг тәуліктік дозадан бастап біртіндеп енгізу керек, содан соң оны әр 2-3 күн сайын жоғарылатады, осылайша шамамен бір аптаның ішінде оңтайлы дозаға жетеді. Монотерапия жағдайында келесі дозаларға қол жеткізілгенде бақылау кезеңін бастауға болады: егде жастағы пациенттер үшін күніне 15 мг/кг, ересектер мен жасөспірімдер үшін күніне 20 мг/кг, және балаларға күніне 25 мг/ кг. Егер клиникалық тиімділікке қол жеткізілсе, алынған дозаны сақтап тұру керек. Егде жастағы пациенттер үшін 25 мг/кг-ден астам, ересектер мен жасөспірімдер үшін 30 мг/кг-ден

астам, және балалар үшін 35 мг/кг-ден астам тәуліктік дозалар, әсіресе монотерапияда, сирек қажет болады. Әйтсе де, егер мұндай дозаларда эпилепсиялық ұстамалар бақыланбайтын болса, доза жоғарылатылуы мүмкін. 50 мг/кг-ден астам тәуліктік дозаларды тәулік ішінде 3 рет қабылдауға бөлген дұрыс және клиникалық және зертханалық сынақ мониторингін күшейту керек.

ДЕПАКИН® ХРОНО препаратын және басқа құрысуға қарсы препараттарды біріктіріп қолдану

Егер пациент емделіп жүрсе және эпилепсияға қарсы басқа да препараттарды қабылдап жүрсе, Депакин Хрономен емдеуді біртіндеп, бірінші желідегі монотерапия ретінде енгізген жөн. Орташа тәуліктік доза әдетте монотерапиядағымен бірдей. Алайда, белгілі бір жағдайларда, монотерапиямен салыстырғанда дозаны 5-тен 10 мг/кг дейін жоғарылату қажеттілігі туындауы мүмкін. ДЕПАКИН® ХРОНО препаратының басқа құрысуға қарсы препараттарға ықпалына көңіл бөлу қажет.

Құрысуға қарсы емдеуді ДЕПАКИН® ХРОНО препаратына ауыстыру

Басқа құрысуға қарсы препаратпен емдеуден ДЕПАКИН® ХРОНО препаратына монотерапия ретінде көшуді біртіндеп бастау керек, яғни ДЕПАКИН® ХРОНО препаратымен бірінші желілік монотерапияның басталуымен бірдей. ДЕПАКИН® ХРОНО препаратымен емдеудің басталу кезеңінде құрысуға қарсы басқа препараттардың, негізінен антидепрессанттардың дозаларын азайту, және 2-8 аптадан кейін құрысуға қарсы препаратты қабылдаудың толық тоқтатуға дейін бірте-бірте азайтуды жалғастыру керек.

2) Биполярлы бұзылыстармен байланысты маниакальді синдромдарда

Ұсынылатын бастапқы доза күніне 20 мг/кг. Қалаған клиникалық әсерді алуға мүмкіндік беретін ең төменгі тиімді емдік дозаға жету үшін бұл дозаны мүмкіндігінше тезірек ұлғайту керек. Вальпроаттың плазмадағы, 45 - 125 мкг/мл тең болатын деңгейі, әдетте қалаған емдік әсерге жетуге жол ашады. Биполярлы бұзылыстарды емдеуге қолданылатын ұсынылатын доза, күніне 1000 мг-ден 2000 мг дейін ауытқиды. Өте сирек жағдайларда тәуліктік дозаны ең көбі 3000 мг дейін жоғарылатуға болады. Дозалар жеке клиникалық жауапқа сәйкес түзетілуі тиіс.

Балалар мен жасөспірімдер

ДЕПАКИН® ХРОНО препаратының биполярлы бұзылыстармен байланысты маниакальді синдромдарды емдеудегі тиімділігі мен қауіпсіздігі 18 жасқа толмаған пациенттерде зерттелген жоқ.

3) Биполярлы бұзылыстармен байланысты маниакальді синдромдардың қайталануының профилактикасы үшін

Қайталанудың профилактикасы үшін қабылданатын доза өте аз, пациенттегі жедел маниакальді симптомды тиісінше бақылауға жететіндей болуы тиіс. Ең жоғарғы 3000 мг тәуліктік дозадан асырмау керек.

Дозалау жөніндегі айрықша нұсқаулар

ДЕПАКИН® ХРОНО сызығы бар таблеткаларын судың, сүттің немесе

басқа алкогольсіз сусынның аздаған мөлшерімен ішу арқылы қабылдау керек.

Баяулатылған босап шығу үдерісін және қосымша заттардың табиғатын ескерсек, инертті матрикс ас қорыту жолынан сіңбейді; ол әсер етуші зат толық босап шыққаннан кейін нәжіспен шығарылады.

Жағымсыз әсерлері

Қолайсыз әсерлері пайда болу жиіліктері бойынша былай жіктелген: өте жиі $\geq 10\%$; жиі ≥ 1 және $<10\%$, жиі емес $\geq 0,1\%$ және $<1\%$; сирек $\geq 0,01\%$ және $<0,1\%$; өте сирек $<0,01\%$, белгісіз (қолда бар деректер негізінде анықтауға болмайды).

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар

Жиі:

- анемия, тромбоцитопения

Жиі емес:

- панцитопения, лейкопения.

