Дәрілік заттардың тапшылығы туралы хабарлама

06.03.2026

Депакин® Хроносфера™ (ХПА: Вальпрой қышқылы)

250 мг немесе 500 мг әсер етуі ұзартылған түйіршіктер, 30 немесе 50 пакеттер

Құрметті медицина қызметкерлері,

«Санофи» компаниясы медицина қызметкерлеріне Депакин® Хроносфера™ (ХПА: вальпрой қышқылы) 250 мг немесе 500 мг әсер етуі ұзартылған түйіршіктер түрінде шығарылатын 30 немесе 50 қалташадағы дәрілік препараттың тапшылығы туралы хабарлайды.

Жағдайға шолу

- **«Санофи» компаниясы өндірістік қуаттың шектелуіне байланысты вальпроат дәрілік түрлерінің уақытша тапшылығы туралы денсаулық сақтау қызметкерлеріне хабарлайды. Бұл Қазақстан Республикасындағы Депакин® Хроносфера™ (ХПА: вальпрой қышқылы), 250 мг немесе 500 мг әсер етуі ұзартылған түйіршіктер түрінде шығарылатын 30 немесе 50 қалташадағы дәрілік препаратына қатысты.**
- **Бұл тапшылық Қазақстан Республикасына әсер етеді.**
- **Бұл тапшылық 2026 жылдың наурызында басталады деп болжануда.**
- **Бұл тапшылық өндірушіден алынған ақпаратқа сәйкес 2026 жылдың тамызының екінші жартысына дейін созылады деп болжануда.**
- **Бұл тапшылық Депакин® Хроносфера™, 250 мг немесе 500 мг әсер етуі ұзартылған түйіршіктер түрінде шығарылатын дәрілік препаратының қауіпсіздігіне, тиімділігіне немесе сапасына қатысты мәселелерге байланысты емес.**

Тапшылық салдарын жеңілдету шаралары

Тапшылық салдарымен күресу үшін медицина қызметкерлері төмендегі ұсыныстарды ескеруі тиіс.

Осы хат жазылған күннен бастап және қосымша хабарламаға дейін медицина қызметкерлеріне әсер етуі ұзартылған түйіршіктер түрінде шығарылатын дәрілік препаратты алмастыру мүмкіндігін қарастыру ұсынылады:

• «Санофи» компаниясы Депакин® Хроносфера™ 500 мг немесе 250 мг түйіршіктерді қабылдайтын пациенттерді Депакин Хроно, 500 мг, қабықпен қапталған, әсер етуі ұзартылған, бөлінетін таблеткаларға ауыстыруды ұсынады; 250 мг дозасын алу үшін немесе жұтуы қиындаған пациенттер үшін таблетканы екіге бөлуге болады.

Тапшылық кезінде медицина қызметкерлеріне Депакин® Хроносфера™ 250 мг немесе 500 мг препараттарын бұрыннан қабылдап жүрген және қолайлы баламасы жоқ пациенттерді дәрілік затпен қамтамасыз ету мақсатында бұл препараттарды бұрын қолданбаған пациенттерге тағайындамау ұсынылады.

Қосымша ақпарат алу үшін Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК-ға жүгініңіз: http://www.ndda.kz

Тапшылық туралы жалпы мәліметтер

Депакин® Хроносфера™ препаратын қолдану көрсетілімдері**:**

- ересектер мен балалардағы эпилепсияны монотерапия ретінде немесе эпилепсияға қарсы басқа препараттармен біріктіре отырып, жайылған (клонустық, тонустық, тонус-клонустық, абсанс, миоклонустық және атониялық ұстамаларды; Леннокс–Гасто синдромын), сондай-ақ фокальды эпилепсияны (екіншілік жайылумен немесе онсыз өтетін фокальді ұстамаларды) емдеу.
- егер бензодиазепинмен кезеңдік профилактика тиімсіз болса, балаларда асқынған фебрильді құрысулар критерийлеріне сай келетін бір немесе бірнеше фебрильді құрысулардан кейін құрысулардың қайталануының профилактикасы.
- ересектердегі биполярлық аффективті бұзылысты емдеу және оның профилактикасы.

Уақытша тапшылықтың себебі

Тапшылық «Санофи» компаниясының өндірістік қуатының уақытша шектелуіне байланысты туындап отыр.

«Санофи» компаниясы іске асырған жеңілдету шаралары:

«Санофи» компаниясы өндірістік қуатты ұлғайту және жеткізілімдердің қалыпты деңгейін мүмкіндігінше қысқа мерзімде қалпына келтіру үшін барынша күш салуда.

Дәрілік заттардың тапшылығы туралы хабарламаның себебі

Өндірістік қуаттың уақытша шектелуіне байланысты «Санофи» компаниясы вальпрой қышқылы негізіндегі препараттарды өндіруде қиындықтарға тап болып отыр. Осы хабарлама медицина қызметкерлерін жеткізілімдердің ағымдағы барысы туралы ақпараттандыру және осы кезеңде пациенттерге медициналық көмек көрсету бойынша ұсыныстар беру мақсатында әзірленді.

Пациенттерді бақылау

- Медицина қызметкерлері вальпрой қышқылының басқа дәрілік түрлеріне ауыстырылған пациенттерді тұрақты бақылауды қамтамасыз етуі тиіс.
- Медицина қызметкерлеріне ДП кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарламалар жүйесі арқылы хабарлаған жөн.
  Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК
  Мекенжайы: Астана қ., А. Иманов көш., 13-үй
  Тел.: +7 (7172) 235 135

Электронды пошта: Farm@dari.kz
Интернет-сайт: www.ndda.kz

Компанияның байланыс арнасы

Қосымша медициналық ақпарат алу үшін «Swixx Biopharma (Свикс Биофарма)» ЖШС-іне kazakhstan.info@swixxbiopharma.com электронды поштасы немесе +7 727 355 85 05 телефон нөмірі арқылы хабарласуыңызға болады.

Қосымшалар:

1. Депакин Хроносфера, 250 мг және 500 мг (РК-ЛС-5№013589; РК-ЛС-5№013590) **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТЫНЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**
2. Депакин Хроносфера (ЛП-№(003048)-(РГ-RU)) **ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТЫНЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ**

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау комитеті»
РММ төрағасының
2025 ж. «__08__» ____18_____
№N088230, N088231 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

▼ Дәрілік препарат қауіпсіздік туралы жаңа мәліметтерді жылдам анықтауға ықпал ететін қосымша мониторингке жатады. Бұл қауіпсіздігі жөніндегі жаңа ақпаратты қысқа мерзімде анықтауға мүмкіндік береді. Кез келген күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау өтінімімен денсаулық сақтау жүйесінің қызметкерлеріне жүгінеміз.

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Депакин Хроносферасы, 250 мг, әсер етуі ұзаққа созылатын түйіршіктер
Депакин Хроносферасы, 500 мг, әсер етуі ұзаққа созылатын түйіршіктер

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Натрий вальпроаты

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Депакин Хроносфера сашедегі 250 мг әсер етуі ұзаққа созылатын түйіршіктер.
Бір сашенің ішінде
белсенді зат – 250 мг натрий вальпроаты 166,76 мг натрий вальпроаты түрінде және 72,61 вальпрой қышқылы түрінде.
Депакин Хроносфера сашедегі 500 мг әсер етуі ұзаққа созылатын түйіршіктер.
Бір сашенің ішінде
белсенді зат – 500 мг натрий вальпроаты 333,10 мг натрий вальпроаты түрінде және бір сашедегі 145,14 вальпрой қышқылы түрінде.
Дәрілік препараттың құрамында болуы ескерілуі керек қосалқы заттар: препарат құрамында сашеде 23 мг (250 мг доза үшін) және 46 мг (500 мг доза үшін) натрий бар, ол ДДҰ ұсынған ересектердегі 2 г натрийдің тәуліктік дозасына, тиісінше 1,2% және 2,3% баламалы.
Қосымша заттардың толық тізімін 6.1-тармақтан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Әсер етуі ұзаққа созылатын түйіршіктер.
Ақ дерліктен сәл сарғыш түске дейінгі балауыз тәрізді микротүйіршіктер. Түйіршіктер агломерат түзбей еркін ағатын болуы тиіс.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

- ересектер мен балалардағы эпилепсияда монотерапия ретінде немесе эпилепсияға қарсы басқа препараттармен біріктіріп, жайылған (клонустық, тонустық, тонус-клонустық, абсанс, миоклонустық және атониялық ұстамалар; Леннокс–Гасто синдромы), сондай-ақ фокальді эпилепсияны (салдарлық кең жайылған немесе онсыз фокальді ұстамаларды) емдеу.

- егер бензодиазепинмен үзілісті профилактика тиімсіз болса, балаларда асқынған фебрильді құрысулар критерийлеріне сай келетін бір немесе бірнеше фебрильді құрысулардан кейін құрысулардың қайталануының профилактикасында.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

<u>*Репродуктивті потенциалы бар қыздар мен әйелдер*</u> Вальпроатпен емдеуді эпилепсияны емдеуде тәжірибесі бар маман дәрігер бастауы және бақылауы керек. Вальпроатты емдеудің басқа әдістері тиімсіз немесе жақпайтын жағдайларды қоспағанда, қыздар мен бала туу потенциалы бар әйелдерде қолдануға болмайды. Бұл жағдайда вальпроат вальпроаттарды қолдану кезінде Жүктіліктің алдын алу бағдарламасына сәйкес тағайындалады және босатылады (4.3 және 4.4 бөл. қараңыз).

Жасөспірімдер мен репродуктивті потенциалы бар еркектер Вальпроатпен емдеуді эпилепсияны емдеуде тәжірибесі бар маманның бастауы және бақылауы ұсынылады (4.4 және 4.6 бөл. қараңыз).

Депакин Хроносфера препараты балаларда (егер олар жұмсақ тағамды жұта алатын болса) немесе жұтынуда қиындық сезінетін ересектерде қолдануға қолайлы дәрілік түр болып табылады.

Депакин Хроносфера препараты босап шығуы ұзаққа созылатын вальпроаттың 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 қолайлырақ болады.

Дозалау режимі

Бастапқы тәуліктік доза әдетте дене салмағының 10-15 мг/кг құрайды, бұдан кейін оны тиімді дозаға жеткенге дейін арттырады («Емнің басталуы» қара).

Орташа доза тәулігіне дене салмағының 20-30 мг/кг құрайды. Алайда, егер эпилепсиялық ұстамалар мұндай дозаларда бақыланбайтын болса, оларды пациенттер мұқият бақылауда ұстай отырып, жоғарылатуға болады.

Сәбилер мен балалар үшін әдеттегі доза тәулігіне дене салмағының 30 мг/кг құрайды.

Ересектер үшін әдеттегі доза тәулігіне 20-30 мг/кг дене салмағын құрайды.

Егде жастағы пациенттер үшін дозаны эпилепсиялық ұстамаларды бақылау негізінде анықтау керек.

Тәуліктік доза пациенттің жасына және дене салмағына байланысты анықталады, дегенмен, вальпроатқа елеулі жекелей сезімталдықты ескерген жөн.

Тәуліктік доза, препараттың қан сарысуындағы концентрациясы мен емдік әсері арасындағы нақты байланыс анықталған жоқ: доза негізінен пациенттің емдеуге клиникалық жауабы негізінде анықталады. Егер эпилепсиялық ұстамалар бақылауға келмесе, немесе жағымсыз әсерлерге күдік бар болса, плазмада вальпрой қышқылының концентрациясын анықтауды клиникалық бақылаумен қатар қарастыру керек. Тиімді емдік диапазоны әдетте 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л) құрайды.

Пациенттердің ерекше топтары

<u>*Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*</u>

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерге дозаны азайту қажет болуы мүмкін, ал гемодиализдегі пациенттерге дозаны арттыру қажет болуы мүмкін. Вальпроат диализ кезінде шығарылады (4.9 бөл. қараңыз). Дозаны пациенттің клиникалық бақылауына сәйкес өзгерту керек (4.4 бөл. қараңыз).

Қолдану тәсілі

Ішке қабылдау үшін.

Бұл дәрілік препаратты күн сайын 1 немесе 2 бөлінген дозалар түрінде, дұрысы тамақтану кезінде қабылдау керек. Эпилепсия жақсы бақыланғанда тәуліктік бір реттік доза ретінде қолданылуы мүмкін.
Депакин Хроносфера препаратын жұмсақ тамаққа немесе салқын немесе бөлме температурасындағы сусындарға (йогурт, апельсин шырыны, жеміс-жидек езбесі және т. б.) қосып қабылдау керек.
Депакин Хроносфера препараты ыстық тамақпен немесе сусындармен (сорпа, кофе, шай және т. б.) қабылдауға болмайды.
Депакин Хроносфера препараты балалар бөтелкесінде қабылдауға болмайды, өйткені түйіршіктер емізікті бітеп тастауы мүмкін.
Депакин Хроносфера препараты сұйықтықпен қабылдағанда, стақанды аз мөлшердегі сумен шайқап, сол суды ішу керек, өйткені түйіршіктер стақан қабырғасына жабысып қалуы мүмкін.
Қоспаны үнемі шайнамай, бірден қабылдау керек. Оны кейінірек сақтауға және қабылдауға болмайды.
Босап шығу үдерісінің ұзақтығынан және құрамындағы қосымша заттардың түріне қарай, түйіршіктердің инертті матрицасы асқазан-ішек жолында сіңбейді, ол әсер ететін белсенді зат босап шыққаннан кейін нәжіспен бірге шығарылады.
Емдеудің басталуы:

- тиісті бақылауға Депакин препаратының 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 натрий вальпроат препаратымен емдеуді шамамен 2 апта бойы біртіндеп бастау керек, содан кейін қажет болғанда, бір мезгілде қабылданатын препараттар дозасын ем тиімділігіне қарай азайтады.
- басқа эпилепсияға қарсы препараттарды қабылдамайтын пациенттер үшін дозаны шамамен 1 апта ішінде оңтайлы дозаға қол жеткізу мақсатында 2–3 күн сайын кезең-кезеңімен ұлғайту керек.
- қажет болғанда басқа эпилепсияға қарсы препараттармен біріктірілген емді біртіндеп бастау керек (4.5 бөл. қараңыз).

