

**Дәрілік затты медициналық
қолдану жөніндегі нұсқаулық**

- ▼ **Осы дәрілік зат қосымша мониторинг өткізу нысаны болып табылады. Бұл препарат қауіпсіздігі туралы жаңа ақпаратты жылдам анықтауға мүмкіндік береді. Препаратты қабылдағанда туындайтын кез келген жағымсыз әсерлері туралы медициналық қызметкерлерге хабарлауды өтінеміз.**

Депакин® Хроно

Саудалық атауы

Депакин® Хроно

Халықаралық патенттелмеген атауы

Вальпрой қышқылы

Дәрілік түрі

Қабықпен қапталған, әсер етуі ұзартылған, бөлінетін 500 мг таблеткалар

Құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді заттар: натрий вальпроаты 333 мг,
вальпрой қышқылы 145 мг,

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

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

Сипаттамасы

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

Фармакотерапиялық тобы

Жүйке жүйесін емдеуге арналған препараттар. Эпилепсияға қарсы препараттар. Май қышқылдарының туындылары. Вальпрой қышқылы.

АТХ коды N03AG01

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Пероральді түрде қабылдаған кезде қандағы вальпроаттың биожетімділігі 100%-ға жуық. Препарат көбінесе жүйелік қан ағымына және жасушадан тыс сұйықтыққа таралады. Вальпроат жұлын-ми сұйықтығына және ми тіндеріне өтеді. Жартылай шығарылу кезеңі 15 - 17 сағат құрайды. Емдік әсер үшін қан сарысуында 40–100 мг/л арасында өзгеріп отыратын ең төмен 40–50 мг/л концентрациясы қажет. Егер бұдан жоғарырақ плазмалық концентрация қажет болса, пайдасы мен, әсіресе дозаға байланысты, жағымсыз әсерлердің даму қаупін екшеу қажет. Осыған қарамастан 150 мг/л-ден жоғары деңгейлерде сақталатын концентрацияларда дозаны төмендету керек. Қан плазмасында тұрақты концентрациясына 3-4 күн ішінде жетеді. Қан ақуыздарымен байланысуы дозаға тәуелді және қаныққан. Вальпроат глюкурон-конъюгациямен және бета-тотығу арқылы метаболизмге ұшырайды, содан соң көбіне несеппен бірге шығарылады. Диализбен шығарылуы мүмкін, алайда гемодиализ қандағы вальпроаттың бос фракциясына қатысты тиімді (шамамен 10%). Вальпроат Р450 цитохромының метаболизмдік жүйесіне қамтылған ферменттерді индукцияламайды. Эпилепсияға қарсы көптеген басқа дәрілермен салыстырғанда ол өзінің жеке, сондай-ақ эстроген-прогестагендер және пероральді антикоагулянттар сияқты басқа заттардың деградациясын жеделдетпейді.

Вальпроаттың гастрорезистентті дәрілік түрін босап шығуы ұзаққа созылатын дәрілік түрмен салыстырғанда, бірдей дозаларда сіңгенде кешігу кезеңінің жоғалуы, сіңуінің ұзаққа созылуы, биожетімділігінің ұқсас болуы, бос заттың жалпы ең жоғары концентрациясы мен плазмалық концентрациясының төменірек болуы тән (C_{max} енгізгеннен кейін 4–14 сағаттан соң тұрақты платоға қатысты шамамен 25%-ға төмен); бұл «ең жоғарыны бәсеңдету» әсері 24 сағат бойы вальпрой қышқылы концентрациясының тұрақтырақ және біркелкілеу таралуын қамтамасыз етеді: белгілі бір дозаны күніне екі рет енгізгеннен кейін плазмалық концентрациялардың ауытқу амплитудасы жартылай төмендейді, доза мен плазмалық концентрациялар (жалпы және бос зат) арасындағы дозаға байланысты тәуелділік айқынырақ.

Фармакодинамикасы

Депакин® Хроно көбіне орталық жүйке жүйесіне әсер етеді. Депакин® Хроно препаратының құрысуға қарсы әсері адамда эпилепсияның ұстамаларының әртүрлі типтеріне қатысты көрініс береді.