Сирек:

- эритробластопенияны, агранулоцитозды, макроцитарлы анемияны, макроцитозды қоса, сүйек кемігінің аплазиясы

Белгісіз:

- I типті Виллебранд ауруы бойынша қан ұюы тарапынан бұзылулар (емді бастар алдында, сондай-ақ егер пациентте хирургиялық араласу жоспарланса немесе гематома немесе өздігінен қан кету пайда болған жағдайда, тромбоциттер санын есептеумен жалпы клиникалық қан талдауын, қан кету уақытын, және VIII факторының деңгейін анықтауды қоса, қан ұюына тест жүргізу қажет).

Есту ағзасы тарапынан бұзылыстар және лабиринттік бұзылулар

Жиі:

- естімей қалу (кейде қайтымсыз)

Белгісіз:

- құлақтағы шуыл

Эндокриндік жүйе тарапынан бұзылулар

Жиі емес:

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

Сирек:

- гипотиреоз

Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар

Панкреатит

Жиі емес:

- панкреатит, өліммен аяқталуы мүмкін (жедел абдоминальді ауыру жағдайында панкреатин ферменттерінің мөлшеріне қатысты шұғыл медициналық қорытынды жасау, басқа да тиісті зерттеулер ұсынылады)

Жүрек айну/ Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар:

Өте жиі:

- жүрек айну

Жиі:

- құсу
- қызыл иек тарапынан бұзылулар (негізінен қызыл иек гиперплазиясы), стоматит
- эпигастральді аумақтағы ауыру, диарея, ол, әдетте, емдеуді тоқтатусыз бірнеше күннен кейін басылады (ДЕПАКИН® ХРОНО препаратын біртіндеп енгізгенде және оны тамақпен бірге қабылдағанда аталған жағымсыз құбылыстардың жиілігі едәуір төмендеуі мүмкін; симптоматикалық емдеу қажет)

Жалпы бұзылыстар және енгізген жердегі бұзылулар

Жиі емес:

- шеткері ісінудің ауыр емес түрі, гипотермия

Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар:

Бауыр ауруы

Пайда болу жағдайлары

Сирек:

- ауыр немесе кейде өліммен аяқталатын бауыр аурулары (олардың асқыну жиілігі жасына қарай біртіндеп едәуір төмендейді). Көптеген жағдайларда бауыр функциясының бұзылуы емдеудің алғашқы 6 айы ішінде, әдетте 2 және 12 апта арасында, және көбінесе эпилепсияға қарсы біріктірілген емдеу байқалады.

Ескертуші белгілері

Ауру манифестациясының екі типіне, әсіресе сарғаюдың алдында болуы мүмкін жоғары қауіп тобындағы пациенттерге қатысты 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, эпилепсия ұстамаларының қайталануы.

Пациенттерді, ал егер бұл балалар болса, олардың отбасын осындай клиникалық симптомдар пайда болғанда дәрігерге дереу қаралу керектігінен хабардар ету керек. Клиникалық зерттеулерден басқа, бауырдың функциялық сынамаларын бірден жасаған жөн. Классикалық тестілердің ішінде бауырда ақуыздың синтезін, әсіресе протромбин уақытын (ПУ) көрсететін тестілер дұрысырақ. Протромбин уақыты деңгейінің аномальді төмендігі айғақталған жағдайда, әсіресе, егер зертханалық талдауларда тағы басқа аномальді ауытқулар (фибриноген деңгейінің және ұю факторларының елеулі төмендеуі және билирубин мен бауыр трансаминазалары деңгейлерінің жоғарылауы) байқалса, Депакин Хрономен емдеу тоқтатыла тұруы тиіс.

Тексеру нәтижелері

Сирек:

- ең болмағанда бір коагуляциялық фактордың төмендеуі, коагуляция тесттерінің аномальді нәтижелері (мысалы, протромбиндік уақыттың

жоғарылауы, ішінара белсендірілген тромбопластиндік уақыттың артуы, тромбиндік уақыттың ұлғаюы, INR жоғарылауы). ДЕПАКИН® ХРОНО препаратын қолдану нәтижесінде қандағы тромбоциттер саны 10 000-30 000 / мм³ дейін төмендеуі мүмкін. Бұл әсер көбінесе дозаға тәуелді және уақытша болып келеді. Емдеу басталғанға дейін және оны бастаған соң 3-6 ай өткенде, сондай-ақ кез келген хирургиялық араласу алдында, әсіресе егер тәулігіне 30 мг/кг-ден жоғары дозаларда қолданылса, тромбоциттер санын есептеу жүргізу ұсынылады.

Сирек: биотин/ биотинидаза тапшылығы

Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар

Сирек:

- дене салмағының жоғарылауы (5-10 % пациенттерде), атап айтқанда жасөспірімдерде және жас әйелдерде. Салмақтың жоғарылауы аналық бездер поликистозы синдромының даму қаупінің факторы болып табылатындықтан, пациенттің салмағы мұқият бақылануы тиіс

- гипонатриемия

Сирек:

- гипераммониемия (бауырдың функционалдық сынамаларының көрсеткіштерінде өзгерістер болмаған кезде оқшауланған және орташа гипераммониемия жағдайында препаратты тоқтату талап етілмейді; егер гипераммониемия неврологиялық симптомдармен қатар жүрсе, қосымша зерттеулер қажет)

- семіздік

Қаңқа-бұлшықеттік және жүйелі аурулар

Жиі емес:

- сүйектің минералдық тығыздығының төмендеуі, остеопения, остеопороз және сынулар (ұзақ емдеген кезде)

- қатерсіз және қатерлі ісік (кисталар және полиптер)

Сирек:

- миелодиспластикалық синдром

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар

Өте жиі:

- тремор

Жиі:

