

«Қазақстан Республикасы  
Денсаулық сақтау министрлігі  
Тауарлар мен көрсетілетін  
қызметтердің сапасы мен  
қауіпсіздігін бақылау  
комитеті» РММ төрағасының  
2020 ж. «02» \_\_03\_\_\_\_  
№ N027165, N027170 бұйрығымен  
**БЕКІТІЛГЕН**

### **Дәрілік препаратты медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулық (Қосымша парак)**

▼ Дәрілік препарат қауіпсіздігі туралы жаңа мәліметтерді жылдам анықтауға ықпал ететін қосымша мониторингілеуге жатады. Бұл қысқа мерзімде қауіпсіздігі туралы жаңа ақпаратты анықтауға мүмкіндік береді. Денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлерінен кез келген күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлауды сұраймыз.

**Саудалық атауы**  
Депакин® Хроносфера™

**Халықаралық патенттелмеген атауы**  
Вальпрой қышқылы

**Дәрілік түрі, дозасы**  
Әсер етуі ұзаққа созылатын түйіршіктер 250 мг, 500 мг

**Фармакотерапиялық тобы**  
Жүйке жүйесі. Эпилепсияға қарсы препараттар. Май қышқылдарының туындылары. Вальпрой қышқылы.  
АТХ коды N03AG01

**Қолданылуы**  
- ересектер мен балалардағы эпилепсияда монотерапия ретінде немесе эпилепсияға қарсы басқа препараттармен біріктіріп, жайылған (клонустық, тонустық, тонус-клонустық, абсанс, миоклонустық және атониялық

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса):  
Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

ұстамалар; Леннокс-Гасто синдромы), сондай-ақ фокальді эпилепсияны (салдарлық кең жайылған немесе онсыз фокальді ұстамаларды) емдеуге - егер бензодиазепинмен үзілісті профилактика тиімсіз болса, балаларда асқынған фебрильді құрысулар критерийлеріне сай келетін бір немесе бірнеше фебрильді құрысулардан кейін құрысулардың қайталануының профилактикасында.

## **Қолдануды бастағанға дейін қажетті мәліметтер тізбесі**

### ***Қолдануға болмайтын жағдайлар***

- анамнезінде вальпроатқа, вальпроат семинатрияға, вальпроатидке немесе препарат компоненттерінің қандай да бір біреуіне жоғары сезімталдық
- қолайлы баламалы емдеу жоқ жағдайларды қоспағанда, жүктілік
- жүктілікті болдырмау жөніндегі бағдарламаның шарттары орындалатын жағдайларды қоспағанда, бала тууға қабілетті әйелдер
- жедел гепатит
- созылмалы гепатит
- әсіресе дәрілік препараттардан туындаған пациенттің жеке немесе отбасылық анамнезінде ауыр гепатит жағдайлары
- бауыр порфириясы
- митохондриялық фермент  $\gamma$ -полимеразаны (POLG, яғни Альперс-Гуттенлохер синдромы) кодтайтын ядролық гендегі мутациялардан туындаған диагностикаланған митохондриялық бұзылулар және POLG байланысты бұзылудың болуына күдік бар 2 жасқа дейінгі балалар
- шайқураймен біріктіріп қабылдау
- мочевианың түзілу циклының диагностикаланған бұзылуы
- 1 жасқа дейінгі балалар

### ***Қолданған кездегі қажетті сақтандыру шаралары***

#### ***Ескертулер:***

#### **Жүктілікті болдырмау бойынша бағдарлама**

Вальпроат жоғары тератогендік потенциалға ие, ал жатыр ішінде вальпроат әсеріне ұшыраған балаларда туа біткен ақаулар дамуы мен неврологиялық дамудың бұзылуы қаупі жоғары. Вальпроатты емнің басқа әдістері тиімсіз немесе пациенттерге жағымсыздығы болған жағдайларды

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса):  
Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

қоспағанда, бала туу қуаты бар әйелдер мен қыздарға тағайындауға болмайды. Егер ешбір басқа ем жасау мүмкін болмаса, төменде келтірілген жүктілікті болдырмау бойынша бағдарламаға сәйкес ем жүргізу керек.

**Депакин® Хроносфера™, келесі жағдайларда қарсы көрсетілімде:**

- жарамды баламалы ем болмаған жағдайларды қоспағанда, жүктілікте
- жүктілікті болдырмау бойынша бағдарламаның шарттарын орындау жағдайларын қоспағанда, бала тууға қуаты бар әйелдерде қолдану

Жүктілікті болдырмау бойынша бағдарламаның шарттары

Препарат тағайындайтын адам (емдеуші дәрігер) төмендегі жағдайларға сенімді болуы тиіс:

- әр жағдайда пациент-әйелмен ақылдасу арқылы жеке жағдайларда жай-жапсар дара бағаланды, оны үйретуге кепілдікпен, ем нұсқаларын талқылаумен және пациент әйелдің қауіпті ұғынуы мен қауіпті ең аз етуге қажетті шараларды қамтамасыз ету.
- барлық пациент-әйелдер үшін жүктілік ықтималдығы бағаланады.
- пациент-әйел жатыр ішінде вальпроат әсеріне ұшыраған балаларда бұл қауіптің шамасын қоса, туа біткен ақаулар дамуы мен неврологиялық дамудың бұзылуы қауіп болатынын түсінеді және растайды.
- пациент-әйел қажет болған жағдайда ем бастар алдында және ем кезінде жүктілікке тест өту қажеттігін түсінеді.
- пациент-әйел контрацепция жөнінде кеңес алады және пациент-әйел вальпроатпен емнің барлық барысы бойына үздіксіз тиімді контрацепция сақтай алады (толық ақпарат алу үшін қоршалған осы ескертудің «Контрацепция» бөлімін қараңыз).
- пациент-әйел эпилепсия емдеуде тәжірибесі бар маманның ұдайы қайта қарауы қажеттігін (ең азы жыл сайын) түсінеді.
- пациент-әйел жүктілікті жоспарлағаннан кейін дереу ұрықтануға дейін және контрацепция пайдалануды тоқтатқанға дейін баламалы ем нұсқасын ақылдасу және мезгілінде ауысуды қамтамасыз ету үшін өзінің дәрігерімен кеңесу қажеттігін түсінеді.
- пациент-әйел жүкті болған жағдайда жедел түрде дәрігерге қаралу керегін түсінеді.
- пациент-әйелдің пациентке арналған нұсқауды алуы.
- пациент-әйел өзінің вальпроат пайдалануға байланысты (Қауіптермен жыл сайын танысу түрі) қауіпті және қажетті сақтық шараларын түсінгенін растайды.