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- жарайтын альтернативті ем болмаған жағдайларды қоспағанда, жүктілік (4.4 және 4.6 бөл. қараңыз)
- - ұрпақ өрбіту потенциалы бар әйелдерге қолдану, жүктілікке жол бермеу жөніндегі Бағдарлама шарттары орындалатын жағдайларды қоспағанда (4.4 және 4.6 бөл. қара)
- анамнезінде вальпроатқа, семинатрий вальпроатына, вальпромидке немесе 6.1 бөлімде тізілген препараттың кез келген компоненттеріне аса жоғары сезімталдық
- жедел гепатит
- созылмалы гепатит
- пациенттің жеке немесе отбасылық анамнезінде, атап айтқанда, дәрілік препараттар тудырған ауыр гепатит жағдайлары
- бауыр порфириясы
- ядролық генде митохондриялық ферментті – γ-полимеразаны кодтайтын мутациядан (POLG, яғни Альперс–Гуттенлохер синдромы) туындаған бұрыннан бар митохондриялық бұзылулар және POLG-мен байланысты бұзылулардың бар екендігіне күдікті 2 жасқа дейінгі балалар (4.4 бөл. қараңыз)
- құрамында шайқурай бар препараттармен біріктірілген қабылдау (4.5 бөл. қараңыз)
- диагноз қойылған мочевина түзілу циклінің бұзылуы (4.4 бөл. қара)
- түзетілмеген гипокарнитинемиямен анықталған бастапқы жүйелі карнитин тапшылығы (4.4 бөл. қара)

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары
Ескертулер

Жүктіліктің алдын алу бағдарламасы

Вальпроат жоғары тератогендік потенциалға ие, ал құрсақ ішінде вальпроат әсеріне ұшыраған балаларда туа біткен ақаулар дамуы мен жүйке-психикалық дамудың бұзылуы қаупі жоғары (4.6 бөл. қара). Вальпроатты емнің басқа әдістері тиімсіз немесе әйел пациенттерге жағымсыздығы болған жағдайларды қоспағанда, бала туу потенциалы бар әйелдер мен қыздарға тағайындауға болмайды. Егер ешбір басқа ем жасау мүмкін болмаса, төменде келтірілген Жүктіліктің алдын алу бойынша бағдарламаға сәйкес ем жүргізу керек.

Депакин Хроносфера препараты келесі жағдайларда қарсы көрсетілімде:

- жүктілік кезінде, тиісті баламалы ем болмаған жағдайларды қоспағанда (4.3 және 4.6 бөл. қараңыз);
- ұрпақ өрбіту потенциалы бар әйелдерде, жүктілікке жол бермеу жөніндегі Бағдарлама шарттары орындалатын жағдайларды қоспағанда (4.3 және 4.6 бөл. қара).

Жүктіліктің алдын алу бойынша бағдарламаның шарттары

Препаратты тағайындайтын емдеуші дәрігер мыналарға көз жеткізуі керек:

- 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 құрсақ ішінде вальпроат әсеріне ұшыраған балаларда бұл қауіптің шамасын қоса, туа біткен ақаулар дамуы мен жүйке-психикалық дамудың бұзылуы қаупі болатынын түсінеді және растайды;
- пациент-әйел қажет болғанда ем бастар алдында және ем кезінде жүктілікке тест өту қажеттігін түсінеді;
- пациент контрацепция бойынша кеңес алады және пациент вальпроатпен барлық емдеу барысында үзіліссіз тиімді контрацепцияны (толық ақпарат алу үшін осы ескертудің «Контрацепция» бөл. қара) сақтауға қабілетті;
- 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 нұсқау алуы;
- пациент-әйел өзінің вальпроат қолдануға байланысты (қауіптермен жыл сайын танысу түрі) қауіпті және қажетті сақтық шараларын түсінгенін растайды.

Бұл шарттар ем тағайындайтын емдеуші дәрігер жүктіліктің қаупі жоқтығын растайтын маңызды себебі бар деп санайтын жағдайларды қоспағанда, қазіргі уақытта жыныстық қатынасқа түспейтін әйелдерге де қолданылады.

Қыздар

Препаратты тағайындайтын емдеуші дәрігер мыналарға көз жеткізуі керек:

- қыздың ата-анасы/қамқоршысы вальпроат қабылдайтын қызда менархе басталғаннан кейін дереу маманға қаралу керегін түсінеді;
- менархе басталған қыздың ата-анасы/қамқоршысы құрсақ ішінде вальпроат әсеріне ұшыраған балаларда бұл қауіптің шамасын қоса, туа біткен ақаулар дамуы мен жүйке-психикалық дамудың бұзылуы қаупі болатыны туралы толық ақпарат алған;
- менархе 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 алдын алу бойынша бағдарламаның барлық басқа шарттарын пайдалану қажеттігін ақылдасу керек. Емдеуші дәрігер қыздарды жыныстық жағынан толысқанға немесе кәмелетке жеткенге дейін альтернативті емге ауыстыру үшін барлық мүмкіндігін пайдалануы тиіс.

Жүктілікке тест

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

Контрацепция

Вальпроат тағайындалатын бала туу потенциалы бар 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, жатырішілік спираль немесе имплантат сияқты) немесе бөгегіш әдісін қоса, екі қосымша әдісін пайдалану керек. Контрацепцияның әдісін таңдағанда әр жағдайда жеке-дара істің мән-жайы пациент әйелмен талқылау арқылы бағалануы тиіс, бұл оның түсінігі болуына және 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 ықтимальды әкелуі мүмкін (4.5 бөл. қара). Препаратты тағайындайтын дәрігерлер құрамында эстроген бар препараттарды қабылдау немесе тоқтату кезінде клиникалық жауабын (эпилепсияны бақылау) бақылауы керек. Дегенмен, вальпроат гормональді контрацептивтердің тиімділігін төмендетпейді.

Дәрігердің емді жыл сайын қайта қарауы

Емдеуші дәрігер вальпроаттың пациент әйелді емдеу үшін неғұрлым қолайлы препарат болатын-болмайтындығына кемінде жылына 1 рет тексеруі 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 (4.6 бөл. қараңыз). Егер ауысу мүмкіндігі болмаса, әйел отбасын жоспарлауға қатысты негізделген шешімді қабылдауды қамтамасыз етуі үшін вальпроат қолданудың сәби болашағы үшін қаупіне қатысты қосымша кеңес алуы тиіс.

Жүктілік жағдайында

Егер вальпроат қабылдаған әйел жүкті болып қалса, оны дереу вальпроат емін қайта бағалау және альтернативті емді қарастыру үшін маманға қарату керек. Вальпроат қабылдап жүкті болып қалған пациент әйелдерді және олардың жұптастарын вальпроат әсеріне ұшыраған жүктілікке қатысты бағалау және ақылдасу үшін тератологиядан тәжірибесі бар маманға қарату керек (4.6 бөл. қараңыз).

Оқыту материалдары

Жүктілік кезінде денсаулық сақтау жүйесінің мамандарына көмек беру және пациент әйелдердің вальпроат әсерінен аулақ болуы үшін, Тіркеу куәлігінің ұстаушысы вальпроаттың тератогенділігі (дамудың туа біткен ақаулары) және фетоуыттылығы туралы (жүйке-психикалық дамудың бұзылуы) алдын алу шараларын күшейту үшін ақпараттық материалдар береді және вальпроатты бала туу потенциалы бар әйелдерде қабылдауға қатысты нұсқаулар және Жүктіліктің алдын алу бойынша бағдарлама туралы толық мәлімет береді. Пациентке арналған нұсқау және пациент картасын бала туу потенциалы бар вальпроат қабылдайтын 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 емдеуші дәрігердің және пациенттің (немесе оның заңды өкілінің) қолы қойылуы тиіс.

Репродуктивті потенциалы бар жасөспірімдер мен еркектерде вальпроаттарды қолдану

Ретроспективті зерттеу деректері ламотриджинмен немесе леветирацетаммен ем алған еркектерден туылған балалармен салыстырғанда ұрықтанудан 3 ай бұрын вальпроаттармен ем алған еркектерден туылған балаларда жүйке-психикалық дамудың бұзылу қаупінің жоғарылауын көрсетеді.

Сақтық шарасы ретінде препаратты тағайындайтын дәрігер репродуктивті потенциалы бар жасөспірімдер мен еркектерге осы ықтимал жоғары қауіп туралы хабарлауы керек (4.6 бөл. қараңыз) және пациентпен мыналарды талқылауы керек:

- емдеу кезінде және емдеуді тоқтатқаннан кейін кем дегенде 3 ай ішінде, олардың серіктестерін қоса, тиімді контрацепция қажет;
- вальпроатпен емдеу кезінде және оны тоқтатқаннан кейін кемінде 3 ай ішінде шәуһеттің донорлығына жол берілмейді (4.6 бөл. қараңыз).

Репродуктивті потенциалы бар жасөспірімдер мен еркектерді вальпроатпен емдеуді вальпроаттың ең қолайлы ем болып қала беретінін анықтау үшін препаратты тағайындайтын дәрігер үнемі бағалауы керек. Балалы болуды жоспарлап отырған еркек пациенттер үшін дәрігер пациенттермен емдеудің баламалы нұсқаларын қарастырып, талқылауы керек. Жеке жағдайлар жеке тәртіпте бағалануы тиіс. Эпилепсияны емдеуге мамандандырылған дәрігерден кеңес алу ұсынылады.

Қауіпті азайту бойынша құжаттар медицина қызметкерлері үшін, сондай-ақ репродуктивті потенциалы бар жасөспірімдер мен еркектер үшін қолжетімді. Вальпроат алатын репродуктивті потенциалы бар жасөспірімдер мен еркектерге пациентке арналған нұсқаулық берілуі керек.

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 (4.8 бөл. қараңыз). Бұл ұстамаларды фармакокинетикалық әрекеттесулерден (4.5 бөл. қараңыз), уыттылықтан (бауыр зақымдануы немесе энцефалопатия - (4.4 және 4.8 бөл. қараңыз) немесе артық дозаланудан туындауы мүмкін ұстамалармен салыстырып-саралау керек.

Осы дәрілік препарат вальпрой қышқылына метаболизденетін болғандықтан, вальпрой қышқылының артық дозалануына жол бермеу үшін, оны сол трансформациядан өтетін басқа дәрілік препараттармен (мысалы, семинатрий вальпроаты, вальпромид) біріктірмеген жөн.

<u>*Бауырдың ауыр зақымдануы*</u>

Бейім факторлар

Бауырдың ауыр зақымдануының бірен-саран жағдайлары болды, кейде өліммен аяқталады. Жоғары қауіп тобын ауыр эпилепсиясы, соның ішінде мидың зақымдануымен, ақыл-ой дамуының кідіруімен және/немесе тұқым қуалайтын метаболизмдік бұзылумен байланысты эпилепсиясы (оған қоса бастапқы гипокарнитинемия сияқты митохондриялық бұзылу, мочевина циклінің бұзылуы, митохондриялық ферментті γ-полимеразаны кодтайтын ядролық гендегі мутациялар) (POLG)) немесе генетикалық дегенеративті аурулары бар сәбилер мен 3 жасқа дейінгі балалар құрайды (4.3 және 4.4 бөл. қараңыз). 3 жастан асқан кезде мұндай асқынулардың жиілігі айтарлықтай төмендейді және жасына қарай біртіндеп төмендейді.

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

Ескертуші белгілер

Клиникалық симптомдар ерте диагностика үшін өте маңызды. Атап айтқанда, симптомдардың екі типі, әсіресе сарғаю алдында болуы мүмкін жоғары қауіп тобындағы пациенттерде ескерілуі тиіс («Бейім факторлар» қара:

- біріншіден, әдетте кенеттен пайда болатын, астения, анорексия, сылбырлық, ұйқышылдық, кейде қайталанатын құсумен және іштің ауыруымен қатар жүретін спецификалық емес симптомдар;
- екіншіден, емдеу режиміне қарамастан эпилепсиялық ұстамалардың қайталануы.

Пациенттерге, егер бұл балалар болса, олардың отбасыларына хабарлау ұсынылады, егер мұндай белгілер пайда болса, дереу дәрігермен кеңесу керек. Клиникалық тексеруден басқа, бауыр функциясына зертханалық зерттеулер дереу жүргізілуі керек.

Анықтау

Бауырдың функциясына мониторинг ем басталғанға дейін және емдеудің алғашқы 6 айында, әсіресе қауіп тобындағы пациенттерде жүйелі түрде жүргізілуі керек.

Гепатоуыттылығымен (дозаны жоғарылату немесе жаңа емдеу) белгілі қатарлас ем өзгерген кезде бауыр функциясының биологиялық мониторингін қайта жүргізу қажет (сонымен қатар салицилаттар мен басқа да құрысуға қарсы препараттарды, соның ішінде каннабидиолды қолданғанда бауыр жеткіліксіздігінің қаупі туралы 4.5 бөл. қараңыз).

Классикалық тесттер ішінде ақуыз синтезін, атап айтқанда протромбин уақытын көрсететін сынақтар ең мазмұнды болып табылады. Протромбиннің аномальді төмен қатынасы расталған жағдайда, әсіресе зертханалық талдауларда басқа да аномальді ауытқулар байқалса (фибриноген концентрациясының және ұю факторларының айтарлықтай төмендеуі, билирубин концентрациясының және бауыр трансаминазалары белсенділігінің жоғарылауы (4.5 бөл. қара), емдеуді тоқтата тұру керек (сақтық шарасы ретінде салицилат туындыларымен емдеуді біріктірілген тағайындау кезінде де тоқтату

керек, өйткені олар метаболизмнің бірдей жолдарын пайдаланады).

Панкреатит

Өте сирек жағдайларда панкреатит байқалды, кейде өліммен аяқталды. Бұл жағдайлар пациенттің жасына және емдеу ұзақтығына қарамай-ақ байқалды, бұл ретте кішкентай балалар қауіп тобына жатады.

Жағымсыз аяқталатын панкреатит әдетте кіші жастағы балаларда немесе ауыр ұстамалары бар, неврологиялық бұзылыстармен 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 белсенділігі жоғарылаған пациенттерде, емдеуді тоқтатқан және қажетті альтернативті емдеу шараларын қолданған жөн.

Суицидтік ойлар мен мінез-құлық

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 (және олардың қамқоршылары) суицидтік ойлар мен мінез-құлық пайда болған жағдайда дәрігерге қаралуы тиіс екендігінен хабардар болуы тиіс.

Белгілі немесе болжамды митохондриялық аурулары бар пациенттер

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

Атап айтқанда, Альперс – Гуттенлохер синдромы сияқты POLG генінің мутациясынан туындаған тұқым қуалайтын нейрометаболизмдік синдромдары бар пациенттерде вальпроаттан туындаған жедел бауыр жеткіліксіздігінің жағдайлары және онымен байланысты өлім жиі тіркелді.