- экстрапирамидалық бұзылыстар (кейде қайтымсыз), мелшию**, ұйқышылдық, құрысулар**, жадының бұзылулары, бас ауыруы, нистагм, бас айналу (әдетте венаішілік инъекциядан кейін бірнеше минуттан соң пайда болады және негізінен бірнеше минуттан соң өздігінен басылады)

Жиі емес:

- кома, энцефалопатия, сылбырлық, қайтымды Паркинсон синдромы, атаксия, парестезия

Сирек:

- когнитивті бұзылулар, ми атрофиясымен қайтымды деменция

- гиперреактивтілік, тітіркенгіштік (емдеудің басында, әсіресе балаларда)

- мелшию, летаргия, кейде өткінші комаға/энцефалопатияға әкеледі

(әдетте, оқиғалар оқшауланған немесе ем кезінде конвульсияның пайда болуымен байланысқан болды, емдеуді тоқтатқанда немесе дозаны азайтқанда регрессиялы). Мұндай жағдайлар көбінесе политерапия кезінде (әсіресе фенобарбиталмен немесе топираматпен біріктіргенде) немесе натрий вальпроаты дозасын кенеттен арттырғаннан кейін пайда болады

Өте сирек:

- құрысуға қарсы басқа пепараттармен, негізінен ұйықтататындармен, емдеуді біртіндеп енгізусіз ем алып жүрген пациенттерде сананың бұлыңғырлануы сияқты (негізінен оңай өтетін) неврологиялық әсерлері бар жағдайлар

Жүктілік, босанудан кейінгі кезең және перинатальді аурулар

Вальпроаттың құрсақшілік әсерінің салдарынан ақыл-ой дамуының бұзылуы

Психикалық бұзылулар

Жиі:

- сананың шатасуы, озбырлану, ажитация, зейін қою бұзылыстары

Жиі емес:

- елестеулер

Сирек:

- мінез-құлық бұзылуы, психомоторлық аса жоғары белсенділік, оқып-үйренуге қабілетсіздік (негізінен балаларда)

Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар

Жиі емес:

- бүйрек жеткіліксіздігі

Сирек:

- энурез, тубулоинтерстициальді нефрит, Фанкони синдромы, алайда, оның патофизиологиялық механизмі әзірге анық емес

Жыныс ағзалары және сүт безі тарапынан бұзылулар

Жиі:

- етеккір оралымының бұзылуы

Жиі емес:

- аменорея

Сирек:

- сперматогенезге әсері (атап айтқанда, сперматозоидтар қозғалғыштығының шектелуі), аналық без поликистозы

Тыныс алу ағзалары, кеуде қуысы және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар

Жиі емес:

- плевралық жалқық

Тері және теріасты тіндері тарапынан бұзылулар

Жиі:

- аса жоғары сезімталдық

- шаштың уақытша және/немесе дозаға байланысты түсуі

- тырнақтың және тырнақ орнының тарапынан бұзылулар

Жиі емес:

- ангиоэдема, бөртпе

Сирек:

- уытты эпидермалық некроз, Стивенс-Джонсон синдромы, полиморфты эритема, DRESS-синдром (эозинофилиямен және жүйелік білінулермен бірге жүретін дәрілік тері реакциясы), дәріні көтере алмаушылық синдромы

- шаш аурулары (шаштың аномальді құрылымы, шаш түсінің өзгеруі, шаштың аномальді өсуі)

Тамырлар тарапынан бұзылулар

Жиі:

- қан кету

Жиі емес:

- васкулит

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- жедел және созылмалы гепатит

- пациенттің жеке немесе отбасылық анамнезінде, соның ішінде дәрілік препараттардан туындаған ауыр гепатит жағдайлары

- натрий вальпроатына немесе препараттың қандай да бір компонентіне жоғары сезімталдық

- бауыр порфириясы

- митохондрияльді фермент γ -полимеразаны кодтайтын гендегі мутациялардан туындаған митохондрияльді бұзылыстары бар пациенттерге (POLG, мысалы, Альперс-Гуттенлохер синдромы) және POLG-мен байланысты бұзылыстардан туындаған ауруға күдік туған екі жасқа дейінгі балаларға

- мочевианың түзілу циклінде ферменттер тапшылығы анықталған пациенттерге

- 6 жасқа дейінгі балаларға

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Вальпрой қышқылының басқа дәрілік препараттарға әсері

Вальпрой қышқылы Р450 СYP2C9 және СYP3А цитохромы изоферменттерінің тежегіші болып табылады. Төмендегі өзара әрекеттесулері айрықша маңызды болып табылады:

Нейролептиктер, моноаминоксидаза тежегіштері, антидепрессанттар және бензодиазепиндер

ДЕПАКИН® ХРОНО нейролептиктер, моноаминоксидаза тежегіштері, антидепрессанттар және бензодиазепиндер сияқты басқа нейрорепродуктивтік препараттардың әсерін күшейтуі мүмкін.

Ұсынылады: клиникалық мониторинг жүргізу және мүмкіндігінше дозаны түзету.

Литий

ДЕПАКИН® ХРОНО сарысудағы литий деңгейіне ықпал етпейді.

- *Фенобарбитал*

ДЕПАКИН® ХРОНО бауыр катаболизміне тежегіш әсеріне байланысты плазмада фенобарбитал концентрациясын жоғарылатады, бұл әсіресе балаларда ұйқышылдыққа әкелуі мүмкін.

Ұсынылады: ұйқышылдық белгілері пайда болғанда фенобарбиталдың дозасын дереу азайта отырып, біріктірілген емдеудің алғашқы 15 күні ішінде бақылау жүргізу. Қажет болған жағдайда фенобарбиталдың плазмадағы концентрациясын анықтаған жөн.