Бұл шарттар сондай-ақ ем тағайындайтын тұлға жүктіліктің қауіп

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса):  
Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

жоқтығын растайтын маңызды себебі бар деп санайтын жағдайларды қоспағанда, қазіргі уақытта жыныстық қатынасқа түспейтін әйелдерге қатысты.

### Қыздар

Препарат тағайындайтын адам (емдеуші дәрігер) мынаған сенімді болуы тиіс:

- қыздың ата-анасы/қамқоршысы вальпроат қабылдайтын қызда бірінші етеккір басталғаннан кейін дереу маманға қаралу керегін түсінеді.
- бірінші етеккір басталған қыздың ата-анасы/қамқоршысы жатыр ішінде вальпроат әсеріне ұшыраған балаларда бұл қауіптің шамасын қоса, туа біткен ақаулар дамуы мен неврологиялық дамудың бұзылуы қауіп болатыны туралы толық ақпарат алған.
- бірінші етеккір басталған пациент қыздарда вальпроатпен ем қажеттігі жыл сайын қайта бағаланады және баламалы ем нұсқалары қаралады. Егер вальпроат емнің жалғыз дұрыс нұсқасы болса тиімді контрацепция және Жүктілікті болдырмау бойынша бағдарламаның барлық басқа шарттарын пайдалану қажеттігін ақылдасу керек. Емдеуші дәрігер қыздарды жыныстық жағынан толысқанға немесе кәмелетке жеткенге дейін баламалы емге ауыстыру үшін барлық мүмкіндігін пайдалануы тиіс.

### Жүктілікке тест

Жүктіліктің бар-жоғын вальпроатпен емді бастағанға дейін анықтау керек. Жүктілікке теріс нәтижесі жоқ бала тууға қабілетті әйелдерде жүктілікте әдейі пайдаланбағанын жоққа шығару үшін денсаулық сақтау саласы қызметкері растаған, анықталған сезімталдығы 25 мХБ/мл кем емес плазма пайдаланылған вальпроатпен емді бастауға болмайды. Жүктіліктің бұл тестін ем кезінде белгілі бір уақыт аралығында қайталап тұру керек.

### Контрацепция

Вальпроат тағайындалатын бала тууға қабілетті әйелдер вальпроатпен емнің барлық кезеңі бойына үздіксіз тиімді контрацепция пайдалануы тиіс. Бұл пациент әйелдерге жүктілікті болдырмау бойынша толық ақпарат берілуі тиіс және оларды егер олар тиімді контрацепция пайдаланбаса контрацепция мәселесі бойынша кеңес алуға жіберу керек.

Контрацепцияның ең кемі бір тиімді әдісін (дұрысы автономды формасын, жатыр ішілік спираль немесе имплантат сияқты) немесе бөгейіш әдісін қоса, екі қосымша формасын пайдалану керек. Контрацепцияның әдісін таңдағанда әр жағдайда жеке-дара істің мән-жайы пациент әйелмен талқылау арқылы бағалануы тиіс, бұл оның түсінігі болуына және

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса):  
Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

таңдалған шараның сақталғанына кепілдік береді. Тіпті аменореяда, пациент әйелдер контрацепцияның тиімділігі бойынша барлық кеңесті орындауы тиіс.

#### Құрамында эстроген бар препараттар

Құрамында эстроген бар гормональді контрацептивтерді қоса, құрамында эстроген бар препараттарды бір мезгілде қабылдау вальпроат тиімділігінің төмендеуіне ықтималды әкелуі мүмкін. Құрамында эстроген бар препараттарды қабылдауды бастағанда немесе тоқтатқанда клиникалық жауапқа мониторинг жүргізу қажет (ұстамаларды бақылау).

Екінші жақтан, вальпроат гормональді контрацептивтердің тиімділігін төмендетпейді.

#### Дәрігердің емді жыл сайын қайта қарауы

Емдеуші дәрігер вальпроаттың пациент әйелді емдеу үшін барынша қолайлы препарат болатын-болмайтындығына кемінде жылына бір рет қайта қарауы тиіс. Емдеуші дәрігер жыл сайынғы қауіптермен танысу формасын жыл сайын қайта қараудың басында және барысында талқылауы тиіс және пациент әйелдің оның ішіндегісін түсінгеніне көз жеткізуі тиіс. Қауіптермен танысу формасы тиісті түрде толтырылуы және емдеуші дәрігер және пациент әйелдің (немесе оның заңды өкілінің) қолы қойылуы тиіс.

#### Жүктілікті жоспарлау

Егер әйел жүктілік жоспарласа эпилепсия емдеуде тәжірибесі бар маман вальпроатпен емді қайта бағалауы және емнің баламалы нұсқасын қарастыруы тиіс. Барлық мүмкіндікті тиісінше баламалы емге ұрықтануға дейін және контрацепция пайдалануды тоқтатқанға дейін ауысу үшін пайдалануға тырысу керек. Егер ауысу мүмкіндігі болмаса, әйел отбасын жоспарлауға қатысты негізделген шешімді қабылдауды қамтамасыз етуі үшін вальпроаттың сәби болашағы үшін қауіпіне қатысты қосымша кеңес алуы тиіс.

#### Жүктілік жағдайында

Егер вальпроат пайдаланған әйел жүкті болып қалса, оны дереу вальпроат емін қайта бағалау және баламалы емді қарастыру үшін маманға қарату керек. Вальпроат пайдаланушы жүкті болып қалған пациент әйелдерді және олардың жұптастарын вальпроат әсеріне ұшыраған жүктілікке қатысты бағалау және ақылдасу үшін тератологиядан тәжірибесі бар маманға қарату керек.