POLG-мен байланысты бұзылулар отбасылық анамнезінде POLG бар немесе POLG-мен байланысты бұзылулардың болжамды симптомдары бар пациенттерде күдіктенуі керек, оған қоса түсініксіз энцефалопатия, рефрактерлік эпилепсия (фокальды, миоклоникалық), бастапқы тексеру кезіндегі эпилепсиялық статус, дамудың кідіруі, психомоторлы регрессия, аксональді сенсомоторлы нейропатия, миопатия, церебральді атаксия, офтальмоплегия немесе желке аурасы бар күрделі бас сақинасы.

POLG мутациясына тест жүргізу осындай бұзылуларды диагностикалық бағалауға арналған ағымдағы клиникалық практикаға сәйкес орындалуы тиіс (4.5 бөл. қара).

Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі

Бұл препаратты ламотриджинмен және/немесе пенемдермен (карбапенеммен) бір мезгілде қолдану ұсынылмайды (4.5 бөл. қараңыз).

Когнитивтік немесе экстрапирамидалық бұзылыстар

Когнитивті немесе экстрапирамидалық бұзылыстар нейровизуализация нәтижелері бойынша анықталған ми атрофиясымен байланысты болуы мүмкін. Осылайша, клиникалық көріністің бұл түрін деменция немесе Паркинсон ауруымен шатастыруға болады. Бұл бұзылулар емдеуді тоқтатқан кезде қайтымды болады (4.8 бөл. қараңыз).

Натрий құрамына қатысты ақпарат

Бұл дәрілік препарат сашеде 23 мг (250 мг доза үшін) және 46 мг (500 мг доза үшін) натрийден тұрады, бұл тиісінше ДДҰ ұсынған тәуліктік норманың 1,2% және 2,3%-на тең (ересектер үшін 2 г натрий). Бұл натрий мөлшері төмен қатаң диета ұстайтын пациенттерге қатысты ескерілуі тиіс.

<u>Препаратты қолдану кезіндегі сақтық шаралары</u>

Емдеуді бастар алдында бауырдың функционалды сынамаларын тексерген (4.3 бөл. қараңыз), және мұны, әсіресе қауіпті топқа жататын пациенттерде алғашқы 6 ай бойы оын мезгіл-мезгіл жүргізген жөн (4.4 бөл. қараңыз). Эпилепсияға қарсы көптеген дәрілерді қолданғанда қандай да бір клиникалық белгілерсіз, әсіресе емнің бас кезіндегі сияқты, трансаминазалар белсендігінің жекелеген, өткінші және орташа жоғарылайтынын ерекше атап өткен жөн.

Бұлай болған жағдайда зертханалық зерттеулерді толығырақ жүргізуге кеңес беріледі (протромбин уақытын қоса), қажет болғанда сондай-ақ дозаны қайта түзету және, талдауды қайтадан жүргізген жөн.

Емдеуді бастар алдында, сосын 15 күннен соң және емнің соңында, сондай-ақ хирургиялық араласым алдында және спонтанды гематомалар немесе қан кету пайда болған жағдайда (қанды толық талдау, тромбоциттер санын, қан кету уақытын және ұю параметрлерін анықтауды қоса) қанды талдау керек (4.8 бөл. қара).

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

<u>Карбамид циклінің ферменттік жеткіліксіздігі (мочевина циклі) және гипераммонемияның даму қаупі</u>

Бұл дәрілік препаратты мочевинаның түзілу циклінің ферменттер тапшылығы бар пациенттерге қолдануға болмайды. Егер мочевина түзілу циклінің ферменттерінің тапшылығына күдік болса, вальпроат қолданған кезде гипераммонемияның даму қаупіне байланысты емдеу алдында метаболизмдік зерттеулер жүргізу керек. Осындай пациенттердің арасында мелшиюмен немесе комамен байланысты гипераммониемия дамыған бірнеше жағдайлар болды (4.3 және 4.4 бөл. қараңыз).

<u>Гипокарнитинемияның даму қаупі</u>

Вальпроатты қолдану гипокарнитинемияның пайда болуын бастауы немесе нашарлатуы мүмкін, бұл гипераммонемияның дамуына және нәтижесінде гипераммонемиялық энцефалопатияға әкелуі мүмкін. Гепатоуыттылық, гипогликемия, миопатия (соның ішінде кардиомиопатия), рабдомиолиз, Фанкони синдромы сияқты басқа симптомдар негізінен гипокарнитинемияның немесе бұрыннан бар гипокарнитинемияның даму қаупі бар пациенттерде байқалды. Вальпроатпен емдеу кезінде симптоматикалық гипокарнитинемияның даму қаупі жоғарылайды:

- метаболизмдік бұзылулар, оған қоса карнитинмен байланысты митохондриялық бұзылулар (4.4 бөл. қара);
- тамақпен карнитин келіп түсуінің бұзылуы;
- 10 жасқа толмаған;
- пивалатпен конъюгацияланған препараттарды немесе басқа эпилепсияға қарсы препараттарды бір мезгілде қолдану.

Пациенттерге атаксия, сананың бұзылуы, құсу сияқты гипераммонемияның кез келген симптомдары туралы дереу дәрігерге хабарлау қажеттілігі туралы ескерту керек. Гипокарнитинемия симптомдары пайда болған кезде карнитинді қосымша тағайындау туралы ойлану керек.

Карнитиннің бастапқы жүйелі тапшылығы және түзетілген гипокарнитинемиясы бар пациенттерде вальпроатты қолдану вальпроатпен емдеудің пайдасы осы пациенттер үшін қауіптен асып кеткен және альтернативті ем болмаған жағдайда ғана мүмкін болады. Бұл пациенттерде гипокарнитинемияның қайталануын мұқият бақылау керек.

II типті карнитинпальмитоилтрансфераза (КПТ) жеткіліксіздігі бар пациенттер вальпроатты қабылдау кезінде рабдомиолиздің анағұрлым жоғары даму қаупі туралы хабардар етілуі тиіс. Мұндай пациенттер үшін карнитиннің қосымша тағайындалуы туралы мәселені қарастыру керек (4.5, 4.8 және 4.9 бөл. қараңыз).
Депакин Хроносфера препаратын қолдану кезінде иммундық бұзылулар ерекше жағдайларда ғана байқалғанына қарамастан, диссеминацияланған қызыл жегісі бар пациенттерде пайда мен қауіп арақатынасын бағалау керек.
Емдеуді бастар алдында пациентті салмақтың арту қаупі жөнінде ескерту керек және осындай әсерді барынша азайту үшін тиісті шаралар қабылдануы тиіс.
Вальпроат организмнен негізінен несеппен, ішінара кетондық денелер түрінде шығарылатындықтан, қант диабеті бар пациенттерде кетонды денелер экскрециясына тест жалған оң нәтижелер беруі мүмкін.
Депакин Хроносфера препаратымен емдеудің барлық кезеңі ішінде алкоголь қабылдауға болмайды.

Балалар

3 жасқа дейінгі балаларға осы топтағы пациенттерде ем басталғанға дейін бауырдың зақымдануы немесе панкреатиттің даму қаупіне қатысты ықтимал пайдасын бағалағаннан кейін вальпроатпен монотерапия ұсынылады (4.4 және 4.5 бөл. қара).
3 жасқа дейінгі балалар гепатоуыттылық (4.4 бөл. қара) пен қан кету қаупін ескере отырып, салицилаттарды бір мезгілде тағайындаудан аулақ болу керек.
Анамнезінде бауыр мен асқазан-ішек жолдарының түсініксіз бұзылулары (анорексия, құсу, цитолиздің жедел эпизодтары), сылбырлық немесе кома эпизодтары, ақыл-ой кемістігі немесе неонатальді немесе балалар өлімінің отбасылық анамнезі бар балалар кез-келген вальпроатпен емдеуді бастамас бұрын метаболизмдік зерттеулер жүргізуі керек, оған қоса қандағы аммиак концентрациясын анықтау үшін тесттер аш қарынға және тамақтанғаннан кейін.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Қолдануға болмайтын біріктірілімдер

Құрамында шайқурай бар препараттармен біріктірілімде

Эпилепсияға қарсы дәрілердің плазмадағы концентрациясының және тиімділігінің төмендеу қаупі бар.

Ұсынылмайтын біріктірілімдер

Ламотриджинмен біріктірілімі

Ауыр тері реакцияларының жоғары даму қаупі бар (уытты эпидермальді некролиз).
Бұдан басқа, ламотриджиннің плазмадағы концентрациясы жоғарылауы мүмкін (натрий вальпроаты есебінен бауыр метаболизмі төмендейді).
Бірге қолдану қажет жағдайларда мұқият клиникалық мониторинг жүргізу қажет.

Пенемдермен (карбапенемдермен) біріктірілімі

Плазмадағы анықталмай қалуы мүмкін вальпрой қышқылы концентрацияларының жылдам төмендеуі аясында ұстамалардың пайда болу қаупі бар.
Вальпрой қышқылы мен карбапенемдерді бірге қолдану плазмадағы вальпрой қышқылының концентрациясының шамамен 2 күнде шамамен 60–100% төмендеуіне әкелді. Плазмадағы концентрацияның тез басталуына және төмендеу дәрежесіне байланысты жағдайы вальпрой қышқылын қолдану аясында тұрақтандырылған, бақылау мүмкін емес пациенттерде карбапенемдерді бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек (4.4 бөл. қараңыз).

Қолдану кезінде сақтық шараларын сақтауды талап ететін біріктірілімдер

Ацетазоламидпен біріктірілімі

Энцефалопатия қаупі жоғары гипераммонемияның туындау қаупі ұлғаюы мүмкін.
Клиникалық және зертханалық параметрлерді тұрақты мониторингтеу қажет.

Азтреонаммен біріктірілімі

Вальпрой қышқылының плазмалық концентрацияларының төмендеуі салдарынан ұстамалардың өршу қаупі бар.

Клиникалық қадағалау қажет, 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 мүмкін. Бұдан бөлек, карбамазепин әсерінен вальпрой қышқылының бауырлық метаболизмінің күшеюіне байланысты вальпрой қышқылының плазмалық концентрациялары төмендейді.

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

Фелбаматпен біріктірілімі

Қан сарысуында артық дозалану қаупімен, вальпрой қышқылы концентрациясының жоғарылауы мүмкін.

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

Құрамында эстроген бар препараттар, құрамында эстроген бар гормондық контрацептивтер

Эстрогендер вальпроатты глюкуронизациялауға тартылған УДФ-глюкуронозилтрансфераза (УГТ) изоформаларын индукциялайды және вальпроат клиренсін арттыруы мүмкін, бұл қан сарысуында вальпроат концентрациясының төмендеуіне және вальпроат тиімділігінің потенциалды төмендеуіне әкелуі мүмкін (4.4 бөл. қараңыз).

Қан сарысуындағы вальпроат концентрациясын бақылау ұсынылады.

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

Метамизолмен біріктірілімі

Метамизол біріктіріп қолданғанда қан сарысуындағы вальпроат концентрациясын төмендетуі мүмкін, бұл вальпроат тиімділігінің ықтимал төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Препаратты тағайындайтын дәрігерлер клиникалық әсерді бақылауы тиіс (құрысуды бақылау немесе көңіл-күйді бақылау) және қажет болғанда қан сарысуындағы вальпроат концентрациясын бақылауды қарастыруы керек.

Метотрексатпен біріктірілімі

Кейбір жағдайларда метотрексатты қолданғаннан кейін қан сарысуындағы вальпрой қышқылы концентрациясының айтарлықтай төмендеуі және құрысулардың пайда болуы сипатталған.

Бұл препараттарды бір мезгілде қолданғанда клиникалық реакцияны (құрысуды немесе көңіл-күйді бақылау) бақылау керек және қажет жағдайда қан сарысуындағы вальпрой қышқылының концентрациясын бақылау мүмкіндігін қарастыру керек.

Нимодипинмен біріктірілімі (пероральді, инъекциялық енгізуге экстраполяция жолымен)

Нимодипиннің плазмалық концентрациясының 50% жоғарылау қаупі бар. Артериялық қысымы төмендеген пациенттерде нимодипин дозасын төмендету қажет.

Фенобарбиталмен біріктірілімде және примидонмен экстраполяция жолымен

Энцефалопатия қаупі жоғары гипераммонемияның туындау қаупі ұлғаюы мүмкін.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді тұрақты мониторингтеу қажет.

Фенитоинмен біріктірілімде (және фосфенитоинға экстраполяциялаумен)

Энцефалопатия қаупі жоғары гипераммонемияның туындау қаупі ұлғаюы мүмкін.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді тұрақты мониторингтеу қажет.

Пропофолмен біріктірілімі

Пропофолдың плазмалық концентрацияларының ұлғаюына әкелуі мүмкін. 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 бар.

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

Руфинамидпен біріктірілімі

Әсіресе, дене салмағы 30 кг-нан аз балаларда руфинамидтің плазмалық концентрациясының жоғарылауына әкелуі мүмкін.

Дене салмағы 30 кг-нан аз балаларда: титрлеуден кейін тәулігіне 600 мг жалпы доза дозадан аспауы керек.

Топираматпен біріктірілімі

Энцефалопатия қаупі жоғары гипераммонемияның туындау қаупі ұлғаюы мүмкін.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді тұрақты мониторингтеу қажет.

Зидовудинмен біріктірілімі

Вальпрой қышқылы есебінен зидовудин метаболизмінің төмендеуі аясында зидовудиннің жағымсыз реакцияларының, әсіресе гематологиялық әсерлердің жиілігінің жоғарылау қаупі бар.

Клиникалық және зертханалық көрсеткіштерді тұрақты мониторингтеу қажет. Біріктірілімдегі емнің алғашқы 2 айында анемияны анықтау үшін гемограмма жүргізу керек.

Зонисамидпен біріктірілімі

Энцефалопатия қаупі жоғары гипераммонемияның туындау қаупі ұлғаюы мүмкін.

Клиникалық және зертханалық параметрлерді тұрақты мониторингтеу қажет.

<u>Өзара әрекеттесудің басқа түрлері</u>

Литиймен біріктірілімі

Депакин Хроносфера препараты қан сарысуындағы литий концентрациясына әсер етпейді.

Бауырдың зақымдану қаупі

Гепатоуыттылықтың даму қаупіне байланысты 3 жасқа дейінгі балаларда салицилаттарды бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек (4.4 бөл. қара).

Әсіресе жас балаларда вальпроат пен басқа құрысуға қарсы препараттарды бір мезгілде қолдану бауырдың зақымдану қаупін арттырады (4.4 бөл. қара).