- *Примидон*

ДЕПАКИН® ХРОНО примидонның плазмадағы концентрациясын арттырады және оның жағымсыз әсерлерін (ұйқышылдық сияқты) күшейтеді. Бұл өзара әрекеттесуі ұзақ уақыт бойы емдегенде тоқтайды. Ұсынылады: клиникалық мониторинг, әсіресе біріктірілген емнің басында, жүргізу, сондай-ақ қажет болған жағдайда примидонның дозасын түзету керек.

- *Фенитоин*

ДЕПАКИН® ХРОНО фенитоинның плазмадағы жалпы концентрациясын төмендетеді. Атап айтқанда, ол мүмкін болатын артық дозалану белгілерімен (вальпрой қышқылы фенитоинді оның плазма ақуыздарымен байланысатын учаскелерден ығыстырады және оның бауырлық катаболизмін төмендетеді) фенитоинның бос фракциясының жоғарылауына әкеледі.

Ұсынылады: клиникалық бақылау, фенитоиннің плазмадағы концентрациясын анықтау, және қажет болса, байланыспаған түрінің концентрациясын өлшеу.

- *Карбамазепин*

Натрий вальпроатын /вальпрой қышқылын карбамазепинмен бірге қабылдап жүрген пациенттерде, клиникалық уыттылық құбылыстары байқалған, бұл натрий вальпроатының/вальпрой қышқылының әсерінен карбамазепин уыттылығының күшеюі ықтималдығымен байланысты. Ұсынылады: клиникалық бақылау, әсіресе біріктірілген емнің бас кезінде, препараттардың плазмадағы концентрациясын анықтау және қажет болса дозаны түзету.

- *Ламотриджин*

ДЕПАКИН® ХРОНО ламотриджиннің метаболизмін төмендетеді және жартылай шығарылу кезеңін шамамен екі есеге арттырады. Ламотриджинді қабылдау аясында уыттылықтың, әсіресе ауыр тері реакцияларының ұлғаюу қаупі жоғарырақ. Біріктіріп емдеудің алғашқы 6 аптасында пайда болатын және емдеуді тоқтатқаннан кейін, немесе кейбір жағдайларда тиісті емдеуден кейін ғана ішінара басылатын бірнеше күрделі тері реакциялары туралы хабарланды. Бірге қолдану талап етілген жағдайларда мұқият клиникалық мониторинг жүргізу, және қажет болса, ламотриджиннің дозасын азайту керек.

- *Зидовудин*

Натрий вальпроаты /вальпрой қышқылы зидовудиннің плазмадағы концентрациясын жоғарылатуы мүмкін, бұл зидовудиннің уыттылық қаупін арттыруы ықтимал

- *Фелбамат*

ДЕПАКИН® ХРОНО Фелбаматтың орташа клиренсінің 16%-ға дейін төмендеуіне әкелуі мүмкін.

- *Оланзапин*

Вальпрой қышқылы оланзапиннің плазмадағы концентрациясын төмендетуі мүмкін.

- *Руфинамид*

Вальпрой қышқылы руфинамидтің плазмадағы концентрациясының ұлғаюына әкелуі мүмкін. Бұл ұлғаюы вальпрой қышқылының концентрациясына байланысты. Балаларға ерекше сақтық таныту керек, өйткені бұл әсер олардың популяциясында күшейеді.

- *Кветиапин*

Натрий вальпроаты /вальпрой қышқылы кветиапин біріктірілімі нейтропения/лейкопения қаупін арттыруы мүмкін.

- *Пропофол*

Вальпрой қышқылы пропофолдың плазмалық концентрациясы артуына әкелуі мүмкін. Оны вальпроатпен бір мезгілде қолданғанда пропофолдың дозасын азайту туралы мәселені қарастыру керек.

Вальпрой қышқылына басқа препараттардың әсері

Фермент-индукциялаушы әсері бар эпилепсияға қарсы дәрілер (**фенитоинді, фенобарбиталды, примидонды және карбамазепинді** қоса) вальпрой қышқылының сарысудағы концентрацияларын азайтады. Біріктіріп емдеу жағдайында, препараттардың дозаларын клиникалық жауапқа және вальпрой қышқылының қандағы концентрациясына сәйкес түзету керек.

- *Фелбамат*

Фелбаматты натрий вальпроатымен біріктіргенде вальпрой қышқылының клиренсінің 22-50% төмендеуі байқалуы мүмкін, бұл сарысудағы вальпрой қышқылы концентрациясының дозаға байланысты жоғарылауына әкелуі ықтимал.

Ұсынылады: қан плазмасындағы вальпрой қышқылына мониторинг жүргізу.

- *Фенитоин немесе фенобарбитал*

Фенитоинды немесе фенобарбиталды вальпрой қышқылымен біріктіргенде вальпрой қышқылының концентрациясы жоғарылауы мүмкін. Демек, осы екі препаратты бір мезгілде қабылдайтын пациенттерде гипераммониемия белгілері мен симптомдары мұқият бақылануы тиіс.

- *Мефлохин*

Мефлохинді вальпрой қышқылымен біріктіргенде эпилепсияға шалдыққан науқастарда вальпрой қышқылы метаболизмінің жоғарылауымен және мефлохиннің конвульсантты әсерімен байланысты эпилепсиялық ұстамалардың пайда болу қаупі жоғарылайды.

ДЕПАКИН® ХРОНО препаратын ақуыздармен байланысуға қабілеті жоғары препараттармен (мысалы, *ацетилсалицил қышқылымен*) бір мезгілде қолдану, плазмадағы вальпрой қышқылының байланыспаған түрінің концентрациясының артуына алып келуі мүмкін.