Депакин® Хроно препаратының құрысуға қарсы әсерінің екі түрі бар: бірінші түрі плазма және ми тіндеріндегі Депакин® Хроно концентрацияларымен байланысты тікелей фармакологиялық әсері болып табылады. Екінші әсер ету типі тікелей емес және ми тіндеріндегі вальпроат метаболиттерімен, немесе нейротрансмиттер өзгерістерімен немесе жарғақшаға тікелей әсер етуімен байланысты болуы мүмкін. Ең кеңірек танылған гипотеза вальпроат қолданғаннан кейін артатын гамма-аминмай қышқылының (ГАМК) деңгейімен байланысты. Депакин® Хроно оның баяу-толқынды компонентін бір мезгілде ұлғайтумен бірге, ұйқының аралық фазасының ұзақтығын төмендетеді.

Қолданылуы

- жайылған ұстамаларда да (клоникалық, тоникалық, тонико-клоникалық, абсанс, миоклоникалық және атониялық ұстамалар; Леннокс-Гасто синдромы),

сондай-ақ фокальді эпилепсияда да (екінші қайтара жайылған немесе онсыз фокальді ұстамаларда) ересектер мен балалардағы эпилепсияны емдеуде монотерапия ретінде немесе эпилепсияға қарсы басқа дәрілермен біріктіріп

Қолдану тәсілі және дозалары

Балаларда және жасөспірім қыздарда, бала көтеретін жастағы әйелдерде және жүкті әйелдерде Депакин[®] Хроно препаратымен емді эпилепсияны емдеуді жүргізуде тәжірибесі бар маман бақылауымен бастау керек.

Емді тек емнің басқа түрлері тиімсіз болған жағдайда немесе ауыстырылмаса ғана бастау керек, ал егер емді жүйелі түрде қайта қарау жағдайында пайда және қауіпінң арақатынасын мұқият қайта бағалау жүргізу керек.

Дұрысы Депакин[®] Хроно препаратын монотерапия түрінде және тиімді төмендеу дозаларда қолдану болып табылады.

Тәуліктік доза ең кемі екі реттік дозаға бөлінуі тиіс.

Депакин[®] Хроно Депакиннің босап шығуы ұзаққа созылатын дәрілік түрі болып табылады, ол плазмада әсер етуші заттың ең жоғары шектегі концентрациясының төмендеуіне әкеледі және тәулік бойы біркелкірек концентрацияны қамтамасыз етеді.

Осы дәрілік препараттың дозасын ескерер болсақ, 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).

11 жасқа толмаған балалар үшін пероральді дәрілік түрлердің ішінде шәрбат, пероральді ерітінді және босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер жарамды.

Дозалау

Бастапқы тәуліктік доза әдетте 10-15 мг/кг құрайды, содан кейін оны оңтайлы дозаға дейін арттырады.

Орташа тәуліктік дозасы 20 - 30 мг/кг/тәулік құрайды. Дегенмен, егер эпилепсия ұстамалары осындай дозада бақылауға келмесе, оларды арттыруға болады, мұндайда пациенттер мұқият бақылауда болуы тиіс.

Сәбилер мен балалар үшін әдеттегі доза тәулігіне дене салмағына қарай 30 мг/кг құрайды. Ересектер үшін әдеттегі доза тәулігіне 20-30 мг/кг құрайды. Егде жастағы пациенттер үшін дозаны, ұстамаларының бақылануына қарай, белгілеген жөн.

Тәуліктік доза жасына және дене салмағына байланысты анықталады; дегенмен, вальпроатқа әр жеке адам арасындағы елеулі сезімталдыққа көңіл бөлген жөн.

Препараттың тәуліктік дозасы, қан сарысуындағы концентрациялары мен емдік әсері арасында нақты өзара байланыс анықталған жоқ; доза негізінен пациенттің емге жауабымен белгіленеді.

Вальпрой қышқылының плазмадағы деңгейін анықтау, егер ұстамалары бақылауға келмесе немесе жағымсыз әсерлеріне күдік бар болса, клиникалық бақылауға қосымша қызмет көрсетуі мүмкін. Тиімді емдік диапазон әдетте 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л) құрайды.

Қолдану тәсілі

Ішуге арналған.

Осы дәрілік препарат күн сайын 1 немесе 2 қабылдауға бөлінген дозалар түрінде, дұрысы тамақтану кезінде, қабылданады.

Жақсы бақыланатын эпилепсияда бір реттік тәуліктік доза түрінде қолданылуы мүмкін.

Таблетканы бүтіндей, бөлшектемей және шайнамай жұтқан жөн.