#### Оқыту материалдары

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса):  
Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

Жүктілік кезінде денсаулық сақтау саласы мамандарына көмек беру және пациент әйелдердің вальпроат әсерінен аулақ болуы үшін, Тіркеу куәлігінің ұстаушысы вальпроаттың тератогендігі (дамудың туа біткен ақаулары) және фетоуыттылығы туралы (неврологиялық дамудың бұзылуы) алдын алу шараларын күшейту үшін ақпараттық материалдар береді және вальпроатты бала тууға қабілетті әйелдерде пайдалануға қатысты нұсқаулар және Жүктілікті болдырмау бойынша бағдарлама туралы толық мәлімет береді. Пациентке арналған нұсқаулық және пациент карточкасын бала тууға қабілетті вальпроат пайдаланатын барлық әйелдерге беру керек.

Жыл сайынғы қауіптермен танысу формасын пайдалану керек, оны вальпроатпен ем басталған кезде және жылдағы оны қайта қарау барысында тиісті түрде толтырылуы және маманның және пациенттің (немесе оның заңды өкілінің) қолы қойылуы тиіс.

#### Ұстамалардың қайта жаңғыруы

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

Бұл ұстамаларды фармакокинетикалық әрекеттесулерден, уыттылықтан (бауыр ауруы немесе энцефалопатия) немесе артық дозаланудан туындауы мүмкін ұстамалармен салыстырып-саралау керек. Осы дәрілік препарат вальпрой қышқылына метаболизденетін болғандықтан, вальпрой қышқылының артық дозалануына жол бермеу мақсатында, оны сол трансформациядан өтетін басқа дәрілік препараттармен (мысалы: вальпроат семинатрия, вальпромид) біріктірмеген 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 тұқым қуалайтын 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.

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса):  
Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

Көптеген жағдайларда бауыр функциясының бұзылуы емдеудің алғашқы 6 айы ішінде, әдетте 2 және 12 апта арасында, көбіне эпилепсияға қарсы біріктірілген емде байқалады.

### **Ескертуші белгілер**

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, ұйқышылдық, кейде қайталанатын құсумен және іштің ауыруымен қатар жүретін спецификалық емес жүйелік белгілер.

- екіншіден, тиісті емді ұстануды 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 функционалдық сынамаларын бірден жасаған жөн.

### **Анықталуы**

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

Классикалық тестілердің ішінде бауырда ақуыздың синтезін, әсіресе протромбин уақытын (ПУ) көрсететін тестілер жөндірек. Протромбин уақыты деңгейінің төмендігі аномальді түрде айғақталған жағдайда, әсіресе, егер зертханалық талдауларда тағы басқа аномальді ауытқулар (фибриноген деңгейінің және үю факторларының елеулі төмендеуі және билирубин мен бауыр трансаминазалары деңгейлерінің жоғарылауы) байқалса, емдеу тоқтатылуы тиіс (сақтық шарасы ретінде біріктіріп тағайындағанда салицилат туындыларымен емдеуді тоқтатқан жөн, өйткені олардың метаболизм жолдары бірдей).

### **Панкреатит**

Өте сирек жағдайларда кейде өліммен аяқталатын панкреатит байқалды. Бұл жағдайлар пациенттің жасына және емдеу ұзақтығына қарамай-ақ байқалды, бұл ретте 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.

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса): Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

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 емдеу шараларын қолданған жөн.

#### Суицид қаупі

Суицидтік ойлар және 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 митохондриялық аурулары бар пациенттер.

Вальпроат митохондриялық ДНК 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 немесе POLG байланысты бұзылыстардың болжамды симптомдары, мысалы: түсініксіз энцефалопатиясы, рефрактерлық эпилепсиясы (фокальді, миоклониялық), бірінші тексеру сәтіндегі эпилепсиялық статусы, даму іркілісі, психомоторлық регрессиясы, аксональді сенсомоторлық нейропатиясы, миопатиясы, мишық атаксиясы, офтальмоплегиясы немесе желкелік ауралы асқынған бас сақинасын қоса, бірақ онымен шектелмей, пациенттерде күдікпен болжау керек.

POLG мутациясына тест жүргізу осындай бұзылуларды диагностикалық бағалауға арналған ағымдағы клиникалық практикаға сәйкес орындалуы тиіс.

#### Когнитивті немесе экстрапирамидальді бұзылыстар

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса): Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең



Когнитивті немесе экстрапирамидальді бұзылыстар нейровизуализация кезінде церебральді атрофияны анықтаумен байланысты болуы мүмкін. Осылайша, клиникалық көріністің бұл түрін деменция немесе Паркинсон ауруымен шатастыруға болады. Бұл бұзылулар емдеуді тоқтатқан кезде қайтымды.

### ***Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі***

#### **Қарсы көрсетілімдегі біріктірулер**

##### ***Шайқураймен біріктірілімі***

Құрысуға қарсы дәрілердің плазмадағы концентрациясының және тиімділігінің төмендеу қаупі.

##### **Ұсынылмайтын біріктірілімдер**

##### ***Ламотриджинмен біріктірілімі***

Ауыр тері реакцияларының жоғары даму қаупі бар (уытты эпидермальді некролиз).

Бұдан басқа, ламотриджиннің плазмалық концентрациясы жоғарылауы мүмкін (натрий вальпроаты есебінен бауыр метаболизмі төмендейді).

Бірге қолдану қажет болған жағдайларда мұқият клиникалық мониторинг жүргізу қажет.

##### ***Пенемдермен біріктірілімі***

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

#### **Қолданған кезде сақтандыру шараларын талап ететін біріктірілімдер**

##### ***Ацетазоламидпен біріктірілімі***

Энцефалопатияның жоғары қаупімен гипераммонемияның жоғарылауы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді тұрақты мониторингтеу ұсынылады.

##### ***Азтреонаммен біріктірілімі***

Вальпрой қышқылының плазмалық концентрацияларының төмендеуі салдарынан ұстамалардың өршу қаупі бар. Клиникалық қадағалау, препараттың плазмалық концентрациясын анықтау керек, инфекцияға қарсы дәрімен емдеу кезінде және оны тоқтатқаннан кейін құрысуға қарсы дәрілердің дозасы түзетілуі мүмкін.