Каннабидиолмен бір мезгілде қолдану трансаминазалар концентрациясының жоғарылау жиілігін арттырады. Дене салмағы 10-нан 25 мг/кг-ға дейінгі дозада каннабидиол мен вальпроатты бір мезгілде қабылдаған барлық жастағы пациенттерде клиникалық зерттеулерде 19% пациенттегі қалыптың жоғарғы шекарасына қатысты АЛТ белсенділігінің 3 еседен астам жоғарылағаны туралы хабарланды. Каннабидиолды қоса, вальпроатты ықтимал гепатоуыттылығы бар басқа құрысуға қарсы препараттармен бір мезгілде қолданғанда бауыр функциясына тиісті мониторинг жүргізу керек. Бауыр функциясы көрсеткіштерінің нормасынан елеулі ауытқулар болған жағдайда дозаны төмендету немесе терапияны тоқтату мүмкіндігін қарастырған жөн (4.4 бөл. қараңыз).

Пивалат-конъюгацияланған дәрілермен біріктірілімі

Гипокарнитинемияның даму қаупіне байланысты вальпроаттар мен пивалат-конъюгацияланған дәрілік заттарды (мысалы, цефдиторен пивоксил, адефовир дипивоксил, пивмециллинам және пивампициллин) бір мезгілде қолданудан аулақ болу

керек (4.4 бөл. қараңыз). Бұл препараттарды бір мезгілде қолданудан аулақ бола алмайтын пациенттер гипокарнитинемия симптомдары мен белгілеріне мұқият бақылануы тиіс.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Вальпроат қолдануға болмайды (4.3 және 4.4 бөл. қара):
- жүктілікте, қолдануға келетін баламалы ем болмаған жағдайларды қоспағанда;
- ұрпақ өрбіту потенциалы бар әйелдерге, жүктілікке жол бермеу жөніндегі Бағдарлама шарттары орындалатын жағдайларды қоспағанда.

Репродуктивті потенциалы бар жасөспірімдер мен еркектерде вальпроаттарды қолдану: төмендегі 4.4 «Айрықша нұсқаулар және сақтық шаралары» бөлімін және «Репродуктивті потенциалы бар жасөспірімдер мен еркектер» параграфын қараңыз.

Жүктілік және репродуктивті потенциалы бар әйелдер
Вальпроаттардың жатырішілік әсерінен кейін тератогендік және жүйке-психикалық дамуға әсері

Вальпроат монотерапиясы да, басқа эпилепсияға қарсы препараттармен біріктірілген вальпроатпен емдеу де көбінесе жүктіліктің қолайсыз нәтижесімен байланысты. Қолда бар деректер вальпроат монотерапиясымен де, вальпроатты қабылдамаған популяциямен салыстырғанда біріктірілген ем кезінде де негізгі туа біткен даму ақаулары мен жүйке-психикалық даму бұзылуларының жоғары қаупін көрсетеді. Вальпроат жануарлар мен адамдарда плацентарлы бөгеттен өтетіні көрсетілген (5.2 бөл. қараңыз). Жануарларда тератогендік әсер тышқандарда, егеуқұйрықтарда және қояндарда байқалды (5.3 бөл. қараңыз).

- *Вальпроаттардың жатырішілік әсерінен кейінгі туа біткен ақаулар*

Мета-талдаудан алынған деректер (регистрлер мен когортты зерттеулерді қоса) жүктілік кезінде вальпроат монотерапиясын қабылдаған эпилепсиямен ауыратын әйелдердің шамамен 11% балаларында туа біткен негізгі ақаулар болғанын көрсетті, бұл жалпы популяциядағы негізгі ақаулардың даму қаупінен жоғары (шамамен 2-3%).
Жүктілік кезінде аналары вальпроатты қоса, эпилепсияға қарсы біріктірілген емді қабылдаған балалардағы ауыр туа біткен ақаулардың қаупі вальпроатсыз эпилепсияға қарсы біріктірілген емге қарағанда жоғары.
Бұл қауіп вальпроатпен монотерапия кезіндегі дозаға тәуелді, ал қолда бар деректер оның да вальпроат біріктірілген емі кезіндегі дозаға тәуелді екенін көрсетеді. Дегенмен, одан төмен қауіп жоқ шекті дозаны анықтау мүмкін емес.
Қолда бар деректер кіші және ауыр даму ақауларының туындау жиілігінің артуын көрсетті. Жиірек бақыланатын даму ақауы жүйке түтікшесінің жабылуы (шамамен 2-ден 3%-ға дейін), бет дисформизмі, таңдай мен еріннің туа біткен жарығы, краниостеноз, жүрек ақауы, бүйрек және несеп-жыныс 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.
Құрсақішілік вальпроаттың әсері құлақтың және / немесе мұрынның бұзылуына байланысты есту қабілетінің төмендеуіне / жоғалуына (қайталама әсер) және / немесе есту функциясына тікелей уыттылыққа әкелуі мүмкін. Жағдайлар бір жақты және екі

жақты кереңдікті немесе есту қабілетінің бұзылуын сипаттайды. Сипатталған барлық жағдайларға салдары туралы хабарланған жоқ.
Нәтижелерді алу кезінде көптеген жағдайларда өзгерістер байқалмады, сауығу болған жоқ.
Вальпроаттардың пренатальді әсері басқа да туа біткен ақаулармен байланысы туралы хабарланған көз ақауларына (колобомалар, микрофтальмдарды қоса) әкелуі мүмкін. Көздің бұл ақаулары көру қабілетіне әсер етуі мүмкін.

- *Вальпроаттардың жатырішілік әсерінен кейінгі жүйке-психикалық дамудың бұзылуы*

Зерттеулер вальпроаттың құрсақішілік әсері балалардағы жүйке-психикалық дамудың бұзылу қаупін арттыратынын көрсетті. Нейропсихиатриялық дамудың бұзылу қаупі (аутизмді қоса) вальпроат монотерапия ретінде қабылданған кездегі дозаға байланысты сияқты, бірақ қауіп жоқ шекті дозаны қолда бар мәліметтер негізінде анықтау мүмкін емес.
Жүктілік кезінде біріктірілген ем құрамында басқа эпилепсияға қарсы препараттармен бірге вальпроат тағайындағанда, жалпы популяциядағы немесе эпилепсиямен ауыратын ем алмаған аналармен салыстырғанда баланың жүйке-психикалық дамуының бұзылу қаупі де айтарлықтай артады.
Бұл әсерлердің даму қаупі үшін жүктілік кезеңі түсініксіз және жүктіліктің барлық кезеңінде қауіп мүмкіндігін жоққа шығаруға болмайды.
Вальпроат монотерапия ретінде тағайындалған кезде, ұрықтың дамуы кезінде вальпроатқа ұшыраған мектеп жасына дейінгі балалардың зерттеулері көрсеткендей, балалардың 30–40%-да сөйлеу және жүрудің кешігуі, интеллектуалдық қабілетінің төмендеуі, тіл дағдыларының нашарлығы (сөйлеу және түсіну) сияқты ерте дамудың кешігуі және есте сақтау проблемалары байқалады.
Құрсақішілік вальпроат әсері анамнезінде бар мектеп жасындағы (6 жас) балаларда өлшенген интеллект коэффициенті (IQ) басқа орташа эпилепсияға қарсы дәрілердің әсеріне ұшыраған балалардағыға қарағанда 7-10 тармаққа төменді құрады. Ауыр факторлардың рөлін жоққа шығаруға болмаса да, вальпроаттың құрсақішілік әсеріне ұшыраған балаларда IQ төмендеуі анасының IQ байланысты болмауы мүмкін деген дәлелдер бар.
Ұзақ мерзімді нәтижелер туралы деректер шектеулі.
Популяциялық зерттеулерден алынған қолда бар деректер вальпроаттың құрсақішілік әсеріне ұшыраған балаларда жалпы популяциямен салыстырғанда балалар аутизмін (қауіптің шамамен бес есе ұлғаюы) қоса, аутистік спектрдегі даму бұзылыстарының (қауіптің шамамен үш есе ұлғаюы) жоғарғы қаупін көрсетеді.
Басқа популяциялық зерттеуден алынған шектеулі мәліметтерге сәйкес, жатырішілік вальпроатқа ұшыраған балаларда жалпы популяциямен салыстырғанда зейін тапшылығының гиперактивтілігінің бұзылуының симптомдары (АЖНАТС) (қауіптің шамамен 1,5 есе ұлғаюы) дамуы мүмкін.
Ұрпақ өрбіту потенциалы бар әйелдер
Депакин Хроносфера препараты емнің басқа әдістері тиімсіз немесе жағымсыздығы болған жағдайларды қоспағанда, бала туу потенциалы бар әйелдерге қолдануға болмайды. Егер ешбір басқа ем жасау мүмкін болмаса, Депакин Хроносфера препаратымен емді егер Жүктіліктің алдын алу бойынша бағдарлама шарттары орындалса ғана бастауға болады (4.4 бөл. қараңыз), 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 туралы хабардар болуы.

Репродуктивті потенциалы бар әйелдерде емдеу кезінде (жылына кемінде 1 рет) белгілі бір уақыт аралығында пайда мен қауіп арақатынасын мұқият бағалау қажет.

Құрамында эстроген бар препараттар

Құрамында эстроген бар гормональді контрацептивтерді қоса, құрамында эстроген бар препараттар вальпроат клиренсін арттыруы мүмкін, бұл қан сарысуында вальпроат концентрациясының төмендеуіне әкелуі және вальпроат тиімділігінің әлеуетті төмендеуіне әкелуі мүмкін (4.4 және 4.5 бөл. қараңыз).

Егер әйел жүктілікті жоспарласа

Егер әйел жүктілік жоспарласа эпилепсия емдеуде тәжірибесі бар маман вальпроатпен ем қажеттілігін 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 (4.4 бөл. қараңыз). Егер ауысу мүмкіндігі болмаса, әйел отбасын жоспарлауға қатысты негізделген шешімді қабылдауды қамтамасыз етуі үшін вальпроат қолданудың сәби болашағы үшін қаупіне қатысты қосымша кеңес алуы тиіс.

Жүктілікке дейін және жүктіліктің басында фолий қышқылдарының қоспаларын 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 альтернативті ем болмаған жағдайларды қоспағанда, вальпроат қарсы көрсетілімде (4.3 және 4.4 бөл. қара). Егер вальпроат қабылдаған әйелдер жүкті болып қалса, оны дереу баламалы ем нұсқаларын қарастыру үшін маманға жіберу керек.

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

Егер жүктіліктегі вальпроаттың белгілі қаупіне қарамастан және альтернативті емді мұқият қарастырғаннан кейін жеке-дара жағдайларда жүкті әйел эпилепсия емі үшін вальпроат алуы тиіс болса, мына жағдайларда алады:

- ең төменгі тиімді дозаны тағайындау қажет;
- оларды күні бойы қабылдау үшін вальпроаттың тәуліктік дозасын бірнеше төмен дозаға бөлу керек. Босап шығуы ұзаққа созылатын дәрілік түрін қолдану плазмадағы жоғары шыңдық концентрациясынан аулақ болу үшін басқа кез келген дәрілік түрден басымдық беруі мүмкін (4.2 бөл. қараңыз).

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 санын, фибриноген концентрациясын және қан ұю уақытын (белсендірілген ішінара тромбопластин уақыты: БІТУ) анықтауды қоса, коагуляциялық тестілер жүргізілуі тиіс.

Нәрестелердегі қауіп

- Жүкті кезінде аналары вальпроат қабылдаған нәрестелерде геморрагиялық синдромның өте сирек жағдайлары дамығаны туралы хабарланды. Бұл геморрагиялық синдром тромбоцитопениямен, гипофибриногенемиямен байланысты және/немесе қан ұю факторының басқа да мөлшері төмендеуімен шартталуы мүмкін. Сондай-ақ өлімге әкелуі мүмкін афибриногенемияның дамуы туралы хабарланды. Алайда, бұл геморрагиялық синдромды фенобарбитал мен басқа фермент индукторлары тудыратын К дәрумені факторларының тапшылығынан ажырату керек. Аналарындағы гемостаз

тесттерінің қалыпты нәтижелері нәрестелердегі гемостаз бұзылуын жоққа шығармайды. Сондықтан вальпроат қабылдаған аналардан туған нәрестелерде қандағы тромбоциттер санын және фибриногеннің плазмалық концентрациясын, қан ұюының факторын және коагуляциялық тестті міндетті түрде анықтау керек.

- Аналары жүктіліктің III триместрінде вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде гипогликемия жағдайлары туралы хабарланды.
- Аналары жүктілік кезінде вальпроат қабылдаған нәрестелерде гипотиреоз жағдайлары туралы хабарланған.
- Егер аналары жүктіліктің III триместрінде вальпроат қабылдаған жаңа туған нәрестелерде тоқтату синдромы (атап айтқанда, ажитация, ашушаңдық, шамадан тыс қозғыштық, күйгелектік, гиперкинезия, тонус бұзылуы, тремор, құрысу, тамақ ішу бұзылыстары) туындауы мүмкін.

Постнатальді мониторинг / балаларға мониторинг

Жүктілік кезінде вальпроаттың әсеріне ұшыраған балаларда жүйке-психикалық дамуына тиянақты мониторинг жүргізуді жүзеге асыру, және қажет болса, қолдануға келетін емді мүмкіндігінше ерте бастау керек.

Жасөспірімдер мен репродуктивті потенциалы бар еркектер

Ұрықтанудан 3 ай бұрын вальпроатпен ем алған еркектерден туылған балалардағы жүйке-психикалық дамудың бұзылуының ықтимал қаупі

3 скандинавиялық елде жүргізілген ретроспективті обсервациялық бақылау зерттеуі қауіп қатынасы түзетілген (ҚҚ) 1,50 (95% СА: 1,09-2,07) ламотриджин немесе леветирацетам монотерапиясын алған еркектерден туылған балалармен салыстырғанда, ұрықтанудан 3 ай бұрын вальпроатпен монотерапия алған еркектерден туылған балаларда (0-ден 11 жасқа дейін) жүйке-психикалық дамудың бұзылу қаупінің жоғарылауын көрсетеді. Ламотриджин/леветирацетам аралас тобындағы 2,3-3,2% салыстырғанда вальпроат тобында жүйке-психикалық дамудың бұзылуының түзетілген жиынтық қаупі 4,0%-дан 5,6%-ға дейін болды. Зерттеуге қатысқан пациенттердің саны жүйке-психикалық даму бұзылыстарының нақты қосалқы типтерімен байланысты зерттеу үшін жеткіліксіз болды.