Емдеуді бастау

- Депакин, тез босап шығатын дәрілік түрлерінің көмегімен тиісті бақылауға қол жеткізетін пациенттер Депакин® Хроно препаратына ауысқан кезде тәуліктік дозаны жалғастыру ұсынылады.

- егер пациент емделіп жүрсе және эпилепсияға қарсы басқа да препараттарды қабылдап жүрсе, Депакин® Хроно препаратымен емдеуді оңтайлы дозаға жеткізу үшін шамамен 2 апта ішінде біртіндеп енгізген жөн, содан кейін, қажет болса, емнің тиімділігіне қарай, қатар жүргізілетін ем қысқартылады

- эпилепсияға қарсы басқа препараттарды қабылдамайтын пациенттер үшін дозаны, шамамен бір апта ішінде оңтайлы дозаға жеткізу үшін, әр 2-3 күн сайын сатылап арттырған жөн

- қажет болғанда эпилепсияға қарсы басқа дәрілермен біріктірілген емді біртіндеп бастаған жөн.

Жағымсыз әсерлері

Жағымсыз реакциялар туындауының келесі жиілігіне қарай берілген: 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 бағалау 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
 - тырнақтың және тырнақ орнының тарапынан бұзылулар
 - құсу
 - қызыл иек тарапынан бұзылулар (негізінен қызыл иек гиперплазиясы), стоматит, эпигастральді аумақтағы ауыру
 - ем басында туындауы мүмкін, бірақ әдетте ұзақ уақыт қабылданғанда емді тоқтатпаса да бірнеше күннен кейін жойылатын диарея
- шаштың уақытша және/немесе дозаға байланысты түсуі
- гипонатриемия
- қан кетулер
- дене салмағының жоғарылауы*.
- анемия, дозаға байланысты тромбоцитопения, ол жалпы алғанда жүйелі түрде және қандай да бір клиникалық зардаптарсыз байқалады. Симптомсыз тромбоцитопениясы бар пациенттер арасында, мүмкіндігінше, тромбоциттер санын және ауру барысын бақылай отырып, осы дәрілік препараттың дозасын сәл төмендету әдетте тромбоцитопенияның жоғалуына әкеледі
- сананың шатасуы, елестеулер, озбырлану, ажитация, зейін қою бұзылыстары

- бауыр аурулары
- етеккір оралымы бұзылуы
- Жуі емес*
- лейкопения, панцитопения
- кома**, энцефалопатия**, сылбырлық**, қайтымды Паркинсон синдромы, атаксия, парестезия
- құрысулар 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)
- летаргия**
 - 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
- сүйектің минералды тығыздығының төмендегені, остеопения, остеопороз және сынулар (Депакин® Хроно препаратымен ұзақ емдегенде). Депакин® Хроно 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
 - гипотиреоз
 - гипераммониемия (бауырдың функциональді сынамалары көрсеткіштері өзгерістері болмағандағы, әсіресе бірнеше препаратпен емдегенде және препарат тоқтатуды талап етпейтін жекеленген және орташа гипераммониемия. Алайда, сондай-ақ неврологиялық симптомдары бар гипераммониемия жағдайлары (комаға ауысуы мүмкін) хабарланды және қосымша талдаулар жүргізуді талап еткен)
 - миелодисплазиялық синдром
 - сперматогенезге әсері (атап айтқанда, сперматозоидтар қозғалғыштығының шектелуі), аналық без поликистозы
 - уытты эпидермальді некроз, Стивенс-Джонсон синдромы, полиморфты эритема, DRESS-синдромы (эозинофилиямен және жүйелік білінулермен бірге жүретін дәрілік тері реакциялары) немесе дәріні көтере алмаушылық

синдромы

- жедел жүйелі қызыл жегі, қаңқа бұлшықеттерінің жедел некрозы
- мінез-құлық бұзылуы, психомоторлық аса жоғары белсенділік, оқып-үйренуге қабілетсіздік (негізінен балаларда)

Жиілігі белгісіз

- дамудың туа біткен ақаулары және неврологиялық даму бұзылулары

* дене салмағының артуы поликистозды аналық без синдромы үшін қауіп факторы болып табылатындықтан пациент салмағы мұқият тексерілуі тиіс

** мелшию немесе сылбырлық кейде емдеуді тоқтатқан немесе дозаларды төмендеткен кезде регрессиямен, вальпроат қабылдағанда бақыланатын өткінші комаға (энцефалопатияға) әкеп соғады. Мұндай жағдайлар көбіне біріктірілген ем кезінде (әсіресе фенобарбиталмен немесе топираматпен біріктіріп) немесе вальпроат дозасын күрт арттырғаннан кейін пайда болады.