##### ***Карбамазепинмен біріктірілімі***

Артық дозалану белгілерімен плазмада карбамазепиннің белсенді метаболиті концентрациясының жоғарылауы. Бұдан бөлек, карбамазепин әсерінен вальпрой қышқылының бауырлық метаболизмінің күшеюіне байланысты вальпрой қышқылының плазмалық концентрациялары

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса):  
Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

төмендейді.

Клиникалық қадағалау, препараттың плазмалық концентрациясын анықтау және құрысуға қарсы дәрілердің екеуінің де дозасын түзету қажет.

*Фелбаматпен біріктірілімі*

Сарысуда вальпрой қышқылы концентрациясының, артық дозалану қаупін тудыра отырып, жоғарылауы.

Клиникалық бақылау, зертханалық параметрлерді мониторингтеу ұсынылады және фелбаматпен емделу барысында және оны тоқтатқаннан кейін вальпрой қышқылының дозасын түзету керек.

Құрамында эстроген бар препараттар, құрамында эстроген бар гормональді контрацептивтер

Эстрогендер вальпроатты глюкуронизациялауға тартылған УДФ-глюкуронозилтрансфераза (УГТ) изоформаларын индукциялайды және вальпроат клиренсін арттыруы мүмкін, бұл сарысуда вальпроат концентрациясының төмендеуіне және вальпроат тиімділігінің әлеуетті төмендеуіне әкелуі мүмкін. Сарысуда вальпроат деңгейіне мониторинг жүргізу ұсынылады.

Екінші жағынан, вальпроат энзим-индукциялаушы әсерге ие емес; соның салдарынан вальпроат гормональді контрацептивтерді қабылдайтын әйелдерде құрамында эстроген бар препараттардың тиімділігін төмендетпейді.

*Нимодипинмен біріктірілімі (пероральді, экстраполяция жолымен, инъекциялық енгізу)*

Нимодипиннің плазмалық концентрацияларының ұлғаюының 50% қаупі бар. Қан қысымы төмен пациенттерде Нимодипин дозасын төмендету керек.

*Фенобарбиталмен біріктірілімде және Примидонмен экстраполяция арқылы*

Энцефалопатияның жоғары қаупімен гипераммонемияның жоғарылауы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді ұдайы мониторингтеу ұсынылады.

*Фенитоинмен біріктірілімі және Фосфенитоинға экстраполяциялау арқылы*

Энцефалопатияның жоғары қаупімен гипераммонемияның жоғарылауы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді ұдайы мониторингтеу ұсынылады.

*Пропофолмен біріктірілімі*

Пропофолдың плазмалық концентрацияларының ұлғаюына әкелуі мүмкін.

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса): Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

Вальпроатпен оны бір мезгілде қолданғанда Пропофол дозасын төмендету туралы мәселені қарау керек.

*Рифампицинмен біріктірілімі*

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

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

*Руфинамидпен біріктірілімі*

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

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

*Топираматпен біріктірілімі*

Энцефалопатияның жоғары қаупімен гипераммонемияның жоғарылауы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді ұдайы мониторингтеу ұсынылады.

*Зидовудинмен біріктірілімі*

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

Тұрақты клиникалық және зертханалық көрсеткіштердің мониторингі қажет. Біріктірілімдегі емнің алғашқы екі айында анемияны анықтау үшін гемограмма жүргізу керек.

*Зонисамидпен біріктірілімі*

Энцефалопатияның жоғары қаупімен гипераммонемияның жоғарылауы.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді тұрақты мониторингтеу ұсынылады.

Өзара әрекеттесулердің басқа да түрлері

*Литиймен біріктірілімі*

Депакин® қандағы сарысулық литий концентрациясына әсер етпейді.

***Арнайы ескертулер***

Осы дәрілік препаратты ламотриджинмен және пенемдермен бір мезгілде қолдануға болмайды.

Бұл дәрілік препараттың құрамында сашеде 23,5 мг (250 мг доза үшін) және 47 мг (500 мг доза үшін) натрий бар. Бұны натрийдің төмен мөлшерімен қатаң диетаны ұстанатын пациенттерге қатысты ескеру керек.

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса): Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

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.

Емдеуді бастар алдында, сосын 15 күннен соң және емнің соңында, 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.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге қатысты қан айналымдағы вальпрой қышқылының концентрациясының жоғарылайтынын ескеру және дозалануын тиісті түрде төмендету керек.

Бұл дәрілік препаратты мочевианың түзілу циклінде ферменттер тапшылығы бар пациенттерге қолдануға болмайды. Осындай пациенттердің арасында мелшиюмен бірге немесе коматозды жағдайдағы гипераммониемия дамыған бірнеше жағдайлар болды.

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

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

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 қауіпі туралы хабарландырылуы тиіс.

Депакин® Хроносфера™ препаратымен емдеудің барлық кезеңі ішінде алкоголь қабылдауға болмайды.

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса): Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

### *Педиатрияда қолданылуы*

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.

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

Анамнезінде бауыр мен асқазан-ішек жолдары тарапынан түсініксіз бұзылулар (анорексия, құсу, цитолиздің жедел көріністері), летаргия немесе коматоздық жай-күй көріністері, ақыл-ой кемістігі бар немесе жаңа туған нәрестелер немесе сәбилер арасындағы өліммен аяқталған отбасылық анамнезі бар балаларға қатысты кез келген вальпроатпен емдеу басталғанға дейін метаболизмдік тестілер, әсіресе ашқарынға және тамақ ішкеннен кейін қандағы аммиак деңгейлеріне талдау жүргізу керек.

### *Жүктілік немесе лактация кезінде*

Вальпроатты қолдануға болмайды:

- қолайлы баламалы ем болмаған жағдайды қоспағанда, жүктілік кезінде.
- Бала тууға қабілетті әйелдерде, Жүктілікті болдырмау бойынша бағдарлама шарттары орындалатын жағдайларды қоспағанда.