Зерттеудің шектері әсер ету топтарын бақылау ұзақтығының көрсеткіштері мен айырмашылықтарына байланысты ықтимал бұрмалаушы факторды қамтыды. Вальпроат тобындағы балалардың орташа бақылау уақыты ламотриджин/леветирацетам тобындағы 4,8-ден 6,6 жасқа дейінгі балалармен салыстырғанда 5-тен 9,2 жасқа дейін болды. Ұрықтанудан 3 ай бұрын вальпроатпен ем алған еркектерден туылған балаларда жүйке-психикалық дамудың бұзылу қаупі жоғарылауы мүмкін, бірақ вальпроатпен себеп-салдарлық байланыс расталмаған. Сонымен қатар, зерттеу ұрықтануға дейін 3 айдан астам уақыт бойы вальпроат қабылдауды тоқтатқан (яғни, вальпроат әсерінсіз жаңа сперматогенезге жол беретін) еркектерден туылған балалардағы жүйке-психикалық дамудың бұзылу қаупін бағаламады.

Сақтық шарасы ретінде препаратты тағайындайтын дәрігер репродуктивті потенциалы бар жасөспірімдер мен еркектерге осы ықтимал қауіп туралы хабарлауы керек және пациентпен мыналарды талқылауы керек:

- емдеу кезінде және емдеуді тоқтатқаннан кейін кем дегенде 3 ай ішінде контрацепцияның тиімді әдістерін қолдану қажеттілігі, соның ішінде олардың серіктестері үшін (4.4 бөл. қараңыз);
- вальпроатпен емдеу кезінде және вальпроатпен емдеуді тоқтатқаннан кейін кемінде 3 ай ішінде сперманың донорлығына жол берілмейді.

Репродуктивті әлеуеті бар жасөспірімдер мен еркектердегі вальпроатпен емдеуді вальпроаттың ең қолайлы ем болып қала беретінін анықтау үшін препаратты тағайындайтын дәрігер үнемі қайта қарауы керек. Балалы болуды жоспарлап отырған еркек пациенттер үшін пациенттермен емдеудің балама нұсқаларын қарастырып, талқылауы керек. Әрбір жағдайда жеке жағдайларды бағалау қажет. Қажет болса,

эпилепсияны емдеуге мамандандырылған дәрігерден кеңес алу ұсынылады.

Бала емізу

Вальпроаттың емшек сүтімен организмнен шығарылуы ананың қан сарысуындағы мөлшерінің 1-ден 10%-ына дейін құбылып отырады. Гематологиялық бұзылулар вальпроат қабылдайтын аналардың емшектегі сәбилерінде/нәрестелерінде анықталды (4.8 бөл. қараңыз).

Бала үшін емшек емудің пайдасын және әйел үшін препаратпен емнің пайдасын ескере отырып, бала емізуді тоқтату туралы немесе Депакин Хроносфера препаратымен емді тоқтату/бас тарта тұру туралы шешім қабылдануы тиіс.

Фертильділік

Аменорея, аналық без поликистозы және тестостерон концентрациясының жоғарылауы вальпроат қабылдаған әйелдерде тіркелген (4.8 бөл. қараңыз). Вальпроат сперматогенезге (әсіресе сперматозоидтар қозғалғыштығының төмендеуі түрінде) ықпал етуі мүмкін деген болжамдар бар (4.8 бөл. қара). Фертильділік бұзылыстары кейбір жағдайларда емдеуді тоқтатқаннан кейін кемінде 3 айдан соң қайтымды болады. Бұдан басқа, аздаған жағдайларда дозаны айтарлықтай төмендету фертильділікті жақсартуы мүмкін екендігі хабарланды. Алайда, басқа жағдайларда еркектер фертильділігі бұзылыстарының қайтымдылығы белгісіз.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне ықпалы

Пациенттерге, әсіресе көлік құралдары мен механизмдерді басқаратындарға, әсіресе құрысуға қарсы ем немесе Депакин Хроносфера препараты ұйқышылдықты күшейтетін басқа препараттармен біріктірілгенде ұйқышылдықтың пайда болу қаупі туралы ескерту керек.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Жағымсыз реакциялардың жиілігін анықтау мынадай критерийлерге сәйкес жүргізіледі: өте жиі (≥ 1/10), жиі (≥1/100-ден < 1/10-ға дейін), жиі емес (≥ 1/1000-нан < 1/100-ге дейін), сирек (≥1/10000-нан < 1/1000-ға дейін), өте сирек (< 1/10000), белгісіз (қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес):

Өте жиі

- тремор
- жүрек айнуы

Жиі

- экстрапирамидалық бұзылыстар (нейровизуализация нәтижелері бойынша ми атрофиясын анықтаумен байланысты болуы мүмкін)
- мелшию және құрысу ұстамалары, емді тоқтатқанда немесе дозаны төмендеткенде регрессиясы бар, кейде өтпелі комаға әкелетін (энцефалопатия) (біріктірілген ем уақытында жиі, әсіресе фенобарбиталмен немесе топираматпен немесе вальпроаттың дозасын күрт жоғарылатудан кейін)
- седация, есте сақтаудың бұзылуы, бас ауыруы, 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
- несепті ұстай алмау

- шаштың уақытша және/немесе дозаға байланысты түсуі
- гипонатриемия
- қан кету (4.4 және 4.8 бөл. қараңыз)
- дене салмағының ұлғаюы (дене салмағының жоғарылауы поликистозды аналық без синдромының даму қаупі факторы болғандықтан, пациенттің дене салмағын мұқият бақылау керек) (4.4 бөл. қараңыз)
- анемия, тромбоцитопения, дозаға байланысты тромбоцитопения, әдетте жүйелі түрде және қандай да бір клиникалық зардаптарсыз байқалады; симптомсыз тромбоцитопения кезінде мүмкіндігінше тромбоциттер санын ескере және ауруды бақылай отырып, препараттың дозасын сәл төмендету әдетте тромбоцитопенияның басылуына әкеледі
- сананың шатасуы, елестеу
- озбырлық, ажитация, зейін қою бұзылыстары (негізінен балаларда)
- бауырдың зақымдануы (4.4 бөл. қараңыз)
- етеккірдің жүйесіздігі

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
- плевралық жалқық
- өліммен аяқталуы мүмкін, емді ерте тоқтатуды талап ететін панкреатит (4.4 бөл. қараңыз)
- бүйрек жеткіліксіздігі
- ангионевроздық ісіну, тері реакциялары, шаш өсуінің бұзылуы (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 концентрациясының артуы)
- тері васкулиті, негізінен лейкоцитокластикалық васкулит
- гипотермия, шеткері ісінудің ауыр емес түрі
- аменорея
- сүйектің минералды тығыздығының төмендегені, остеопения, остеопороз 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) (4.4 және 4.6 бөл. қара), 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
- Фанкони синдромы
- гипотиреоз (4.6 бөл. қараңыз)
- гипераммониемия (әсіресе біріктірілген ем кезінде және емді тоқтатуды талап етпейтін кезде бауырдың функционалдық сынамалары көрсеткіштерінің өзгерістері болмағандағы оқшауланған және орташа. Дегенмен, комаға өтуі мүмкін және қосымша талдауларды қажет ететін неврологиялық белгілері бар гипераммонемия жағдайлары туралы хабарланды) (4.3 және 4.4 бөл. қара)
- миелодиспластикалық синдром
- семіздік
- еркек фертильділігінің бұзылуы (4.6 бөл. қара)
- аналық без поликистозы
- уытты эпидермальді некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, полиморфты эритема, DRESS-синдромы (эозинофилиямен және жүйелі көріністермен қатар жүретін дәрілік тері реакциялары) немесе дәріге аса жоғары сезімталдық синдромы
- жедел диссеминацияланған қызыл жегі, рабдомиолиз (4.4 бөл. қараңыз)
- мінез-құлық бұзылуы, психомоторлық аса жоғары белсенділік, оқып-үйренуге қабілетсіздік (негізінен балаларда)

Белгісіз
- туа біткен дамудағы ақаулар және жүйке-психикалық дамудың бұзылуы (4.4 және 4.6 бөл. қара).
- гипокарнитинемия (4.3 және 4.4 бөл. қараңыз)
- миелодиспластикалық синдромы бар немесе онсыз жүре пайда болған Пельгер – Хьюит аномалиясы.

Балалар

Педиатриялық популяциядағы вальпроаттың қауіпсіздік бейінін ересектермен салыстыруға болады, бірақ кейбір жағымсыз реакциялар анағұрлым ауыр немесе негізінен педиатриялық популяцияда байқалады. Нәрестелер мен жас балаларда, әсіресе 3 жасқа дейінгі балаларда бауырдың күрделі зақымдануының ерекше қаупі бар. Кішкентай балаларда панкреатиттің ерекше қаупі бар. Бұл қауіптер жасына қарай азаяды (4.4 бөл. қараңыз). Озбырлық, ажитация, зейіннің бұзылуы, қалыптан тыс мінез-құлық, психомоторлық гиперактивтілік және оқу қабілетінің бұзылуы сияқты психиатриялық бұзылулар негізінен педиатриялық популяцияда байқалады.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда-қауіп» арақатынасына жүйелі мониторингті қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ДП кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарламалар жүйесі арқылы хабарлаған жөн.

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК
http://www.ndda.kz

4.9 Артық дозалануы

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

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 артық дозалану жағдайларында болжам жағымды. Осыған қарамастан, өліммен аяқталудың бірнеше жағдайлары тіркелген.
Артық дозалану жағдайында құрамында вальпроат бар дәрілік заттардағы натрий мөлшері гипернатриемияға әкелуі мүмкін.
Емі
Вальпроатпен артық дозалануы және гипераммонемияның дамуы жағдайында карнитинді вена ішіне енгізу (аммиак концентрациясын қалыпқа келтіру үшін) көрсетілген.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Эпилепсияға қарсы препараттар. Май қышқылдарының туындылары. Вальпрой қышқылы
АТХ коды N03AG01
Әсер ету механизмі
Вальпроат негізінен орталық жүйке жүйесіне әсер етеді.
Фармакодинамикалық әсерлері
Вальпроаттың құрысуға қарсы әсері адамдағы эпилепсия ұстамаларының әртүрлі типтеріне қатысты көрініс табады.
Вальпроат құрысуға қарсы әсердің екі типіне ие: бірінші типі плазма мен ми тіндеріндегі вальпроат концентрациясымен байланысты тікелей фармакологиялық әсер болып табылады. Әсердің екінші типі тікелей емес және ми тіндеріндегі вальпроат метаболиттерімен немесе нейротрансмиттерлердің өзгеруімен немесе жарғақшаға тікелей әсер етумен байланысты болуы мүмкін. Ең көп танымал гипотеза вальпроатты қолданғаннан кейін жоғарылайтын гамма-амин қышқылының (ГАМҚ) концентрациясына байланысты.
Вальпроат ұйқының аралық фазасының ұзақтығын төмендетеді, сонымен бірге оның баяу толқындық компонентін ұлғайтады.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Абсорбциясы
Пероральді қабылдағаннан кейін қандағы биожетімділігі 100%-ға жақын.
Емдік әсер ету үшін әдетте 40-100 мг/л шегінде ауытқитын 40-50 мг/л қан сарысуындағы ең төменгі концентрация қажет. Егер плазманың жоғары концентрациясы қажет болса, жағымсыз реакциялардың, әсіресе дозаға тәуелді реакциялардың пайдасы мен қаупін салыстыру қажет. Осыған қарамастан, 150 мг/л-ден жоғары деңгейде сақталатын концентрацияда дозаны төмендету қажет. Қан плазмасындағы тұрақты концентрацияға 3–4 күнде қол жеткізіледі.

- Вальпроаттың фармакокинетикасы тамақтануға байланысты емес.

Таралуы
Таралу көлемі көбінесе жүйелі қан ағымымен және тез алмасатын жасушадан тыс сұйықтықтармен шектеледі. Вальпроат цереброспинальді сұйықтыққа және ми тініне өтеді.
Вальпроат плазма ақуыздарымен өте жақсы байланысады. Қан ақуыздарымен байланысу дозаға тәуелді және қаныққан.
Плацента арқылы өту (4.6 бөл. қараңыз):
Вальпроат жануарлар мен адамдарда плаценталық бөгет арқылы өтеді:
- жануарларда вальпроат плацента арқылы адамдарға ұқсас концентрацияда өтеді,
- адамдарда – бірнеше басылымда босану кезінде нәрестелердің кіндігіндегі вальпроат концентрациясы бағаланды. Шаранадағы вальпроаттың сарысулық

концентрациясы аналарға қарағанда бірдей немесе сәл жоғары болды.

Биотрансформациясы

Вальпроат метаболизмінің негізгі жолы – бұл глюкуронизация (~40%), негізінен УГТ1А6, УГТ1А9 және УГТ2В7 арқылы.

Вальпроат көптеген басқа эпилепсияға қарсы препараттардан айырмашылығы Р450 цитохромының метаболизмдік жүйесіне қатысатын ферменттерді индукцияламайды. Демек, ол өзінің деградациясын да, эстроген-прогестагендер және пероральді антикоагулянттар сияқты басқа заттарды да жеделдетпейді.

Элиминациясы

Жартылай шығарылу кезеңі 15-17 сағатты құрайды.

Дозаға тәуелділігі (дозаға тәуелсіздігі)

Доза мен плазмалық концентрация (жалпы және бос зат) арасындағы дозаға тәуелді байланыс айқынырақ.

Вальпроаттың босап шығуы жылдам дәрілік түрімен салыстыру

Дереу босап шығатын вальпроаттың дәрілік түрімен салыстырған кезде босап шығуы ұзаққа созылатын дәрілік түрге (Депакин Хроносфера препараты) сол дозаларда тән:

- сіңірілуі ұзаққа созылатын;
- бірдей биожетімділік;
- плазмадағы ең жоғары концентрацияға препаратты қабылдағаннан кейін шамамен 7 сағаттан соң қол жеткізіледі;
- төменгі жалпы шындық концентрация және бос заттың плазмалық концентрациясы (C_{max} енгізілгеннен кейін 4–14 сағаттан соң салыстырмалы түрде тұрақты платомен шамамен 25% төмен); бұл «шектерді деңгейлестіру» әсері 24 сағат ішінде вальпрой қышқылының тұрақты және біркелкі бөлінген концентрациясын қамтамасыз етеді: біреуін енгізгеннен кейін дозалар тәулігіне 2 рет плазмалық концентрациялардың тербеліс амплитудасы жартысына азаяды;

Балалар

10 жастан асқан балалар мен жасөспірімдердегі клиренс ересектерге ұқсас. 10 жасқа дейінгі балалардағы жүйелі клиренс жасына байланысты. Нәрестелер мен 2 айға дейінгі сәбилерде вальпроат клиренсі ересектермен салыстырғанда төмендейді және туылғаннан кейін бірден ең төмен болып табылады. Ғылыми әдебиеттерге шолу екі айға дейінгі нәрестелердегі вальпроаттың жартылай шығарылу кезеңі 1-ден 67 сағатқа дейін айтарлықтай өзгеретінін көрсетті.