Болжамды жағымсыз реакциялары туралы хабарлар

Дәрілік затты таратуға рұқсат алғаннан кейінгі күдік болған жағымсыз реакцияларды тіркеу маңызды болып табылады. Бұл дәрілік заттың пайда/қауіп арақатынасына мониторингті жалғастыруға мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау саласы қызметкерлері қандай да бір болжамды жағымсыз реакциялар туралы хабарлауы тиіс.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- анамнезінде вальпроатқа, дивальпроатқа, вальпромид немесе препараттың басқа қандай да бір компоненттеріне жоғары сезімталдық
- жедел және созылмалы гепатит
- пациенттің жеке немесе отбасылық анамнезінде, атап айтқанда дәрілік препараттардан туындаған ауыр гепатит жағдайлары
- бауыр порфириясы
- митохондрияльді γ-полимераза (POLG, яғни Альперс-Гуттенлохер синдромы) ферментін кодтаушы ядролық гендегі мутациядан туындайтын бұрыннан бар митохондрияльді бұзылулар және POLG байланысты бұзылулар болуына күдік бар 2 жасқа дейінгі балалар
- шайқураймен біріктіріп қабылдау
- 6 жасқа дейінгі балаларға
- мочевина түзілуінің оралымының диагностикаланған бұзылуы

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Қолдануға болмайтын біріктірілімдер

Шайқураймен біріктірілімінде

Құрысуға қарсы дәрілердің плазмадағы концентрацияларының және тиімділігінің төмендеу қаупі бар.

Ұсынылмайтын біріктірілімдер

Ламотриджинмен біріктірілімінде

Ауыр тері реакцияларының (уытты эпидермальді некролиз) даму қаупі жоғары. Сонымен қатар, плазмадағы ламотриджин концентрациясы жоғарылауы (натрий вальпроаты есебінен бауыр метаболизмінің төмендеуі) мүмкін.

Бірге қолдану қажет болған жағдайларда мұқият клиникалық мониторинг жүргізген жөн.

Пенемдермен біріктірілімінде

Плазмада байқалмаған күйінде қалуы мүмкін вальпрой қышқылы концентрацияларының тез төмендеуі аясында ұстамалардың пайда болу қаупі бар.

Аса сақтықты қажет ететін біріктірілімдер

- Ацетозаламид

Энцефалопатия қаупі жоғары гипераммонемия жоғарылауы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерге ұдайы мониторинг ұсынылады.

Азтреонаммен біріктірілімінде

Плазмада вальпрой қышқылы концентрацияларының төмендеуі нәтижесінде ұстамалардың пайда болу қаупі бар.

Ұсынылады: клиникалық бақылау, плазмадағы препарат концентрациясын анықтау және инфекцияға қарсы дәрілерді қолданып емдеу кезінде және оны тоқтатқаннан кейін дозаны түзету мүмкіндігі.

Карбамазепинмен біріктірілімінде

Плазмада артық дозалану белгілері бар карбамазепиннің белсенді метаболитінің концентрациясы жоғарылайды. Бұдан басқа, карбамазепиннің әсер етуімен вальпрой қышқылының бауырлық метаболизмінің артуына байланысты плазмада вальпрой қышқылы концентрациясы төмендейді.

Клиникалық бақылау, препараттардың плазмадағы концентрацияларын анықтау және құрысуға қарсы екі дәріні де түзету ұсынылады.

Фелбаматпен біріктірілімі

Сарысудағы вальпрой қышқылының концентрациясы артық дозалану қаупімен бірге жоғарылайды. Клиникалық бақылау, зертханалық параметрлерге мониторинг және, мүмкін, фелбаматпен емдеу барысында және оны тоқтатқаннан кейін вальпрой қышқылының дозасын түзету ұсынылады.

Фенобарбиталмен біріктірілімінде және примидонмен экстраполяциялау

Энцефалопатия қаупі жоғары гипераммонемия артуы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді жүйелі мониторингтеу ұсынылады.

Фенитоинмен біріктірілімінде (фосфенитоинге экстраполяциямен)

Энцефалопатия қаупі жоғары гипераммонемия артуы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді жүйелі мониторингтеу ұсынылады.

Пропофолмен біріктірілімінде

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

Рифампицинмен біріктірілімінде

Рифампицин есебінен вальпроаттың бауырлық метаболизмінің жоғарылауы нәтижесінде ұстамалардың пайда болу қаупі бар.