### **Жүктілік**

#### *Тератогенділігі және неврологиялық дамуына әсері*

Вальпрой қышқылының монотерапиясы сияқты, вальпрой қышқылымен политерапия да 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 даму ақаулары**

Мета-талдаулардан алынған деректер (регистрлер мен когортты зерттеулерді қоса) жүктілік кезінде вальпроатпен монотерапия түрінде ем қабылдаған эпилепсиямен ауыратын әйелдердің балаларының 10,73%-ы дамудың туа біткен ақауынан зардап шегетінін көрсетті (95% СА: 8,16-13,29), бұл қаупі 2-3%-ға жуықты құрайтын жалпы популяцияға қарағанда бұл дамудың негізгі туа біткен ақауының үлкен қаупі болып табылады. Қауіп дозаға тәуелді, бірақ одан төмен қауіп болмайтын шектік доза анықталмаған.

Қолда бар деректер кіші және ауыр даму ақауларының туындау жиілігінің

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса):  
Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

үлкендігін көрсетті. Жиірек бақыланатын даму ақауы жүйке түтікшесінің ақауы (шамамен 2-ден 3%-ке дейін), бет дисформизмі, таңдай мен еріннің туа біткен жарығы, краниостеноз, жүрек ақауы, бүйрек және несеп жүйесінің даму ақаулары (атап айтқанда, гипоспадия), аяқ-қол дамуының ақаулары (оның ішінде кәрі жіліктің екі жақты аплазиясы), сондай-ақ организмнің әртүрлі жүйелеріне байланысты басқа да аномалиялар болып табылады.

### **Неврологиялық даму бұзылулары**

Зерттеулер жүктілік кезінде аналары вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде вальпроат неврологиялық даму бұзылыстарының жатыршылық қаупін ұлғайтатынын көрсетті. Ықтимал қауіп дозаға байланысты, бірақ одан төмен қауіп болмайтын шектік доза қолда бар деректер негізінде анықталмайды. Жүктіліктің барлық уақыты қауіп кезеңіне жатуы мүмкін.

Вальпроат қабылдаған аналардан туған мектеп жасына дейінгі балалардың зерттеулері 30-40% балаларда сөйлеудің дамуы, кеш жүру, интеллектуалдық қабілет деңгейінің төмендеуі, нашар тілдік дағдылар (сөйлеу және түсіну) және жадымен проблемалар сияқты ерте даму іркілістері барын көрсетті.

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

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

Шектеулі деректерге сәйкес вальпроаттың құрсақшылық әсеріне ұшыраған балаларда, аса жоғары белсенділікпен назар аударудың тапшылығы синдромының (АЖНАТС) симптомдары дамуы әбден мүмкін.

### **Бала тууға қабілетті әйелдер**

Депакин® Хроносфера™ препаратын емнің басқа әдістері тиімсіз немесе жағымсыздығы болған жағдайларды қоспағанда, бала тууға қабілетті әйелдерге қолдануға болмайды. Егер ешбір басқа ем жасау мүмкін болмаса, Депакин® Хроносфера™ препаратымен емді егер Жүктілікті

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса): Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

болдырмау бойынша бағдарлама шарттары орындалса ғана бастауға болады, атап айтқанда:

- пациент әйелдің жүкті болмауы (ем басында және ем кезінде ұдайы белгілі бір уақыт аралығында сезімталдығы 25 мХБ/мл кем емес теріс плазманы пайдаланумен жүктілікке тест ).
- пациент әйел контрацепцияның ең кемі бір тиімді әдісін пайдаланады.
- пациент әйелдің жүктілік кезіндегі вальпроат қолданудың қаупі мен пайдасы туралы хабардар болуы.

Бала тууға қабілетті әйелдерде ем кезінде пайда-қаупінің арақатынасын ұдайы белгілі бір уақыт аралығында мұқият қайта бағалау керек (жылына бір реттен сирек емес).

#### Құрамында эстроген бар препараттар

Құрамында эстроген бар гормональді контрацептивтерді қоса, құрамында эстроген бар препараттар вальпроат клиренсін арттыруы мүмкін, бұл сарысуда вальпроат концентрациясының төмендеуіне әкелуі және вальпроат тиімділігінің әлеуетті төмендеуіне әкелуі мүмкін.

#### Егер әйел жүктілікті жоспарласа

Егер әйел жүктілік жоспарласа эпилепсия емдеуде тәжірибесі бар маман вальпроатпен емді қайта бағалауы және емнің баламалы нұсқасын қарастыруы тиіс. Барлық мүмкіндікті тиісінше баламалы емге ұрықтануға дейін және контрацепция пайдалануды тоқтатқанға дейін ауысу үшін пайдалануға тырысу керек. Егер ауысу мүмкіндігі болмаса, әйел отбасын жоспарлауға қатысты негізделген шешімді қабылдауды қамтамасыз етуі үшін вальпроаттың сәби болашағы үшін қаупіне қатысты қосымша кеңес алуы тиіс.

Жүктілікке дейін және жүктіліктің басында фольй қышқылын қолдану жүктіліктің барлық жағдайларында дамуы мүмкін жүйке түтігі ақауының қаупін азайтуы мүмкін. Алайда, қолда бар айғақтар бұл вальпроат әсері нәтижесіндегі туа біткен ақау дамуын болдырмайтынын болжамайды.

#### Жүкті әйелдер

Жүктілікте эпилепсияны емдеу үшін баламалы ем болмаған жағдайларды қоспағанда, вальпроат қарсы көрсетілімде.

Егер вальпроат пайдаланушы әйелдер жүкті болса, оны дереу баламалы ем нұсқаларын қарастыру үшін маманға жіберу керек.

Жүктілік кезіндегі анасының гипоксиямен бірге тонус-клонустық ұстамалары және эпилепсиялық статусы анасы үшін де, анасының жатырындағы сәби үшін де өлім қаупі болуы мүмкін.

Егер жүктіліктегі вальпроаттың белгілі қаупіне қарамастан және баламалы

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса):  
Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

емді мұқият қарастырғаннан кейін жеке-дара жағдайларда жүкті әйел эпилепсия емі үшін вальпроат алуы тиіс болса, мына жағдайларда алады:

- ең төмен тиімді дозаны пайдалану керек;
- оларды күні бойы қабылдау үшін вальпроаттың тәуліктік дозасын бірнеше аз дозаға бөлу керек.