2 жастан 10 жасқа дейінгі балаларда вальпроат клиренсі ересектерге қарағанда 50% жоғары.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Жануарларға жүргізілген зерттеулер вальпроаттың құрсақішілік әсері егеуқұйрықтар мен тышқандардың есту жүйелерінде физикалық және функционалдық бұзылуларға әкелетінін көрсетті.

Вальпроат *in vitro* бактерияларға немесе тышқандардың лимфомасына қатысты мутагендік әсер көрсетпеді және егеуқұйрық гепатоциттерінің бастапқы өсіріндісінде ДНҚ репарациясы белсенділігін тудырмады. Алайда, *in vivo* қолдану әдісіне байланысты тератогендік дозаларды қолдану кезінде қарама-қайшы нәтижелер алынды. Адамдарда қолданудың басым әдісі болып табылатын пероральді қабылдаудан кейін вальпроат егеуқұйрықтың сүйек кемігінде хромосомалық аберрацияларды немесе тышқандарда басым өлімге әкелетін әсерлерді тудырмады. Вальпроатты құрсақ ішіне енгізу кеміргіштердегі ДНҚ тізбегінің үзілуін және хромосомалық аберрацияны арттырды. Одан өзге, жарияланған зерттеулерде емдеуден өтпеген дені сау субъектілермен салыстырғанда вальпроат әсерін алған эпилепсиясы бар пациенттерде бауырлас хроматидтер алмасуының ұлғаюы хабарланды. Алайда, вальпроат қабылдаған эпилепсиясы бар пациенттердің деректерін емдеуден өтпеген эпилепсиясы бар

пациенттердің деректерімен салыстырған кезде қарама-қайшы нәтижелер алынды. Бұл қорытындылардың ДНҚ /хромосомаларына қатысты клиникалық маңызы белгісіз.
Дәстүрлі канцерогендік зерттеулердің клиникаға дейінгі деректері адамдар үшін ерекше қауіпті анықтамайды.
Репродуктивті уыттылық
Вальпроат тышқандарда, егеуқұйрықтарда және қояндарда тератогендік әсерлерді (көптеген ағзалар жүйесінің ақаулары) тудырды.
Жатырішілік әсерден кейін бірінші буын тышқандары мен егеуқұйрықтардың төлдерінде мінез-құлық аномалиялары туралы хабарланды. Тышқандарда мінез-құлықтың белгілі бір өзгерістері 2-ші және 3-ші буындарда да байқалды, бірақ 3-ші буында аз байқалды, вальпроаттың тератогендік дозаларының бірінші буынына жедел жатырішілік әсерден кейін. Бұл нәтижелердің негізгі механизмдері мен клиникалық маңыздылығы белгісіз.
Көп реттік дозаның уыттылығын зерттеу нәтижелеріне сәйкес, үлкен егеуқұйрықтар мен иттерде аталық без тінінің дегенерациясы/атрофиясы немесе сперматогенездің бұзылуы және аталық без массасының төмендеуі препаратты тәулігіне 400 мг/кг және тәулігіне 150 мг/кг дозада ішке қабылдағаннан кейін байқалды. Аталық безге әсер етумен байланысты байқалған жағымсыз әсерлердің (NOAEL) деңгейі ересек егеуқұйрықтарда дене салмағының тәулігіне 270 мг/кг және ересек иттерде дене салмағының тәулігіне 90 мг/кг құрайды. Егеуқұйрықтар мен иттерде AUC мәндерінің экстраполяциясы негізінде («концентрация - уақыт» қисығының астындағы аудан) адамдар үшін қауіпсіздік шегі болмауы мүмкін.
Жас егеуқұйрықтарда аталық без массасының төмендеуі гистопатологиялық өзгерістерсіз ең төменгі төзімді дозадан (дене салмағының тәулігіне 240 мг/кг-нан құрсақішілік немесе вена ішіне) асатын дозаларда ғана байқалды. Көтере алатын дозаларды (дене салмағының тәулігіне 90 мг/кг дейін) қолданғанда еркектердің репродуктивті ағзаларға әсер байқалмады. Осы мәліметтерге сүйене отырып, жас жануарлардың аталық бездеріне әсері ересектерге қарағанда айқын деп саналмады. Педиатриялық популяция үшін аталық бездердің вальпроат әсеріне сезімталдығының нәтижесі белгісіз.
Егеуқұйрық фертильділігін зерттеуде вальпроат дене салмағының тәулігіне 350 мг/кг дейінгі дозада еркектерінің репродуктивті функциясына әсер етпеді. Алайда еркектік бедеулік адамдардағы жағымсыз реакция ретінде анықталды (4.6 және 4.8 бөлімдерді қараңыз).

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттар тізбесі

Қатты парафин
Глицерин дибегенаты

6.2 Үйлесімсіздік

Қатысты емес.

6.3 Жарамдылық мерзімі

2 жыл.
Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

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

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

250 мг дозалы 0.75 г препараттан немесе 500 мг дозалы 1.5 г препараттан пакеттерге салынады.
30 немесе 50 пакеттен медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапқа салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан кейін немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары.
Утилизацияға қойылатын ерекше талаптар жоқ.
6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары
Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ
Франция
Санофи Винтроп Индустрия
Орналасқан мекенжайы: 82, Распай даңғылы, 94250, Жантий,
Тел.: +33(0)141247000
Электронды пошта: info.fr@sanofi.com

7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ
«Swixx Biopharma (Свикс Биофарма)» ЖШС
Қазақстан Республикасы, 050012, Алматы қ., Жамбыл көш., 100 үй
Телефон: +7 (727) 355 85 05
e-mail: kazakhstan.info@swixxbiopharma.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ
ҚР-ДЗ-5№013589 (250 мг доза үшін) ҚР-ДЗ-5№013590 (500 мг доза үшін)

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН КҮНІ (ТІРКЕЛГЕНІН, ҚАЙТА ТІРКЕЛГЕНІН РАСТАУ)
Алғашқы тіркелген күні: 25 маусым 2007
Тіркеудің (қайта тіркеудің) соңғы расталған күні: 23 қазан 2018

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ
Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын http://www.ndda.kz ресми сайтынан көруге болады

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Депакин Хроносфера, 100 мг, босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер.

Депакин Хроносфера, 250 мг, босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер.

Депакин Хроносфера, 500 мг, босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер.

Депакин Хроносфера, 750 мг, босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер.

Депакин Хроносфера, 1000 мг, босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер.

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

Әсер етуші заттар: вальпрой қышқылы және натрий вальпроаты.

Депакин Хроносфера, 100 мг, босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер

Әр пакетте 66,66 мг натрий вальпроаты және 29,03 мг вальпрой қышқылы бар (натрий вальпроатына шаққанда барлығы – 100 мг).

Депакин Хроносфера, 250 мг, босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер

Әр пакетте 166,76 мг натрий вальпроаты және 72,61 мг вальпрой қышқылы бар (натрий вальпроатына шаққанда барлығы – 250 мг).

Депакин Хроносфера, 500 мг, босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер

Әр пакетте 333,30 мг натрий вальпроаты және 145,14 мг вальпрой қышқылы бар (натрий вальпроатына шаққанда барлығы – 500 мг).

Депакин Хроносфера, 750 мг, босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер

Әр пакетте 500,06 мг натрий вальпроаты және 217,75 мг вальпрой қышқылы бар (натрий вальпроатына шаққанда барлығы – 750 мг).

Депакин Хроносфера, 1000 мг, босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер

Әр пакетте 666,60 мг натрий вальпроаты және 290,27 мг вальпрой қышқылы бар (натрий вальпроатына шаққанда барлығы – 1000 мг).

Қосымша заттардың толық тізбесі 6.1 бөлімде келтірілген.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер.

Ақ дерлік немесе аздап сарғыш түсті, оңай сусымалы, агломерат түзбейтін балауыз тәрізді микротүйіршіктер.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1. Қолданылуы

Ересек пациенттер: монотерапия ретінде немесе басқа эпилепсияға қарсы дәрілермен

біріктірілімде:

- жалпы эпилепсиялық ұстамаларды емдеу: клонустық, тонустық, тонусты-клонустық, абсанстар, миоклонустық; атониялық;
- Леннокс-Гасто синдромын емдеу;
- парциальді эпилепсиялық ұстамаларды, қайталама жайылумен немесе онсыз парциальді ұстамаларды емдеу;
- биполярлық аффективті бұзылысты емдеу және оның профилактикасы.

<u>6 айдан бастап балалар:</u> монотерапия ретінде немесе басқа эпилепсияға қарсы дәрілермен біріктірілімде:

- жалпы эпилепсиялық ұстамаларды емдеу: клонустық, тонустық, тонусты-клонустық, абсанстар, миоклонустық; атониялық;
- Леннокс-Гасто синдромын емдеу;
- парциальді эпилепсиялық ұстамаларды, қайталама жайылумен немесе онсыз парциальді ұстамаларды емдеу;
- осындай профилактика қажет болған кезде жоғары температурада құрысулардың профилактикасында.

4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Депакин Хроносфера препараты балаларды (егер олар жұмсақ тағамды жұтуға қабілетті болса) немесе жұтуы қиындаған ересектерді емдеуге өте қолайлы дәрілік түр болып табылады.

Депакин Хроносфера препараты қандағы вальпрой қышқылының анағұрлым біркелкі концентрациясын қамтамасыз ететін және тиісінше оның бір күн ішінде тіндерде анағұрлым біркелкі таралуын қамтамасыз ететін босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер.

- Депакин Хроносфера, 100 мг, босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер тек балалар мен сәбилерде қолданылады.

- Депакин Хроносфера, 1000 мг, босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер тек ересектерде қолданылады.

<u>Дозалау режимі</u>

Тәуліктік дозаны 1 немесе 2 қабылдауға, жақсырақ тамақтану кезінде қабылдау ұсынылады. 1 қабылдаумен қолдану жақсы бақыланатын эпилепсия кезінде мүмкін.

Биполярлық аффективті бұзылыстағы маникальді эпизодтар

Дозаны емдеуші дәрігер жеке-жеке таңдайды және бақылайды. Тәуліктік доза пациенттің

жасын және дене салмағын ескере отырып белгіленеді.

Ұсынылатын бастапқы доза дене салмағының кг-на 20 мг (натрий вальпроатына шаққанда) құрайды. Дозаны мүмкіндігінше қажетті емдік әсерді қамтамасыз ететін ең төменгі дозаға дейін тез арттыру керек.

Биполярлық аффективті бұзылысты емдеуге арналған ұсынылатын демеуші доза тәулігіне 1000 мг мен 2000 мг (натрий вальпроатына шаққанда) аралығында болады. Доза пациенттің жеке клиникалық жауабына сәйкес таңдалады.

Маникальді жағдайлардың профилактикасы үшін жеке таңдалған ең төменгі клиникалық тиімді дозаны қолдану керек.

Эпилепсия

Монотерапия кезінде бастапқы тәуліктік доза әдетте дене салмағының кг-на 5-10 мг құрайды (натрий вальпроатына шаққанда), содан кейін эпилепсия ұстамаларының пайда болуын алдын алуға мүмкіндік беретін оңтайлы дозаға жеткенге дейін 4-7 күн сайын 5 мг/кг-ға жоғарылайды.

Орташа тәуліктік доза:

- балалар үшін (14 жасқа дейін) - дене салмағының 30 мг/кг;
- 14-18 жасар жасөспірімдер үшін - дене салмағының 25 мг/кг;
- ересектер мен егде жастағы пациенттер үшін (дене салмағы 60 кг және одан жоғары) - дене салмағының 20 мг/кг.

Осылайша, төменде келтірілген тәуліктік дозалар ұсынылады.

Жасы	**Дене салмағы**	**Орташа тәуліктік доза* (мг/тәул)**
6 айдан 12 айға дейінгі нәрестелер	7,5-10 кг	150-300 мг
1 жастан 3 жасқа дейінгі балалар	10-15 кг	300-450 мг
3 жастан 6 жасқа дейінгі балалар	15-25 кг	450-750 мг
7 жастан 14 жасқа дейінгі балалар	25-40 кг	750-1200 мг
14 жастан бастап жасөспірімдер	40-60 кг	1000-1500 мг
Ересектер	60 кг және одан жоғары	1200-2100 мг

* доза натрий вальпроатының миллиграмм санына қарай көрсетілген.

Қандағы вальпрой қышқылының концентрациясын бақылау арқылы орташа тәуліктік дозаны арттыруға болады.

Кейбір жағдайларда вальпрой қышқылының толық емдік әсері бірден пайда болмайды, бірақ 4-6 апта ішінде дамиды. Сондықтан тәуліктік дозаны осы мерзімнен бұрын ұсынылған орташа тәуліктік дозадан жоғары көтермеу керек.

Тәуліктік доза пациенттің жасына және дене салмағына байланысты анықталғанына қарамастан, вальпрой қышқылына жеке сезімталдықтың кең спектрін ескеру қажет.

Тәуліктік доза, қан сарысуындағы вальпрой қышқылының концентрациясы мен емдік әсері арасында нақты өзара байланыс анықталған жоқ. Сондықтан препараттың оңтайлы дозасы негізінен клиникалық жауап негізінде таңдалады. Қан сарысуындағы вальпрой қышқылының концентрациясын анықтау эпилепсия бақыланбайтын немесе жағымсыз әсерлердің дамуына күдік туындаған жағдайларда клиникалық бақылауға қосымша бола алады. Әдетте 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л) вальпрой қышқылының сарысулық концентрациясын қамтамасыз ететін дозалар тиімді. Қан сарысуындағы жоғары концентрацияға қол жеткізудің негізделген қажеттілігі кезінде күтілетін пайда мен жағымсыз әсерлердің, әсіресе дозаға тәуелді әсерлердің пайда болу қаупінің арақатынасын мұқият саралау керек, өйткені вальпрой қышқылының сарысулық концентрациясы 100 мг/л-ден жоғары болған кезде жағымсыз әсерлердің интоксикация дамуына дейін артуы күтіледі, сондықтан тәулігіне бірінші дозаны қабылдағанға дейін анықталатын сарысу концентрациясы, 100 мг/л аспауы тиіс.