Клиникалық бақылау, зертханалық параметрлерді бақылау және, қажет болғанда, рифампицинмен емдеу кезінде және оны тоқтатқаннан кейін құрысуға қарсы дәрілердің дозасын түзету ұсынылады.

Руфинамидпен біріктірілімінде

Руфинамидтың плазмалық концентрациясының артуына, атап айтқанда дене салмағы 30 кг аз балаларда, әкелуі мүмкін.

Дене салмағы 30 кг аз балаларда: доза титрленгеннен кейін 600 мг/тәулік жалпы доза аспауы тиіс.

Топираматпен біріктірілімінде

Энцефалопатия қаупі жоғары гипераммонемия артуы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді жүйелі мониторингтеу ұсынылады.

Зидовудинмен біріктірілімінде

Вальпрой қышқылы есебінен зидовудин метаболизмінің төмендеу аясында зидовудиннің жағымсыз әсерлерінің, әсіресе гематологиялық әсерлердің пайда болу жиілігінің жоғарылау қаупі бар.

Жүйелі клиникалық және зертханалық көрсеткіштерді мониторингтеу ұсынылады. Біріктіріп емдеудің алғашқы екі айы ішінде анемияны анықтау үшін гемограмма жасау ұсынылады.

Зонисамидпен біріктірілімінде

Энцефалопатия қаупі жоғары гипераммонемия артуы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді жүйелі мониторингтеу ұсынылады.

Назар аударуды керек ететін біріктірілімдер

Нимодипинмен біріктірілімі (пероральді, және инъекцияға экстраполяциямен) Плазмадағы концентрациясының жоғарылауымен байланысты нимодипиннің гипотензиялық әсерінің күшею (вальпрой қышқылының метаболизмінің азаю) қаупі бар.

Өзара әрекеттесудің басқа да түрлері

Пероральді контрацептивтермен біріктірілімінде

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

Литиймен біріктірілімінде

Депакин® Хроно литийдің сарысулық концентрациясына әсер етпейді.

Айрықша нұсқаулар

Ескерту:

Балалар және жасөспірім-қыздарға, бала көтере алатын жастағы әйелдерге және жүкті әйелдерге

Емнің баламалы әдістері тиімсіз болатын немесе пациенттерге жағымсыз болған жағдайларды қоспағанда, жоғары тератогенділігіне және жатыр ішінде вальпроат әсеріне ұшырайтын балаларда неврологиялық дамулар болуына байланысты бұзылулар қаупіне байланысты балаларға, жасөспірім-қыздарға, бала көтере алатын жастағы әйелдерге және жүкті әйелдерге вальпроатты тағайындауға болмайды. Емнің ұдайы мониторингі барысында пациент-әйелдердің жыныстық жетілу кезеңінде және егер Депакин® Хроно препаратымен ем алып жүрген, бала көтеретін жастағы әйел жүктілік жоспарласа немесе жүкті болса шұғыл түрде пайда-қаупі мұқият қайта қаралуы тиіс.

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

Емдеуші дәрігердің препаратты тағайындағанда пациент әйелдің қауіп туралы толық ақпарат алғандығын білуі тиіс.

Сонымен бірге, пациенттер үшін олардың қауіпті түсінуі мақсатына арналған ақпараттық брошюра сияқты сәйкес материалдармен пациенттер қамтамасыз етілуі тиіс.

Емдеуші дәрігер емді бастамас бұрын пациенттің емдеу туралы шарт бланкісін тиісті түрде толтырғандығына және қол қойғандығына көз жеткізуі тиіс.

Препарат тағайындайтын дәрігер (емдеуші дәрігер) пациенттің мыналарды түсінетіндігіне көзі жетуі тиіс:

- жүктілік уақытындағы вальпроаттың қаупінің сипаты мен шамасы, атап айтқанда тератогендігі және неврологиялық дамуларға байланысты бұзылулар қаупі
- тиімді контрацепция пайдалану қажеттігі
- емдеу жоспарын ұдайы қайта қарастыру қажеттігі
- жүктілік жоспарланған немесе болжамды жүктілік басталған жағдайда дәрігердің жедел кеңесі қажеттігі

Жүктілік жоспарланған әйелдер егер бұл мүмкін болса, ұрықтанғанға дейін тиісінше баламалы емге ауысу үшін барлық әрекетті жасауы тиіс.