- *Циметидин немесе эритромицин*

Циметидинді немесе эритромицинді бір мезгілде қолдану, бәрінен бұрын, вальпрой қышқылы концентрациясының артуына әкеледі (бауырда вальпрой қышқылы метаболизмінің төмендеуі салдарынан).

- *Карбапенемдер*

Вальпрой қышқылын карбапенемдермен (яғни, панипенем, меропенем, имипенем) бір мезгілде қолданған кезде оның плазмадағы концентрациясының тез төмендеуі аясында эпилепсиялық құрысулардың пайда болу қаупі: біріккен емнің 2 күні ішінде қандағы вальпрой қышқылы концентрациясының 60-100% төмендеуі байқалды, ол кейде құрысулардың пайда болуымен ұштасты.

Вальпрой қышқылын қолданған кезде жай-күйі тұрақты болған пациенттерде, карбапенемдерді және вальпрой қышқылын бір мезгілде қабылдаудан кейінгі салдарлар карбапенемдердің қандағы вальпрой қышқылы концентрациясын тез әрі қарқынды төмендету қабілетіне байланысты бақылауға көнбейді деп саналады. **Карбапенемдерді вальпрой қышқылымен бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек.** Егер антибиотиктермен емдеуден бас тартуға болмайтын болса, плазмадағы вальпрой қышқылы концентрациясына мұқият мониторинг жүргізу керек.

- *Рифампицин*

Бір мезгілде қолданған кезде рифампицин қандағы вальпрой қышқылы деңгейін төмендетуі мүмкін, бұл емдік әсерінің жоқ болуына әкеліп соғады. Ұсынылады: рифампицинмен емдеу кезінде құрысуға қарсы дәрілердің дозасын түзету.

- *Лопинавир және ритонавир* сияқты протеаза тежегіштерімен бір мезгілде қолдану вальпроаттың плазмадағы концентрациясын жоғарылатады.

- *Колестирамин* онымен бір мезгілде қолданғанда вальпроаттың плазмадағы концентрациясының төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Өзара әрекеттесудің басқа да түрлері

Әлеуетті гепатотоксудың дәрілік препарат және алкоголь вальпрой қышқылының бауырдағы уыттылығын арттыруы мүмкін.

Пероральді контрацептивтермен біріктірілімде

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

- *К дәруменінің антагонистері*

Вальпроаттың фермент-индукциялаушы әсері жоқ, қан плазмасында К дәрумені антагонистерінің жалпы концентрациясын төмендетпейді.

Алайда ДЕПАКИН® ХРОНО, альбуминмен бәсекелесе байланысуына орай, *варфариннің бос фракциясының* деңгейін арттыруы мүмкін. Осы себепті, К дәрумені антагонистерін қабылдап жүрген пациенттерде протромбин

деңгейін мұқият бақылау қажет.

- *Топирамат және ацетазоламид*

Вальпроатты топираматпен және ацетазоламидпен бір мезгілде қолданған кезде гипераммониемияның және/немесе энцефалопатияның даму қаупі жоғарылайды.

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

Айрықша нұсқаулар

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

Емдеуді бастар алдында бауыр функциясының сынамаларын тексерген және мұны, әсіресе қауіпті топқа жататын пациенттерге қатысты алғашқы алты ай бойы мезгіл-мезгіл жүргізген жөн. Эпилепсияға қарсы көптеген дәрілерді қолданғандағы сияқты, қандай да бір клиникалық белгілерсіз, әсіресе емнің бас кезінде, трансaminaзалар деңгейлерінің оқшау және өткінші, орташа жоғарылауы байқалуы мүмкін. Бұлай болған жағдайда, зертханалық тексерулерді толығырақ жүргізу ұсынылады (әсіресе протромбин уақытына). Қажет болғанда сондай-ақ дозаға қайта баға беру және, параметрлерінің өзгеруіне сүйеніп, зерттеуді қайтадан жүргізу керек. Сирек жағдайларда ауыр немесе кейде өліммен аяқталатын бауыр аурулары жөнінде мәлімделді. Жоғары қауіп тобын нәрестелер құрайды. Жас өсе келе қауіп төмендейді. Эпилепсияның ауыр ұстамалары, неврологиялық тапшылық немесе эпилепсияға қарсы біріктіріп емдеу қауіп факторлары болуы мүмкін. Егер панкреатит бауыр жеткіліксіздігімен қатар пайда болса, өліммен аяқталу қаупі жоғарылайды.

Іштің жедел ауыруын бастан кешкен пациенттерге шұғыл медициналық тексеру қажет. Панкреатит пайда болған жағдайда вальпроат қолдануды тоқтату керек.

Үш жасқа толмаған балаларға қатысты вальпроатты, осы жас тобындағы пациенттер арасында емдік пайдасы бауыр ауруының және панкреатиттің даму қаупіне қатысы бойынша салыстырылғаннан кейін, монотерапия ретінде ғана қолдану керек. Гепатоуыттылықтың даму қаупі жоғары болғандықтан, сақтық шарасы ретінде салицилат туындыларымен бір мезгілде тағайындауға жол бермеген жөн.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге қатысты вальпрой қышқылының қан айналымындағы концентрациясының жоғарылайтынын ескерген жөн, осыған байланысты дозаны тиісінше төмендету керек. Емдеуді бастар алдында, сондай-ақ хирургиялық араласым алдында және гематома немесе кездейсоқ қан кету пайда болған жағдайда қан талдауларын жүргізу ұсынылады (қанды толық талдау, тромбоциттер санын, қан кету уақытын және ұю параметрлерін анықтауды қоса).