Депакин препаратының эпилепсияны жақсы бақылайтын босап шығуы жылдам немесе босап шығуы баяу дәрілік түрлерінен Депакин Хроносфера препаратына ауысқан кезде сол тәуліктік дозаны қабылдауды жалғастыру ұсынылады.

Пациенттердің ерекше топтары

Бүйрек жеткіліксіздігі және/немесе гипопротеинемиямен ауыратын пациенттер

Қан сарысуындағы вальпрой қышқылының бос (терапиялық белсенді) фракциясының концентрациясын жоғарылату мүмкіндігін ескеру керек және қажет болғанда қан сарысуындағы вальпрой қышқылының жалпы құрамына емес, дозаны таңдау кезінде негізінен клиникалық көрініске назар аудара отырып, вальпрой қышқылының дозасын азайту керек (сонымен бірге бос фракция және плазма ақуыздарымен байланысты фракция дозаны таңдау кезінде ықтимал қателіктерді болдырмау үшін).

Егде жастағы пациенттер

Егде жастағы пациенттерде вальпрой қышқылының фармакокинетикасында өзгерістер болғанымен, олардың клиникалық маңыздылығы шектеулі және егде жастағы пациенттерде вальпрой қышқылының дозасы эпилепсия ұстамаларын бақылауды қамтамасыз етуге қол жеткізуге сәйкес таңдалуы керек.

Бұрын басқа эпилепсияға қарсы препараттарды қабылдаған пациенттер

Бұрын эпилепсияға қарсы препараттарды қабылдаған пациенттер үшін Депакин Хроносфера препаратымен емдеуге ауыстыру препараттың оңтайлы дозасына шамамен 2 апта ішінде жетіп, біртіндеп жүргізілуі тиіс. Бұл жағдайда эпилепсияға қарсы басқа препараттың, әсіресе фенобарбиталдың дозасын дереу азайту керек. Егер бұрын қабылданған эпилепсияға қарсы препаратты тоқтату қажет болса, оны тоқтату біртіндеп

жүзеге асырылуы керек.

Вальпрой қышқылымен біріктірілген емді тағайындау қажет болса, басқа эпилепсияға қарсы препараттарды емдеуге біртіндеп қосу керек (4.5 бөл. қараңыз.).

Басқа эпилепсияға қарсы препараттар бауырдың микросомальді ферменттерін қайтымды индукциялауы мүмкін болғандықтан, осы эпилепсияға қарсы препараттардың соңғы дозасын қабылдағаннан кейін 4-6 апта ішінде қандағы вальпрой қышқылының концентрациясын бақылау керек және қажет болғанда (осы препараттардың метаболизмді тудыратын әсері азайған сайын) вальпрой қышқылының тәуліктік дозасын азайту керек.

Әйел жынысты балалар мен жасөспірімдер, бала туу әлеуеті бар әйелдер және жүкті әйелдер

Препаратпен емдеуді эпилепсия мен биполярлық аффективті бұзылысты емдеуде тәжірибесі бар маманның бақылауымен бастау керек. Препаратты басқа емдеу әдістері тиімсіз немесе көтере алмаған жағдайларды қоспағанда, әйел жынысты балалар мен жасөспірімдерде және бала туу әлеуеті бар әйелдерге қолдануға болмайды (4.4 және 4.6 бөл. қараңыз). Емдеуді үнемі бағалау кезінде пайда мен қауіптің арақатынасын мұқият қайта бағалау керек. Препаратты Жүктіліктің алдын алу бағдарламасы сақталған жағдайда тағайындау керек (4.4 және 4.6 бөл. қараңыз).

Ерекше жағдайларда, вальпрой қышқылы жүктілік кезінде эпилепсиямен ауыратын әйелдерді емдеудің жалғыз нұсқасы болған кезде, құрамында вальпрой қышқылы бар препараттарды монотерапияда және ең аз тиімді дозаларда және мүмкін болса, босап шығуы ұзаққа созылатын дәрілік түрлерде қолданған жөн. Босап шығуы ұзаққа созылатын дәрілік түрі жоқ препараттардың тәуліктік дозасын 2 бір реттік дозаға бөлу керек.

Құрамында эстроген бар препараттармен бір мезгілде қолдану

Вальпрой қышқылы гормондық контрацептивтердің емдік тиімділігін төмендетпейді. Дегенмен, құрамында эстроген бар препараттар, оған қоса құрамында эстроген бар гормондық контрацептивтер вальпрой қышқылының клиренсін арттыруы мүмкін, бұл оның сарысу концентрациясының төмендеуіне және соның салдарынан оның тиімділігінің төмендеуіне әкелуі мүмкін. Құрамында эстроген бар дәрілік препараттарды тағайындау немесе бас тарту кезінде қан сарысуындағы вальпрой қышқылының концентрациясын және клиникалық тиімділігін (ұстамаларды бақылау және көңіл-күйді бақылау) бақылау қажет (4.5 бөл. қараңыз).

Балалар

18 жасқа дейінгі пациенттерде биполярлы аффективті бұзылыс кезінде маникальді эпизодтарды емдеу үшін препаратты қолданудың тиімділігін бағалау жүргізілген жоқ.

Қолдану тәсілі

Ішке, тәуліктік дозаны дұрысы тамақтану кезінде қабылдауға кеңес беріледі.

Қоспаны үнемі шайнамай, бірден қабылдау керек. Оны кейінірек қабылдау үшін сақтауға болмайды:

- жұмсақ тағамды немесе сусынды (йогурт, апельсин шырыны, жеміс пюресі және т. б.) суық (немесе бөлме температурасында) бетіне себу керек;
- ыстық тамақпен немесе сусындармен (мысалы, сорпа, кофе, шай және т.б.) қолдануға **болмайды**;
- емізігі бар бөтелкеге себуге **болмайды**, өйткені түйіршіктер емізік саңылауын бітеп тастауы мүмкін;
- сұйықтықпен қабылдаған кезде стақанды аздаған сумен шайып, осы суды ішу ұсынылады, өйткені түйіршіктер әйнекке жабысып қалуы мүмкін.

4.3. Қолдануға болмайтын жағдайлар

- эпилепсия кезінде жүктілік, альтернативті емдеу әдістерін қоспағанда (4.4 және 4.6 бөл. қараңыз);
- биполярлық аффективті бұзылысты емдеу және профилактикасы кезіндегі жүктілік;
- Жүктіліктің алдын алу бағдарламасының барлық шарттары орындалмаса, бала туу әлеуеті сақталған әйелдер (4.4 және 4.6 бөл. қараңыз);
- натрий вальпроатына, вальпрой қышқылына, семинатрий вальпроатына, вальпромидке немесе 6.1 бөл. көрсетілген кез келген қосымша заттарға аса жоғары сезімталдық;
- жедел гепатит;
- созылмалы гепатит;
- бауырдың ауыр аурулары (әсіресе дәрілік гепатит) пациентте және/немесе оның жақын туыстарында болған;
- пациенттің жақын туыстарында вальпрой қышқылын қолданған кезде бауырдың өліммен аяқталатын ауыр зақымдануы;
- бауыр немесе ұйқы безі функциясының ауыр бұзылуы;
- бауыр порфириясы;
- Альперс-Хуттенлохер синдромы сияқты митохондриялық γ-полимераза ферментін (POLG) кодтайтын ядролық геннің мутациясы тудырған анықталған митохондриялық аурулар және 2 жасқа дейінгі балалардағы γ-полимераза ақауларынан туындаған ауруларға күдік (4.4 бөл. қараңыз);
- карбамидтік цикл (мочевина циклі) бұзылуы анықталған пациенттер (4.4 бөл. қараңыз);
- түзетілмеген гипокарнитинемиямен анықталған бастапқы жүйелі карнитин тапшылығы (4.4 бөл. қараңыз);

- геморрагиялық диатез, тромбоцитопения;
- мефлохинмен бір мезгілде қолдану;
- шілтер жапырақты шайқурай препараттарымен бір мезгілде қолдану;
- 6 жасқа дейінгі балалар.

4.4. Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Сақтықпен

- анамнездегі бауыр мен ұйқы безінің аурулары;
- туа біткен ферментопатия;
- сүйек кемігінің қан түзілуінің бәсеңдеуі (лейкопения, тромбоцитопения, анемия);
- бүйрек жеткіліксіздігі (дозаны түзету қажет);
- гипопротеинемия (4.2 және 5.2 бөл. қараңыз);
- бірнеше құрысуға қарсы бір мезгілде қабылдау (бауырдың зақымдану қаупінің жоғарылауына байланысты);
- трициклдік антидепрессанттар, серотонинді кері қармайтын селективті тежегіштер, фенотиазин туындылары, бутирофенон туындылары, хлорохин, бупропион, трамадол (құрысу ұстамаларына түрткі болу қаупі) сияқты құрысу ұстамаларын қоздыратын немесе құрысу дайындығы шегін төмендететін препараттарды бір мезгілде қабылдау;
- нейролептиктерді, моноаминоксидаза (МАО) тежегіштерін, антидепрессанттарды, бензодиазепиндерді бір мезгілде қабылдау (олардың әсерін күшейту мүмкіндігі);
- фенобарбитал, примидон, фенитоин, ламотриджин, зидовудин, фелбамат, ацетилсалицил қышқылы (АСҚ), тікелей емес антикоагулянттар, циметидин, эритромицин, карбапенемдер, рифампицин, нимодипин, руфинамидті (әсіресе балаларда), протеаза тежегіштерін (лопинавир, ритонавир) бір мезгілде қабылдау, колестирамин (метаболизм деңгейінде немесе фармакокинетикалық өзара әрекеттесуге байланысты қан плазмасы ақуыздарымен байланыс деңгейінде осы препараттардың және/немесе вальпрой қышқылының плазмалық концентрациясының өзгеруі мүмкін (4.5 бөл. қараңыз);
- карбамазепинді бір мезгілде қолдану (карбамазепиннің уытты әсерінің потенциалдану қаупі және вальпрой қышқылының плазмалық концентрациясының төмендеуі);
- топираматты немесе ацетазоламидті бір мезгілде қолдану (энцефалопатияның даму қаупі);
- құрамында эстроген бар препараттармен бір мезгілде қолдану;

- II типті карнитин пальмитоилтрансферазасы (КПТ) жеткіліксіздігі бар пациенттерде (вальпрой қышқылын қабылдаған кезде рабдомиолиздің даму қаупі өте жоғары).

Айрықша нұсқаулар

Әйел жынысты балалар мен жасөспірімдер, бала туу әлеуеті бар әйелдер және жүкті әйелдер **Жүктіліктің алдын алу бағдарламасы** Вальпрой қышқылы жоғары тератогендік әсерге ие, вальпрой қышқылын қолдану баланың туа біткен даму ақаулары мен жүйке-психикалық даму бұзылыстарының (ЖПДБ) жоғары қаупіне әкеледі. Вальпрой қышқылын қолдануға болмайды: • эпилепсияда жүктілік кезінде, альтернативті емдеу әдістері болмаған жағдайларды қоспағанда (4.6 бөл. қараңыз); • жүктілік кезінде биполярлық аффективті бұзылыстарды емдеу және профилактикасы кезінде; • жүктіліктің алдын алу бағдарламасының барлық шарттары орындалмаса, бала туу мүмкіндігі бар әйелдерде (4.6 бөл. қараңыз). Құрамында вальпрой қышқылы бар препараттарды тағайындау кезінде: – әрбір жеке жағдайда препаратты тағайындау жағдайларына жеке бағалау жүргізу, емнің ықтимал әдістерін талқылау және пациенттің ықтимал қауіптерді және оларды азайту үшін қабылданатын шаралардың қажеттілігін түсінуін қамтамасыз ету; – пациенттің бала туу әлеуеті бар екеніне көз жеткізу; – пациенттің жүктілік кезінде вальпрой қышқылын қолдану қауіптерінің табиғаты мен мөлшерін, атап айтқанда тератогендік әсер ету қауіптерін, сондай-ақ балада ЖПДБ қауіптерін түсінетініне көз жеткізу; – пациенттің жүктілік бойыша тестін бастамас бұрын және емдеу процесінде жүргізу қажеттілігін түсінетініне көз жеткізу; – контрацепцияның қажетті әдістерін түсіндіру, пациенттің құрамында вальпрой қышқылы бар препараттармен емдеу барысында контрацепцияның сенімді әдістерін үздіксіз қолдануын қамтамасыз ету; – тағайындалған емді қайта талдау үшін пациенттің эпилепсия және биполярлық аффективті бұзылуларды емдеу бойынша маманға (жылына кемінде 1 рет) үнемі бару қажеттілігін түсінетініне көз жеткізу;

– пациент контрацепцияны тоқтатпас бұрын альтернативті емге ауысу мүмкіндігін уақтылы бағалау үшін жүктілікті жоспарлаған жағдайда емдеуші дәрігерге бару қажеттілігін түсінетініне көз жеткізу;
– жүктілікке күдік туындаған кезде емдеуші дәрігермен жедел кеңесу қажеттілігі туралы хабарлау;
– пациенттің қауіптер мен қажетті сақтық шаралары туралы барлық қажетті түсініктемелерді алғанына көз жеткізу. Пациенттерге бала туу функциясы сақталған әйелдерде вальпрой қышқылын қолдану туралы тиісті ескертулері бар білім беру материалдары, сондай-ақ денсаулық сақтау мамандары мен пациенттерге жүктілік кезінде вальпрой қышқылының әсерін болдырмауға көмектесу үшін Жүктіліктің алдын алу бағдарламасы туралы толық ақпарат бар. Вальпрой қышқылын қолданатын бала туу функциясы сақталған барлық әйелдерге пациенттерге арналған брошюра және пациенттің картасы қолжетімді.
– Қауіптер туралы ақпараттандырылған келісімнің жыл сайынғы толтырылатын формасын вальпрой қышқылымен емдеудің басында және жыл сайын дәрігерге бару кезінде, сондай-ақ әйел жүктілікті жоспарлағанда немесе оның жүктілігі туралы білгенде қолдану керек. Дәрігерлерге әйел пациенттер мен жүкті әйелдерде вальпрой қышқылын қолдану қаупі туралы ақпараты бар денсаулық сақтау мамандарына арналған нұсқаулық қолжетімді.

Жоғарыда келтірілген ақпарат тек емдеуші дәрігер бала туу әлеуетінің жоқтығына көз жеткізген жағдайларды қоспағанда, қазіргі уақытта жыныстық белсенділігі жоқ әйелдерге де қатысты.