Эпилепсияны жүргізуде тәжірибесі бар дәрігер көмегімен пациенттерде емнің пайдасы мен қаупін бағалаудан кейін ғана вальпроатпен емдеу жалғастырылуы мүмкін.

Ұстамалардың қайталануы

Басқа да эпилепсияға қарсы препараттар жағдайындағы сияқты вальпроат енгізу жақсарудың орнына ұстамалардың (эпилепсиялық статусты қоса) жиілігі мен ауырлығының қайтымды қайталануына немесе ұстамалардың жаңа типтері пайда болуына әкелуі мүмкін. Ұстамалардың қайталануы жағдайында пациенттерге емдеуші дәрігерімен дереу кеңесу ұсынылады. Бұл ұстамаларды фармакокинетикалық өзара әрекеттесулерден, уыттылықтан (бауыр аурулары немесе энцефалопатия) немесе артық дозаланудан туындауы мүмкін ұстамалардан дифференциациялау керек.

Осы дәрілік зат вальпрой қышқылына метаболизденетін болғандықтан, вальпрой қышқылының артық дозалануына жол бермеу мақсатында, оны сол трансформациядан өтетін басқа дәрілік заттармен (мысалы: дивальпроат, вальпромид) біріктірмеген жөн.

Бауыр ауруы

Пайда болу жағдайлары

Сирек жағдайларда ауыр немесе кейде өліммен аяқталатын бауыр функциясының бұзылуы жөнінде мәлімделді.

Жоғары қауіп тобын ауыр 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 емде 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 көңіл бөлінуі тиіс:

- біріншіден, әдетте кенеттен пайда болатын, астения, анорексия, жүдеу, ұйқышылдықты, кейде қайталанатын құсумен және іштің ауыруымен қатар жүретін спецификалық емес жүйелік белгілер.

- екіншіден, тиісті емді 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 функциялық сынамаларын бірден жасаған жөн.

Табылуы

Емнің алғашқы 6 айы ішінде бауыр функциясына жүргізілген сынаманы мерзім сайын бақылау қажет.

Классикалық тестілердің ішінде бауырда ақуыздың синтезін, атап айтқанда протромбин уақытын (ПУ) көрсететін тестілер жөндірек. Протромбин уақыты деңгейінің төмендігі аномальді түрде айқалталған жағдайда, әсіресе, егер зертханалық талдауларда тағы басқа аномальді ауытқулар (фибриноген деңгейінің және ұю факторларының елеулі төмендеуі және билирубин мен бауыр трансминазалары деңгейлерінің жоғарылауы) байқалса, Депакин® Хроно 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, әсіресе 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 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, 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 митохондриальді аурулары бар пациенттер.

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

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

POLG байланысты бұзылуларды, POLG байланысты мыналарды қоса, бірақ онымен шектелмей: түсініксіз энцефалопатиясы, рефрактерлық эпилепсиясы (фокальді, миоклоникалық), бірінші тексеру сәтіндегі эпилепсиялық статусы, даму іркілісі, психомоторлық регрессиясы, аксональді сенсомоторлық нейропатиясы, миопатиясы, мишық атаксиясы, офтальмоплегиясы немесе бас сақинасымен күрделенген желкелік аурамен, отбасылық анамнезінде немесе симптомдық бұзылуларға бейімділігімен POLG бар пациенттерде күдік келтіруге болады.

POLG мутациясына тест жүргізу осындай бұзылуларды бағалауды диагностикалауға арналған ағымдағы клиникалық практикаға сәйкес орындалуы тиіс.

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Бұл дәрілік препараттың бір таблеткасында 47 мг натрий бар. Бұл натрий мөлшері төмен диетаны қатаң ұстанатын пациенттерге қатысты ескерілуі тиіс. Осы дәрілік препаратты ламотридинмен және пенемдермен бір мезгілде қолдануға болмайды.

Препаратты қолданған кездегі сақтық шаралары

Емдеуді бастар алдында бауыр функциясының сынамаларын тексерген, және мұны, әсіресе қауіпті топқа жататын пациенттерде алғашқы алты ай бойы мезгіл-мезгіл жүргізген жөн.

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.

Емдеуді бастар алдында, содан кейін 15 күннен соң және ем аяғында, сондай-ақ хирургиялық араласым алдында және гематома немесе кездейсоқ қан кету пайда болған жағдайда (қанды толық талдау, тромбоциттер санын, қан кету уақытын және ұю параметрлерін анықтауды қоса) қанды талдау керек.