Мочевинаның түзілу циклінде ферменттердің әлеуетті тапшылығы болған жағдайда емдеуді бастар алдында вальпроатпен гипераммониемияның даму қаупіне орай метаболизмге тексеру жүргізу керек.

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.

II типті карнитин-пальмитоилтрансфераза (КПТ II) жеткіліксіздігі бар пациенттерге вальпроатты қабылдаған кезде рабдомиолиздің даму қаупі жоғарырақ екені туралы ескертілуі тиіс.

Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер: Жасөспірім қыздар, бала туу жасындағы әйелдер және жүкті әйелдер үшін

Тератогендік әсерінің қаупі жоғары болуына және құрсақ ішінде вальпроаттың әсеріне ұшырайтын балаларда дамудың бұзылуына байланысты, вальпроат жасөспірім қыздарға, бала туу жасындағы әйелдерге және жүкті әйелдерге тағайындалмауы тиіс (емдеудің баламалы тәсілдері тиімсіз болған немесе пациенттерге жағымсыз болған жағдайларды қоспағанда).

Пациент-әйелдерді емдеу барысында, егер ДЕПАКИН® ХРОНО препаратымен ем алып жүрген, бала көтеретін жастағы әйел жүктілікті жоспарласа немесе жүкті болса шұғыл түрде пайда-қаупі арақатынасы мұқият қайта қаралуы тиіс.

Бала көтеретін жастағы әйелдер емделу кезінде контрацепцияның тиімді әдісін пайдалануы тиіс және жүктілікте ДЕПАКИН® ХРОНО препаратын қолданудың қаупі мен пайдасы туралы хабардар болуы тиіс.

Емдеуші дәрігердің препаратты тағайындағанда пациент әйелдің тиісті дәрежеде ақпарат алғандығына және барлық ықтимал қауіптерді толық түсінетініне, сондай-ақ пациенттерге арналған ақпараттық кітапшалар сияқты тиісті материалдармен қамтамасыз етілгеніне көз жеткізуі тиіс.

Пациент мыналарды түсінуі тиіс:

- жүктілік кезіндегі вальпроаттың қаупінің сипаты мен шамасы, атап айтқанда тератогенділік әсері және дамудағы бұзылыстар
- емделу кезінде тиімді контрацепция пайдалану қажеттілігі
- емдеу жоспарын ұдайы қайта қарастыру қажеттігі
- егер пациент жүктіліктің басталуына күдіктенсе немесе 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 және биполярлы бұзылыстарды емдеуде тәжірибесі бар дәрігердің көмегімен пациенттерде емнің пайдасы мен қаупін қайта бағалаудан кейін ғана вальпроатпен емдеу жалғастырылуы мүмкін.

Вальпроаттың құрсақішілік әсерінің нәтижесінде ақыл-ой дамуының бұзылуы

Клиникалық деректер құрсақ ішінде вальпроаттың әсеріне ұшыраған балалардың ақыл-ой дамуының бұзылу қаупі жоғары екенін көрсетті.

Суицидтік ойлар және мінез-құлық

Суицидтік ойлар немесе мінез-құлық бірнеше көрсетілімдері бойынша эпилепсияға қарсы дәрілермен емделген пациенттер арасында байқалды. Эпилепсияға қарсы дәрілерге жүргізілген рандомизацияланған, плацебо бақыланатын зерттеулерден алынған деректерді мета - талдау сондай-ақ суицидтік ойлар мен мінез-құлықтың пайда болу қаупінің аздап жоғарылағанын көрсетті. Осы қауіптің себептері белгісіз. Демек, пациенттер суицидтік ойлар мен мінез-құлықтың пайда болу белгілеріне 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.

Ұзақ уақыт емдеудің сүйек тіні метаболизміне әсері

Вальпрой қышқылымен ұзақ ем алған пациенттерде сүйек тығыздығының төмендеуі туралы хабарламалар бар, олар остеопенияның, остеопороздың бар екенін білдіруі және тіпті аномальді сынуларды тудыруы мүмкін. Вальпрой қышқылының сүйек метаболизміне әсер ету механизмі белгісіз.

- Карбапенем

ДЕПАКИН® ХРОНО препаратын және карбапенемді қатар қолдану ұсынылмайды.

Белгілі немесе болжамды митохондриальді аурулары бар пациенттер.

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

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

POLG байланысты бұзылыстарды, POLG байланысты, мысалы: түсініксіз энцефалопатиясы, рефрактерлық эпилепсиясы (фокальді, миоклоникалық), эпилепсиялық статусы, психикалық және физикалық даму іркілісі, психомоторлық регрессиясы, аксональді сенсомоторлық нейропатиясы, миопатиясы, мишық атаксиясы, офтальмоплегиясы немесе көру (желке) аурасымен 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.

Алкоголь

Депакин Хрономен емдеудің барлық кезеңі ішінде алкоголь тұтыну ұсынылмайды.

Жүктілік және лактация кезеңі

Құрысулармен байланысты қауіп

Жүктілік кезінде гипоксиясы бар анасындағы тонус-клонустық ұстамалар мен эпилепсиялық статус ана мен болашақ нәресте үшін аса жоғары өлім қаупін тудырады.

Вальпроатты қолданумен байланысты қауіп

Тератогендік әлеуетінің жоғары болуына және құрсақ ішінде вальпроаттың әсеріне ұшырайтын балаларда дамудың бұзылу қаупіне байланысты, егер оның сөзсіз қажеттілігі болмаса (мысалы, емдеудің баламалы тәсілдері тиімсіз немесе пациенттерге жағымсыз болып табылса), ДЕПАКИН® ХРОНО жасөспірім қыздарға, жүкті әйелдерге және бала туу жасындағы әйелдерге тағайындалмауы керек.