Босап шығуы ұзаққа созылатын дәрілік түрін қолдану плазмадағы жоғары шындық концентрациясынан аулақ болу үшін басқа кез келген дәрілік түрден басымдық беруі мүмкін.

Жүктілік кезінде вальпроат пайдаланатын барлық пациент-әйелдерді және олардың жұптастарын вальпроат әсеріне ұшырайтын жүктілікке қатысты бағалау және ақылдасу үшін тератологияда тәжірибесі бар маманға жіберу керек.

- жүйке түтігінің ақаулары немесе басқа мальформациялардың болжамды туындауын анықтау мақсатында арнайы пренатальді мониторинг жүргізу керек.

#### Босануға дейін

Босанғанға дейін анадан, тромбоциттер, фибриноген деңгейлерін және қан ұю уақытын (белсендірілген ішінара тромбопластин уақыты: БІТУ) анықтауды қоса, коагуляциялық тестілер жүргізілуі тиіс.

#### Жаңа туған нәрестелердегі қауіп

• Жүкті кезінде аналары вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде геморрагиялық синдромның жеке-дара жағдайлары дамығаны туралы хабарланды. Бұл геморрагиялық синдром тромбоцитопениямен, гипофибриногенемиямен байланысты және/немесе қан ұю факторының құрамы төмендеуімен шартталуы мүмкін. Сондай-ақ өліммен аяқталған афибриногенемия дамуы туралы мәлімделген. Бұл геморрагиялық синдромды фенобарбиталдан және бауырдың микросомальді ферменттерінің басқа индукторларынан туындайтын К дәруменінің тапшылығынан айыра білу керек. Аналарындағы гемостаз тесттерінің қалыпты нәтижелері жаңа туған нәрестелердегі гемостаз бұзылуын жоққа шығармайды. Сондықтан вальпроат қабылдаған аналардан туған жаңа туған нәрестелерде қандағы тромбоциттер санын және фибриногеннің плазмалық концентрациясын, қан ұюының факторын және коагулограмманы міндетті түрде анықтау керек.

• Аналары жүктіліктің III триместрінде вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде гипогликемия жағдайлары туралы хабарланған.

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

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса): Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең



- Егер аналары жүктіліктің соңғы триместрі кезінде вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде тоқтату синдромы (атап айтқанда, ажитация, ашушаңдық, шамадан тыс қозғыштық, күйгелектік, гиперкинезия, тонус бұзылуы, тремор, құрысулар, тамақ ішу бұзылыстары) туындауы мүмкін.

### ***Постнатальді мониторинг / балалардың мониторингі***

Жүктілік кезінде вальпроат әсеріне ұшыраған балалардың неврологиялық мінез-құлқына мұқият мониторинг жүргізу керек, және қажет болған жағдайда мүмкіндігінше ерте жағымды ем бастау керек.

### **Лактация кезеңі**

Вальпроаттың емшек сүтімен организмнен шығарылуы ана плазмасындағы мөлшерінің 1-ден 10%-ына дейін құбылып отырады. Вальпроатпен емделген әйелдер жаңа туған нәрестелерді /сәбилерді емізгенде гематологиялық бұзылулар анықталды. Бала үшін емшек емудің пайдасын және әйел үшін препаратпен емнің пайдасын ескере отырып, бала емізуді тоқтату туралы немесе Депакин® Хроносфера™ препаратымен емді тоқтату/бас тарту туралы шешім қабылдануы тиіс.

### **Фертильділік**

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

*Препараттың көлік құралдарын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпал ету ерекшеліктері.*

Әсіресе біріктірілімдегі антиконвульсивті ем немесе ұйқышылдықты күшейтуге қабілетті басқа препараттармен Депакин® Хроносфера™ препаратының біріктірілімі жағдайында ұйқышылдықтың туындау қаупі туралы пациентке ескерту керек.

## **Қолдану жөніндегі нұсқаулар**

### **Қыз балалар және бала тууға қабілетті әйелдер**

Вальпроатпен емдеуді эпилепсияны емдеуде тәжірибесі бар маманның бақылауымен бастаған және жүргізген жөн. Вальпроатты емдеудің басқа әдістері тиімсіз немесе жақпайтын жағдайларды қоспағанда, қыздар мен бала тууға қабілеті бар әйелдерде пайдалануға болмайды. Бұл жағдайда вальпроатты пайдаланатын пациент әйелдер арасында жүктілікті

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса):  
Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

болдырмау жөніндегі бағдарламаға сәйкес вальпроат тағайындалады және босатылады.

Депакин® Хроносфера™ балаларда (егер олар жұмсақ тамақты жұта алатын болса) немесе жұтытуда қиындық сезінетін ересектерде қолдануға қолайлы дәрілік түр болып табылады.

Депакин® Хроносфера™ босап шығуы ұзаққа созылатын Депакиннің дәрілік түрі болып табылады, ол шектік плазмалық концентрациялардың төмендеуіне әкеледі және 24-сағаттық кезең ішінде неғұрлым біртекті концентрацияны қамтамасыз етеді.

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

### ***Дозалау режимі***

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

Орташа тәуліктік доза тәулігіне 20-30 мг/кг құрайды. Дегенмен, егер эпилепсиялық ұстамаларды бұндай дозаларда бақылау мүмкіндігі болмаса, оларды жоғарылатуға болады, бұл арада пациенттер мұқият бақылауда болуы тиіс.

Нәрестелер мен балалар үшін әдеттегі доза күніне 30 мг/кг құрайды. Ересектер үшін әдеттегі доза тәулігіне 20-30 мг/кг құрайды. Егде пациенттер үшін дозаны ұстамалар бақылауын ескере отырып, анықтайды. Тәуліктік доза жасына және дене салмағына байланысты анықталады, дегенмен, вальпроатқа елеулі жекеше сезімталдықты ескерген жөн.

Тәуліктік доза, қан сарысуындағы препарат концентрациясы және емдік әсері арасындағы нақты өзара байланыс анықталған жоқ: дозаны негізінен пациенттің емге жауабы негізінде белгілеу керек.