Балаларға қатысты гепатоуыттылықтың даму қаупі жоғары және қан кету қаупі бар болғандықтан, салицилат туындыларымен бір мезгілде тағайындауға жол бермеген жөн.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде вальпрой қышқылының қан айналымындағы концентрациясының жоғарылайтынын ескерген жөн, осыған байланысты дозаны тиісінше төмендету керек.

Бұл дәрілік препаратты мочевианың түзілу циклінде ферменттер тапшылығымен пациенттерге тағайындау қарсы көрсетілме. 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 анамнезі 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, жүйелік 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 ағзадан негізінен несеппен, ішінара кетонды денелер түрінде шығарылуына байланысты кетонурияға тест қант диабеті бар пациенттерде жалған оң нәтиже беруі мүмкін. II типті карнитин пальмитоилтрансфераза (КПТ II) жеткіліксіздігі бар пациенттер вальпроат қабылдауға байланысты рабдомиолиз дамуының қаупі жоғарырақ болуы туралы ескертілуі тиіс.

Депакин® Хроно препаратымен емдеудің барлық кезеңі ішінде алкоголь қабылдауға болмайды.

Фертильділігі

Аменорея, аналық без поликистозы және тестостерон деңгейі жоғарылауы вальпроат пайдаланатын әйелдерде тіркелді. Вальпрой қышқылы сперматогенезге (әсіресе сперматозоидтардың қозғалғыштығын төмендету түрінде) әсер етуі мүмкін деген болжам бар. Бақылаулардың нәтижесі ем тоқтағаннан кейін бұл құбылыстың қайтымдылығын көрсетті.

Жүктілік және лактация кезеңі

Жүктілік

Депакин® Хроно 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 күш-әрекетті жасауы тиіс.

Жүктіліктегі вальпроат қолдануға байланысты қауіптер

Вальпрой қышқылының монотерапиясы сияқты, вальпрой қышқылы қосылған біріктірілген ем де жүктіліктің жағымсыз аяқталуымен астасады. Эпилепсияға қарсы вальпрой қышқылы қосылған біріктірілген емінің қолда бар деректері бойынша жүктіліктегі вальпрой қышқылының монотерапиясымен салыстырғанда туа біткен ақаудың жоғарырақ қаупімен астасады.

Туа біткен ақаулар

Мета-талдаулардан (жазбалар және когорттық зерттеулер деректерін қоса) алынған деректер жүктілік кезінде вальпроатпен монотерапия түрінде ем қабылдаған эпилепсиямен ауыратын әйелдердің балаларының 10,73%-ы дамудың туа біткен ақауынан (95% СА: 8,16-13,29) зардап шегетінін көрсетті. Бұл дамудың негізгі туа біткен ақаудың қаупі 2-3% жуықты құрайтын жалпы популяция үшін тұтасымен алғандағыға қарағанда үлкен қаупі. Қауіп дозаға тәуелді, алайда одан төмен қауіп болмайтын шектік доза анықталмаған.

Қолда бар деректер дамудың аз және ауыр ақаулары туындауының үлкен жиілігін көрсетті.

Жиілігі көбірек бақыланатын даму ақауы жүйке түтікшесінің жабылу ақауы (шамамен 2–ден 3%-ке дейін), бет дисморфизмі, 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 кәрі жіліктің екі жақты аплазиясы), сондай-ақ организмнің әртүрлі жүйелеріне байланысты басқа да аномалиялар болып табылады.

Неврологиялық дамуының бұзылуы

Зерттеулер жүктілік кезінде аналары вальпроат қабылдаса жаңа туған нәрестелерде вальпроат жатыршылық неврологиялық бұзылуының даму қаупін ұлғайтатынын көрсетті. Болжамды қауіп дозаға байланысты, бірақ одан төмен қауіп болмайтын шектік доза қолда бар деректер негізінде анықталмайды. Жүктіліктің барлық уақыты қауіп кезеңіне жатуы мүмкін. Вальпроат қабылдаған аналардан туған мектеп жасына дейінгі балалардың зерттеулері 30-40% балаларда ерте дамудың іркілісі барын көрсетті (сөйлеу дамуы, интеллектуалдық қабілет деңгейі, тіл үйрену дағдылары, есте сақтау мәселелері, сондай-ақ жүруді кеш бастайды).

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

Жеке-дара нәтижелер бойынша шектеулі мөлшердегі деректер бар.