Дамудағы туа біткен ақаулар

Адамда: қолда бар мәліметтер елеусіз немесе елеулі даму ақауларының туындау жиілігінің жоғарылығы жөнінде болжам жасауға мүмкіндік береді. Оларға жүйке түтігі ақаулары, бассүйек-бет ақаулары, аяқ-қолдардың даму ақаулары, жүрек-қантамыр жүйесі ақаулары, гипоспадия, сондай-ақ жаңа туған балалар организмнің түрлі жүйелерінің қатысуымен болатын көптеген аномалиялар жатады. Вальпроатпен монотерапия сияқты, біріктірілген ем де жүктіліктің қолайсыз нәтижесіне әкеледі. Қолда бар деректер бойынша эпилепсияға қарсы вальпрой қышқылы қосылған біріктірілген ем тек қана вальпроатпен монотерапиямен салыстырғанда тератогендік әсердің жоғарырақ қаупін тудырады. Металдаулардан алынған деректер жүктілік кезінде вальпрой қышқылымен монотерапия алған эпилепсиямен ауыратын аналардан туған балаларда дамудың туа біткен ақауларының пайда болу жиілігі 10,73% құрайтынын көрсетті. Бұл дамудың негізгі туа біткен ақауларының қаупі 2-3% жуықты құрайтын тұрғындар үшін тұтас алғандағыға қарағанда үлкен қауіп. Бұл қауіп дозаға тәуелді, алайда одан төмен қауіп болмайтын шектік доза анықталмаған.

Депакин Хрононың құрсақішілік әсер етуі салдарынан дамудың бұзылуы

Зерттеулер вальпроаттың құрсақішілік әсері осындай әсерге ұшыраған балалардың ақыл-ой және психикалық дамуынан көрінетін жағымсыз құбылыстарға әкелуі мүмкін екенін көрсетті. Ықтимал қауіп дозаға байланысты, бірақ одан төмен, қауіп болмайтын шектік доза қолда бар деректер негізінде анықталмайды. Аталған әсерлердің гестациялық кезеңде жүз пайыз пайда болу қаупі күмән туғызады, алайда олардың бүкіл жүктілік уақыты бойында пайда болу қаупі жоққа шығарылмайды.

Вальпроаттың құрсақішілік әсеріне ұшыраған мектеп жасына дейінгі балалардың зерттеулері мұндай балалардың 30-40%-ға дейінгісінде жүру дағдыларын меңгерудің кідіруі және сөйлеу дамуының кідіруі, сондай-ақ ақыл-ой қабілетінің төменірек болуы, сөйлеу дағдысының нашарлығы (өзі сөйлеуі және сөзді түсінуі), сондай-ақ жадыдағы қиындықтар сияқты сөйлеудің ерте дамуының іркілісі барын көрсетті.

Анамнезінде құрсақішілік вальпроат әсеріне шалдыққан мектеп жасындағы (6 жас) балаларда өлшенген зерде коэффициенті (IQ) басқа эпилепсияға қарсы дәрілердің әсеріне ұшыраған балалардағыға қарағанда

орта есеппен 7-10 баллға төменірек болды.

Кейіннен болатын нәтижелері бойынша деректер шектеулі.

Вальпрой қышқылының құрсақішілік әсеріне ұшыраған балаларда жалпы популяциямен салыстырғанда, балалардағы аутизмді қоса (қауіптің шамамен бес есе артуы) аутизм спектрі бұзылыстары дамуының жоғары қауіпі болатынын (қауіптің шамамен үш есе артуы) айғақтайтын деректер бар.

Вальпроаттың құрсақішілік әсеріне ұшыраған балаларда, шектеулі деректерге сәйкес, зейін қою тапшылығы синдромының/аса жоғары белсенділіктің (ЗТСАЖБ) симптомдары дамуының ықтималдығы бар.

Осы себептер бойынша мынадай ұсынымдарға назар аудару керек:

Препаратты қыздарда және әйел жынысты жасөспірімдерде, бала көтеретін жастағы әйелдерде және жүкті әйелдерде, өте қажеттілігі болмаса (мысалы, емдеудің басқа тәсілдері тиімсіз немесе жағымсыз болуы) қолданбау керек. Бұл шешімді маманмен талқылаудан кейін және ДЕПАКИН® ХРОНО препаратын алғаш тағайындар алдында пайда/қауіп арақатынасын мұқият бағалағаннан кейін қабылдау керек. Бала көтеретін жастағы, жүктілікті жоспарлап жүрген әйел Депакин Хрономен ем қабылдап жүрген жағдайда да дәл осындай шешімді қабылдаған орынды.

Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдер емдеу кезінде ұрықтануға қарсы тиімді дәрілерді пайдалануы тиіс.

Егер әйел жүктілікті жопарласа, мүмкіндігінше, ұрықтану алдында вальпроатты баламалы емдеуге ауыстыру үшін бар күшін салуы қажет.

Ұрпақ өрбіту жасындағы әйелдерге вальпроатты жүктілік кезінде қолданудың қауіптері мен пайдасы туралы жан-жақты мағлұмат берілуі тиіс. Егер әйел жүктілікті жопарласа немесе жүкті болса, көрсетілімдерге қарамастан ДЕПАКИН® ХРОНО препаратымен емдеудің қажеттілігіне қайта баға беру керек.

- Биполярлы бұзылыстары бар пациенттерде вальпрой қышқылымен емдеуді тоқтату мәселесін қарастыру керек.