Егер эпилепсиялық ұстамалар бақылауға келмесе, немесе жағымсыз әсерлерге күдік бар болса, плазмада вальпрой қышқылының деңгейін анықтауды клиникалық бақылаумен қатар қарастыру керек. Тиімді емдік диапазоны әдетте 40 -100 мг/л (300 - 700 мкмоль/л) құрайды.

### ***Қабылдау уақытын көрсете отырып қолдану жиілігі***

Ішке қабылдауға арналған.

Бұл дәрілік препаратты күн сайын 1 немесе 2 бөлінген дозалар түрінде, дұрысы тамақтану кезінде қабылдаған жөн.

Эпилепсия жақсы бақыланғанда тәуліктік бір реттік доза ретінде қолданылуы мүмкін.

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса): Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

Препаратты жұмсақ тамаққа, салқын немесе бөлме температурасындағы сусындарға (йогурт, апельсин шырыны, жеміс-жидек езбесі және т.б.) қосып қабылдау керек. Ыстық тамақпен немесе ыстық сусындармен (сорпа, кофе, шай және т.б.) бірге қабылдауға болмайды.

Препаратты түйіршіктері емізік тесіктерін бітеп тастауы мүмкін болғандықтан, балалардың емізігі бар бөтелкесіне салып қабылдауға болмайды.

Егер препаратты сұйықтықпен қабылдаса, соңында стақанды аз мөлшердегі сумен шайқап, сол суды ішу керек, өйткені түйіршіктер стақан қабырғасына жабысып қалуы мүмкін.

Қоспаны үнемі шайнамай, бірден қабылдау керек. Оны сақтауға және кейін пайдалануға қалдыруға болмайды.

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

#### Емнің басында:

- тиісті бақылау Депакиннің босап шығуы жылдам немесе ұзаққа созылатын дәрілік түрі көмегімен жететін пациенттерге Депакин® Хроносфера™ препаратына ауысқанда тәуліктік дозаны ұстану керек

– егер пациент емдеуден өтіп жүрген болса және басқа да эпилепсияға қарсы препараттар қабылдаса, оңтайлы дозаға жету үшін Депакин® Хроносфера™ препаратымен емдеуді шамамен екі апта бойы біртіндеп енгізу керек, содан кейін қажет болғанда, бір мезгілде қабылданатын препараттар дозасын ем тиімділігіне қарай азайтады.

– басқа эпилепсияға қарсы препараттар қабылдамайтын пациенттер оңтайлы дозаға шамамен бір апта ішінде жету үшін дозаны 2-3 күн сайын сатылап ұлғайту керек.

– қажет болғанда басқа эпилепсияға қарсы дәрілермен политерапияны біртіндеп бастау керек.

#### ***Артық дозаланған жағдайда қабылдануы тиіс шаралар***

Жаппай жедел уланудың клиникалық белгілері, әдетте, бұлшықет гипотониясымен, гипорефлексиямен, миоз, тыныс алу функциясының бұзылуымен және метаболизмдік ацидозбен, гипотониямен және коллапс/кардиоваскулярлық шокпен тереңдігі көп немесе аз болуы мүмкін команы қамтиды.

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса): Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

Ми ісінуіне қатысты бассүйекішілік гипертензияның сирек жағдайлары сипатталған.

Стационардағы пациенттерді емдеу мыналарды қамтиды: клиникалық көрсетілімдер болған кезде асқазанды шаю, тиімді диурезді ұстап тұру, жүрек-қантамыр және тыныс алу жүйелерінің жағдайын бақылау. Өте ауыр жағдайларда, қажет болса, экстраренальді диализ жүргізуге болады.

Әдетте бұндай улану жағдайларында болжам жағымды. Осыған қарамастан, өліммен аяқталудың бірнеше жағдайлары тіркелген.

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

**Дәрілік препаратты стандартты қолданған кезде байқалатын жағымсыз реакциялардың сипаттамасы және осы жағдайда қабылдауға тиісті шаралар**

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*

- экстрапирамидалық бұзылыстар (нейровизуализация нәтижелері бойынша ми атрофиясын анықтаумен байланысты болуы мүмкін)
- ступор немесе летаргия, құрысу ұстамалары, емді тоқтатқанда немесе дозаны төмендеткенде регрессиясы бар, кейде өтпелі комаға әкелетін (энцефалопатия) (политерапия уақытында жиі, әсіресе фенобарбиталмен немесе топираматпен немесе вальпроаттың дозасын күрт жоғарылатудан кейін)
- седация, есте сақтау бұзылыстары, бас ауруы, нистагм, жүрек айнуы немесе бас айналуы
- естімей қалу
- 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, емдеуді тоқтатусыз басылатын диарея

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса): Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

- шаштың уақытша және/немесе дозаға байланысты түсуі
- гипонатриемия
- қан кетулер
- дене салмағының жоғарылауы (салмақтың жоғарылауы поликистозды аналық бездер синдромы даму қаупінің факторы болып табылатындықтан, пациенттің салмағы мұқият бақылануы тиіс)
- анемия, тромбоцитопения, дозаға байланысты тромбоцитопения, әдетте жүйелі түрде және қандай да бір клиникалық зардаптарсыз байқалады; симптомсыз тромбоцитопения кезінде мүмкіндігінше тромбоциттер деңгейін ескере және ауруды бақылай отырып, препараттың дозасын сәл төмендету әдетте тромбоцитопенияның басылуына әкеледі
- сананың шатасуы, елестеулер, озбырлық, ажитация, зейін қою бұзылыстары (негізінен балаларда)
- бауыр аурулары
- етеккір оралымы бұзылуы
- несепті ұстай алмау