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

Вальпроаттың жатыршылық әсеріне ұшыраған балаларда шектеулі деректерге сәйкес жоғары белсенділігі және зейін қою тапшылығы синдромы (ЖБЗТС) симптомдары дамуының ықтималдығы бар.

Қыздар, жасөспірім қыздар және бала көтеретін жастағы әйелдер

Депакин® Хроно препаратын қыздарда және жасөспірім қыздарда, бала көтеретін жастағы әйелдерде және жүкті әйелдерде, емнің баламалы түрі тиімсіз немесе жағымсыз болған жағдайларды қоспағанда, қолдануға

болмайды. Бала көтеретін жастағы әйелдер ем кезінде тиімді ұрықтануға қарсы 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 барлық мүмкіндікті қарастыру керек
- 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 жаңа туған бала үшін өліммен аяқталуға әкелуі мүмкін.

Егер натрий вальпроатын 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 ұзаққа созылатын препаратты пайдалану плазмада жоғары шектік концентрациядан аулақ болу үшін емнің басқа қосылыстарына қарағанда жағымды саналуы мүмкін
- эпилепсияға қарсы емге жүктілікке дейін барлық жүктілік жағдайлары үшін жалпы болатын жүйке түтікшесінің жабылуындағы ақаудың қаупін төмендетуі мүмкін фолий қышқылын қосу керек. Алайда қолда бар деректер бұның вальпроат әсері нәтижесінде ақау дамуын тойтара алмайды деп болжайды
- жүйке түтікшесі қалыптасуының болжамды ақауын немесе шарана дамуының басқа да ақауларын анықтау үшін тұрақты арнайы пренатальді бақылау жүргізу керек.

Босануға дейін

Босанғанға дейін анадан, тромбоциттер, фибриноген деңгейлерін және 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 тромбоцитопениясына, гипофибриногенемияға байланысты, және/немесе қан ұюдың басқа да факторларының 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 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.
- Егер аналары жүктіліктің III триместрі кезінде вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде тоқтату синдромы (атап айтқанда, ажитация, ашушандық, шамадан тыс қозғыштық, күйгелектік, гиперкинезия, тонус бұзылуы, тремор, құрысулар, тамақ ішу бұзылыстары) туындауы мүмкін.

Лактация кезеңі

Вальпроаттың организмнен емшек сүтімен шығарылуы ана плазмасында 1-ден 10% дейінді құрайды. Дегенмен вальпроатпен емделген әйелдер жаңа туған нәрестелерді/сәбилерді емізгенде гематологиялық бұзылулар анықталды. Бала үшін емшек емудің пайдасын және әйел үшін емнің пайдасын ескере отырып, не бала емізуді тоқтату туралы немесе Депакин® Хроно препаратымен емді тоқтату/бас тарту туралы шешім қабылдануы тиіс.

Көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері

Пациентке, әсіресе біріктірілген антиконвульсивтік ем жүргізгенде немесе Депакин® Хроно препаратын ұйқышылдықты күшейтуге қабілетті препараттармен біріктірген жағдайда, ұйқышылдықтың пайда болу қаупі жөнінде ескерткен жөн.

Артық дозалануы

Симптомдары: бұлшықет гипотониясы бар біршама терең болуы мүмкін кома, гипорефлексия, миоз, тыныс алу функциясының бұзылуы және метаболизмдік ацидоз, гипотониясы және коллапс/кардиоваскулярлық шок. Мидың ісінуінен пайда болатын бассүйекішілік гипертензияның сирек жағдайлары сипатталған.

Емі: асқазанды шаю, тиімді диурезді демеу, жүрек-қантамырлар және тыныс алу жүйесінің жағдайларын бақылау. Өте ауыр жағдайларда, қажет болғанда, экстраренальді диализ жүргізуге болады.

Әдетте, мұндай уланудың болжамы жағымды. Соған қарамастан, өліммен аяқталған бірнеше жағдайлар тіркелген.

Құрамында вальпроат бар препараттарда натрий құрамының артық дозалануы жағдайында гипернатриемияға әкелуі мүмкін.

Шығарылу түрі және қаптамасы

Полиэтилен тығыны мен құрғатқышы бар полипропилен контейнерге 30 таблеткадан салынған. 1 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

Қаптамасында көрсетілген 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 Франция, Франция

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 187Б

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 187Б

телефон: +7 (727) 244-50-96

факс: +7 (727) 258-25-96

e-mail: Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com