- Эпилепсиясы бар пациенттерде пайда мен қауіп арақатынасына қайтадан мұқият баға бермейінше емдеуді тоқтатпау керек.

Егер пайда мен қауіп арақатынасына қайта баға беруден кейін ДЕПАКИН® ХРОНО препаратымен емдеу жүктілік кезінде бәрібір жалғастырылуы тиіс болса, оны тәулік ішінде бірнеше рет қабылданатын ең төменгі тиімді дозада қолдану ұсынылады. Плазмада шамадан тыс концентрацияларының пайда болуына жол бермеу үшін препараттың басқа дәрілік түрлерінен гөрі босап шығуы ұзартылған дәрілік түрлерін қолдану оңды болып табылады.

- Бұдан өзге, қажет болған жағдайда жүктілікке дейін-ақ фольй қышқылын сәйкес дозаларда қабылдауды (мысалы, күніне 5 мг) бастауға ұсыныс жасалады, бұл жүйке түтігі ақауларының даму қауіпін төмендетуі мүмкін.

Алайда, қолда бар деректер оның вальпрой қышқылының әсері нәтижесінде туындайтын дамудағы ақауларға қатысты профилактикалық әсерін айғақтамайды.

- Жүйке түтігі ақауларының немесе басқа даму ақауларының туындау мүмкіндігін анықтау мақсатында арнайы пренатальді мониторинг жүргізу ұсынылады.

Жаңа туған нәрестелердегі қауіп

Жүкті кезінде аналары вальпроат/вальпрой қышқылын қабылдаған жаңа туған нәрестелерде геморрагиялық синдромның жеке-дара жағдайлары дамығаны туралы хабарланды. Бұл геморрагиялық синдром тромбоцитопенияға, гипофибриногенемияға, және/немесе қан ұю факторының құрамы төмендеуіне байланысты. 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 жаңа туған нәрестелерде қандағы тромбоциттер санын, фибриногеннің плазмалық концентрациясын, қан ұюының факторларын және коагулограмманы міндетті түрде анықтау керек. Аналары жүктіліктің III триместрі кезінде құрамында вальпрой қышқылы бар дәрілік препараттарды қабылдаған жаңа туған нәрестелерде тоқтату синдромы (атап айтқанда, қозу, ашушандық, шамадан тыс қозғыштық, гиперкинезия, тонус бұзылуы, тремор, құрысулар, тамақ ішу бұзылыстары) туындауы мүмкін.

Аналары жүктілік кезінде вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде гипогликемия жағдайлары туралы хабарланған.

Аналары жүктілік кезінде вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде гипотиреоз туралы хабарланған.

Фертильділік

Дисмнорея, аналық без поликистозы және тестостерон деңгейі жоғарылауы вальпроат қабылдаған әйелдерде тіркелді. Вальпроат еркектердегі фертильділікке әсер етуі мүмкін. Бақылау нәтижелері емдеуді тоқтатқаннан кейін бұл құбылыстың қайтымдылығын көрсетті.

Лактация кезеңі

Вальпрой қышқылының емшек сүтіне бөлініп шығуы ананың сарысуындағы мөлшерінің 1-10% жуығын құрайды. Препарат емшек еметін жаңа туған нәрестелерде фармакологиялық әсерлер көрсетуі мүмкін. Емшек емізуді тоқтату керек.

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

ДЕПАКИН® ХРОНО ықтимал жағымсыз әсерлеріне орай автокөлікті жүргізу қабілетіне және әртүрлі механизмдерді басқаруға әсерін тигізеді.

Пациентке, әсіресе біріктірілген антиконвульсивтік ем жүргізгенде немесе ДЕПАКИН® ХРОНО препаратын ұйқышылдықты күшейтуге қабілетті препараттармен біріктірген жағдайда, ұйқышылдықтың пайда болу қауіпі жөнінде ескерткен жөн.

Артық дозалануы

Симптомдары: бұлшықет гипотониясы бар кома, гипорефлексия, миоз, тыныс алу функциясының бұзылуы және метаболизмдік ацидоз, гипотензия және коллапс/кардиогендік шок. Ауқымды артық дозалану кезінде өліммен аяқталудың бірнеше оқиғалары тіркелген. Әдетте, улану болжаммен жағымды аяқталады. Соған қарамастан, артық дозалану симптомдары ауытқуы мүмкін, сондай-ақ вальпрой қышқылының өте жоғары плазмалық концентрацияларында құрысу ұстамаларының дамуы туралы хабарланды. Мидың ісінуінен пайда болатын бассүйекішілік гипертензияның сирек жағдайлары сипатталған. Артық дозаланған жағдайда, ДЕПАКИН® ХРОНО құрамындағы натрий мөлшері гипернатриемияны тудыруы мүмкін.

Емі

Төмендегі шаралар препаратты қабылдаудан кейін 10-12 сағаттың ішінде қолданылуы тиіс: асқазанды шаю, жүрек-қантамыр және тыныс алу жүйесінің жағдайларын бақылау. Ауқымды артық дозалану кезінде гемодиализ және гемоперфузия тиімділігін көрсетті.

Шығарылу түрі және қаптамасы

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

Сақтау шарттары

Құрғақ жерде, 25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.
Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші

Санофи Винтроп Индустрия, Франция

Орналасқан мекенжайы: 1, Rue De La Vierge, Ambares et Lagrave, 33565 Carbon Blanc Cedex, Франция

Тіркеу куәлігінің иесі

Санофи Авентис С. А., Швейцария

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын

ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта):

«Санофи-авентис Қазақстан» ЖШС

Қазақстан Республикасы, 050013, Алматы қ., 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, 050013, Алматы қ., Назарбаев даңғылы 187 Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com