*Жиі емес*

- лейкопения, панцитопения
- кома, энцефалопатия, летаргия (кейде өтпелі комаға әкелетін (энцефалопатия)), емді тоқтатқанда немесе дозаны төмендеткенде регрессиясы бар, (политерапия уақытында жиі, әсіресе фенобарбиталмен немесе топираматпен біріктірілімде немесе вальпроаттың дозасын күрт жоғарылатудан кейін)
- қайтымды Паркинсон синдромы (нейровизуализация нәтижелері бойынша ми атрофиясын анықтаумен байланысты болуы мүмкін), атаксия, парестезия
- экссудативті плеврит
- өліммен аяқталуы мүмкін, емді ерте тоқтатуды талап ететін панкреатит
- бүйрек жеткіліксіздігі
- ангионевроздық ісіну, тері реакциялары, шаш аурулары (мысалы, шаштың аномальді құрылымы, шаш түсінің өзгеруі, шаштың аномальді өсуі)
- антидиурездік гормонның талапқа сай емес сөлініс синдромы (АГТЕСС), гиперандрогения (гирсутизм, вирилизм, акне, андрогендік алопеция және/немесе андрогендер деңгейінің артуы)
- гипотермия, шеткері ісінудің ауыр емес түрі
- аменорея
- сүйектің минералды тығыздығының төмендегені, остеопения, остеопороз

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса):  
Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

және сынулар (Депакин® Хроносфера™ препаратымен ұзақ емдегенде). Депакин® Хроносфера™ препаратының сүйек метаболизміне әсер ету механизмі белгісіз.

#### *Сирек*

- сүйек кемігінің аплазиясы немесе шынайы эритроцитарлық аплазия, агранулоцитоз, макроцитарлық анемия, макроцитоз
- ең болмағанда бір коагуляциялық фактордың төмендеуі, коагуляция тесттерінің аномальді нәтижелері (мысалы, протромбиндік уақыттың жоғарылауы, ішінара белсендірілген тромбопластиндік уақыттың артуы, тромбиндік уақыттың ұлғаюы, ХҚҚ жоғарылауы), В8 дәруменінің тапшылығы (биотин)/ биотинидаза тапшылығы
- диплопия
- симптомсыз және үдемелі бастамамен когнитивті бұзылулар (олар толық деменцияға дейін өршуі мүмкін), олар емдеуді тоқтатқаннан кейін бірнеше аптадан бірнеше айға дейін қайтымды болуы мүмкін (мидың атрофиясын анықтаумен байланысты болуы мүмкін)
- энурез, тубулоинтерстициальді нефрит
- гипотиреоз
- гипераммониемия (әсіресе политерапия кезінде және препарат тоқтатуды талап етпейтін кезде бауырдың функционалдық сынамалары көрсеткіштерінің өзгерістері болмағандағы оқшауланған және орташа. Неврологиялық симптомдармен гипераммониемия жағдайлары туралы, олар комаға дейін жетуі мүмкін; қосымша талдаулар жүргізуді қажет етеді)
- миелодисплазиялық синдром
- семіздік
- сперматогенезге әсері (атап айтқанда, сперматозоидтар қозғалғыштығының шектелуі), аналық без поликистозы
- уытты эпидермалық некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, полиморфты эритема, DRESS-синдромы (эозинофилиямен және жүйелік білінулермен бірге жүретін дәрілік тері реакциялары) немесе дәрінің жағымсыздық синдромы
- жедел жүйелі қызыл жегі, рабдомиолиз
- мінез-құлық бұзылуы, психомоторлық аса жоғары белсенділік, оқып-үйренуге қабілетсіздік (негізінен балаларда)

#### *Жиілігі белгісіз*

–Туа біткен мальформациялар және неврологиялық дамудың бұзылыстары

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса): Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

**Күтілетін дәрілік реакциялар туындаған кезде медицина қызметкеріне, фармацевтика қызметкеріне немесе дәрілік препараттардың тиімсіздігі туралы хабарламаны қоса, дәрілік препараттарға жағымсыз реакциялар (әсерлер) бойынша ақпараттық деректер базасына тікелей жүгіну қажет**

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитетінің «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды ұлттық сараптау орталығы» ШЖҚ РМК

<http://www.ndda.kz>

### **Қосымша мәліметтер**

#### ***Дәрілік препараттың құрамы***

250 мг немесе 500 мг бір пакеттің ішінде

*белсенді зат* - 166,76 мг немесе 333,10 мг натрий вальпроаты, 72,61 мг немесе 145,14 мг вальпрой қышқылы (натрий вольпроатына шаққанда – сәйкесінше 250,00 немесе 500,00 мг).

*қосымша заттар*: қатты парафин, глицерин дибегенаты.

#### ***Сыртқы түрінің иісінің, дәмінің сипаттамасы***

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

### **Шығарылу түрі және қаптамасы**

Пакеттерге 250 мг дозалы 0.75 г препарат немесе 500 мг дозалы 1.5 г препарат салынған.

30 немесе 50 пакет медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады.

### **Сақтау мерзімі**

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

#### ***Сақтау шарттары***

25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецепт арқылы

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса): Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

### **Өндіруші туралы мәліметтер**

Санофи Винтроп Индустрия

196 рю дю Марешал Жюэ, Амийи, 45200, Франция

Тел.: +33 (0) 141247000

e-mail: info.fr@sanofi.com

### **Тіркеу куәлігінің ұстаушысы**

Санофи-авентис Франция

82 Авеню Распай, 94250 Жантйи, Франция

Тел.: +33 (0)1 41 24 70 00

e-mail: info.fr@sanofi.com

**Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттардың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және 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, Н.Назарбаев даңғылы 187 Б

Тел.: +7 (727) 244 50 97

Факс: +7 (727) 258 25 96

e-mail: [info.KZ@emailph4.aventis.com](mailto:info.KZ@emailph4.aventis.com);

[Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com](mailto:Kazakhstan.Pharmacovigilance@sanofi.com)

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса):

Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең

Шешімі: N027170

Шешім тіркелген күні: 02.03.2020

Мемлекеттік орган басшысының (немесе уәкілетті тұлғаның) тегі, аты, әкесінің аты (бар болса):

Асылбеков Н. А.

(Тауарлар мен көрсетілген қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті)

Осы құжат «Электронды құжат және электрондық цифрлы қол қою жөнінде» 2003 жылғы 7 қаңтардағы ҚРЗ 7-бабы 1-тармағына сәйкес қағаз түріндегі құжатқа тең