Пациенттерге вальпрой қышқылын қолдануды тоқтатпауға және жүктілікті жоспарлау немесе жүктілікке күдік туындаған жағдайда дереу дәрігерге қаралуға кеңес беріледі.

<u>Әйел жынысты бала пациенттер</u>

Құрамында вальпрой қышқылы бар препараттарды тағайындау кезінде:

– әйел жынысты бала пациенттердің/олардың заңды өкілдерінің менархе басталған кезде емдеуші дәрігермен кеңесу қажеттілігін түсінетініне көз жеткізу;
– менархе кезеңін бастан өткерген әйел жынысты бала пациенттердің немесе олардың заңды өкілдерінің балада туа біткен даму ақаулары мен ЖПДБ қауіптері, оған қоса вальпрой қышқылының жатырішілік әсеріне ұшыраған балалар үшін осы қауіптердің шамасы туралы толық ақпарат алғанына көз жеткізу.
– менархе басталған пациенттерде емдеуші дәрігер жыл сайын тағайындалған вальпрой қышқылымен емдеуді қайта бағалауы және альтернативті емді

тағайындау мүмкіндігін бағалауы керек. Егер құрамында вальпрой қышқылы бар препараттар таңдау терапиясы болса, контрацепцияның сенімді әдістерін қолдануды және Жүктіліктің алдын алу бағдарламасының шарттарын сақтауды қамтамасыз ету қажет. Жыныстық жетілу басталғанға дейін пациенттерді альтернативті емдеуге ауыстыру мүмкіндігін үнемі қарастырған жөн.

Жүктілікке тест

Құрамында вальпрой қышқылы бар препараттармен емдеуді бастамас бұрын жүктілікті анықтап алу керек. Құрамында вальпрой қышқылы бар препараттармен емдеуді жүктілік кезінде препаратты байқаусызда қолдануды болдырмау үшін медицина қызметкері растаған жүктілік тестінің теріс нәтижесі (жүктілікке қан талдауы) болмаған кезде бала туу әлеуеті бар әйелдерге тағайындауға болмайды.

Контрацепция әдістері

Құрамында вальпрой қышқылы бар препараттармен ем тағайындалған бала туу әлеуеті бар әйел пациенттер емдеудің барлық кезеңінде үздіксіз контрацепцияның сенімді әдістерін сақтауы керек.

Бала туу әлеуеті бар әйел пациенттерге жүктіліктің алдын алу әдістері туралы толығырақ ақпарат ұсыну қажет, мұндай пациенттер контрацепцияның сенімді әдісін қолданбаған жағдайда емдеуші дәрігерден кеңес сұрай алады.

Контрацепцияның кем дегенде бір сенімді әдісін (жақсырақ жатырішілік жүйе немесе имплант сияқты әдістермен бір уақытта) немесе контрацепцияның екі қосымша әдісін, оған қоса бөгеттік әдістерді қолдану қажет. Пациентке контрацепция әдісін тағайындау кезінде пациенттің қабылдау режимін ұстанатынына және сақтанатынына көз жеткізу үшін жеке тәсілді қолдану және пациентпен контрацепцияның барлық мүмкін нұсқаларын талқылау қажет. Аменорея жағдайында пациентке контрацепцияның тиімді әдістерін қолдану туралы ескерту қажет.

Жыл сайынғы тағайындалған емді талдау

Жылына кемінде бір рет емдеуші дәрігер құрамында вальпрой қышқылы бар препараттардың таңдау терапиясы болып табылатындығын бағалауы керек. Препаратты тағайындау кезінде және тағайындалған емнің әрбір жыл сайынғы талдауы барысында еммен байланысты қауіптерді (қауіптер туралы ақпараттандырылған келісімнің жыл сайынғы толтырылатын формасын пайдалана отырып) талқылау, сондай-ақ пациенттің барлық қауіптерді түсінетініне көз жеткізу қажет.

Жүктілікті жоспарлау

Егер жүктілікті жоспарлап отырған әйелде эпилепсия болса, эпилепсияны емдеуде тәжірибесі бар маман вальпрой қышқылымен емдеуді қайта қарап, емдеудің

альтернативті нұсқаларын қарастыруы керек. Вальпрой қышқылы бар препараттармен пациентті ұрықтанудан бұрын және контрацепцияны қолдануды тоқтатқанға дейін ауыстыру үшін қолдан келгеннің бәрін жасау керек (4.6 бөл. қараңыз). Альтернативті ем болмаған жағдайда, пациент отбасын жоспарлау туралы ақпараттандырылған шешім қабылдауға көмектесу үшін туылмаған балаға вальпрой қышқылы бар препараттарды қолданумен байланысты барлық қауіптерді түсіндіруі керек.

Жүктілікті жоспарлап отырған әйелде биполярлық аффективті бұзылыс болған жағдайда, биполярлық аффективті бұзылысты емдеуде тәжірибесі бар маманның кеңесі қажет. Вальпрой қышқылымен емдеуді ұрықтанудан бұрын және контрацепция құралдарын қолдануды тоқтатқанға дейін тоқтату керек. Қажет болса, емдеудің альтернативті нұсқаларын қолдануды қарастырған жөн.

Жүктілік басталған жағдайда не істеу керек?

Жүктілік басталған жағдайда терапияны бағалау және альтернативті терапияны тағайындауды қарастыру үшін дереу өзіңіздің емдеуші дәрігеріңізбен кеңесу керек. Жүктілік кезінде вальпрой қышқылын қолданатын барлық пациенттер және олардың жұптастары препараттың әсерін бағалау және анықталған жүктілікке қатысты ұсыныстар алу үшін дәрігерге қаралуы керек.

Медицина қызметкері мынаған көз жеткізуі тиіс:

– пациенттер жоғарыда сипатталған барлық қауіптерді түсінеді;
– пациенттер вальпрой қышқылымен емдеуді тоқтатпау және жүктілікті жоспарлау кезінде дереу емдеуші дәрігерге бару туралы ұсыныстар алды.

Репродуктивті әлеуеті бар еркек пациенттерде вальпрой қышқылы препараттарын қолдану

Ретроспективті бақылау зерттеуінің деректері ламотриджинмен немесе леветирацетаммен емделген еркек пациенттерден туылған балалармен салыстырғанда ұрықтанудан 3 ай бұрын вальпрой қышқылымен ем алған еркек пациенттерден туылған балаларда ЖПДБ қаупінің жоғарылауын көрсетеді.

Зерттеудің шектеулеріне қарамастан, сақтық шарасы ретінде вальпрой қышқылының препараттарын тағайындайтын дәрігер еркек пациенттерге осы ықтимал қауіп туралы хабарлауы тиіс. Вальпрой қышқылы препараттарын тағайындайтын дәрігерлер пациентпен контрацепцияның тиімді әдістерін, соның ішінде жұптас үшін, вальпрой қышқылы препараттарын қолдану кезінде және емдеуді тоқтатқаннан кейін 3 ай ішінде қолдану қажеттілігін талқылауы керек. Ұрықтанудан кемінде 3 ай бұрын вальпрой қышқылы препараттарын қабылдауды тоқтатқан еркек пациенттерден туылған балалар үшін қауіп (яғни, вальпрой қышқылының әсерінсіз жаңа сперматогенез мүмкін болса) белгісіз.

Еркек пациенттерге келесі әрекеттер туралы да хабарлау керек:

– емдеу кезінде және вальпрой қышқылымен емдеуді тоқтатқаннан кейін 3 ай ішінде сперма доноры болмау керек;

– егер еркек ұрықтандыруды жоспарласа, контрацепцияны тоқтатқанға дейін емдеудің альтернативті нұсқаларын талқылау үшін дәрігермен кеңесу керек;

– еркек және оның жұптасы жүктілік кезінде емдеуші дәрігермен кеңесу керек, егер жұптасы вальпрой қышқылының препараттарын ұрықтанудан 3 ай бұрын қабылдаған болса.

Еркек пациенттерге эпилепсияны немесе биполярлық бұзылысты емдеу тәжірибесі бар (емді бағалау үшін) маманға үнемі (жылына кемінде бір рет) бару қажеттілігі туралы хабарлау керек. Жылына кемінде бір рет емдеуші дәрігер вальпрой қышқылының препараттары таңдау терапиясы болып табылатындығын бағалауы керек. Бұл сапар кезінде маман пациенттің қауіптерді түсінетініне және вальпрой қышқылын қабылдау кезінде қажетті сақтық шараларын түсінетініне көз жеткізуі керек (жыл сайын вальпрой қышқылымен ем алатын репродуктивті әлеуеті бар еркектер үшін Қауіптер туралы ақпараттандырылған келісімнің толтырылған формасын қолдана отырып). Оқу материалдары медицина қызметкерлері мен еркек пациенттер үшін қолжетімді. Вальпрой қышқылының препараттарын қабылдайтын репродуктивті әлеуеті бар барлық еркектерге пациентке арналған брошюрамен танысу ұсынылады.

<u>Бауыр функциясын бақылау</u>

Препаратты қолдануды бастамас бұрын және емдеудің алғашқы 6 айында мезгіл-мезгіл, әсіресе бауырдың зақымдану қаупі бар пациенттерде бауыр функциясын зерттеу керек.

Көптеген эпилепсияға қарсы препараттарды қолдану сияқты, вальпрой қышқылын қолдану кезінде «бауыр» трансаминазалары белсенділігінің шамалы жоғарылауы мүмкін, әсіресе емдеудің басында, ол клиникалық көріністерсіз жүреді және өтпелі болып табылады. Мұндай пациенттерде протромбин индексін қоса, биологиялық көрсеткіштерді мұқият зерттеу қажет. Препараттың дозасын түзету қажет болуы мүмкін, ал қажет болса қайта клиникалық және зертханалық тексеру жүргізу керек.

<u>Қан кету уақытын және шеткері қандағы формалық элементтердің санын бақылау</u>

Емді бастамас бұрын немесе хирургиялық араласудан бұрын, сондай-ақ тері астындағы гематомалардың немесе қан кетулердің өздігінен пайда болуы кезінде қан кету уақытын, тромбоциттерді қоса, шеткері қандағы формалық элементтердің санын анықтау ұсынылады.

<u>Бауырдың ауыр зақымдануы</u>

Бейімдеуші факторлар

Бауырдың ауыр зақымдануының кейбір жағдайлары сипатталған, кейде өліммен аяқталады.

Клиникалық тәжірибе көрсеткендей, бір мезгілде бірнеше эпилепсияға қарсы препараттарды қабылдайтын пациенттер, ауыр ұстамалары бар 3 жасқа дейінгі балалар, әсіресе мидың зақымдануы, ақыл-ой дамуының кешігуі және/немесе туа біткен метаболизмдік аурулар (оған қоса карнитин тапшылығы, карбамидтік циклдің бұзылуы (мочевина циклі) сияқты митохондриялық бұзылулар), митохондриялық ферментті γ-полимеразаны (POLG) кодтайтын ядролық геннің мутациясы)) немесе дегенеративті аурулар; салицилаттарды бір мезгілде қабылдайтын пациенттер (өйткені салицилаттар вальпрой қышқылымен бірдей метаболизм жолымен метаболизденеді).

3 жастан кейін бауырдың зақымдану қаупі айтарлықтай төмендейді және пациенттің жасы ұлғайған сайын біртіндеп төмендейді. Көп жағдайда бауырдың мұндай зақымдануы емдеудің алғашқы 6 айында, көбінесе емдеудің 2-12 аптасы аралығында және әдетте эпилепсияға қарсы біріктірілген емнің бір бөлігі ретінде вальпрой қышқылын қолданғанда пайда болды.

Бауырдың зақымдалуына күдік

Бауырдың зақымдануын ерте диагностикалау үшін пациенттерді клиникалық бақылау қажет. Атап айтқанда, сарғаю пайда болғанға дейін болуы мүмкін келесі симптомдардың пайда болуына назар аудару керек, әсіресе қауіпті пациенттерде:

- специфкалық емес симптомдар, әсіресе астения, анорексия, летаргия, ұйқышылдық сияқты кенеттен басталды, олар кейде көп құсумен және іштің ауыруымен қатар жүреді;
- эпилепсияға шалдыққан пациенттерде құрысу ұстамаларының қайта басталуы.

Пациенттерге немесе олардың отбасы мүшелеріне (препаратты балалық шақтағы пациенттерге қолданған кезде) осы симптомдардың кез келгені туралы емдеуші дәрігерге дереу хабарлау керектігі туралы ескерту керек. Пациенттер дереу клиникалық тексеруден және бауыр функциясының көрсеткіштерін зертханалық тексеруден өткізуі керек.

Анықтау

Бауырдың функционалдық сынамаларын анықтау емдеуді бастамас бұрын, содан кейін емдеудің алғашқы 6 айында, әсіресе қауіп тобындағы пациенттерде мезгіл-мезгіл жүргізілуі керек (4.5 бөл. қараңыз). Әдеттегі зерттеулердің ішінде бауырдың ақуыз-синтетикалық функциясының күйін, әсіресе протромбин индексінің анықтамасын көрсететін зерттеулер ең ақпараттылыққа ие. Протромбин индексінің нормадан оның төмендеуіне қарай ауытқуын растау, әсіресе басқа зертханалық көрсеткіштер нормадан ауытқулармен (фибриноген мен қан ұю факторларының айтарлықтай төмендеуі, билирубин концентрациясының жоғарылауы және «бауыр» трансаминазалары белсенділігінің жоғарылауы), сондай-ақ бауырдың зақымдануын көрсететін басқа белгілердің пайда болуы

препаратты қолдануды тоқтатуды талап етеді. Сақтық мақсатында, егер пациенттер салицилаттарды бір мезгілде қабылдаса, оларды қабылдауды да тоқтату керек.

Панкреатит

Өте сирек жағдайларда балалар мен ересектерде панкреатиттің ауыр түрлері туралы хабарланды (кейде өліммен аяқталады), олар жасына және емдеу ұзақтығына қарамастан дамыды. Геморрагиялық панкреатиттің бірнеше жағдайлары байқалды, аурудың алғашқы симптомдардан өлімге дейін тез дамуы.

Балаларда панкреатиттің даму қаупі жоғары, баланың жасы ұлғайған сайын бұл қауіп азаяды. Панкреатиттің даму қаупі факторлары ауыр құрысулар, неврологиялық бұзылулар немесе құрысуға қарсы терапия болуы мүмкін. Панкреатитпен біріктірілген бауыр жеткіліксіздігі өлім қаупін арттырады.

Егер іш маңының қатты ауыруы, жүрек айнуы, құсу және/немесе анорексия пайда болса, пациенттер дереу тексерілуі керек. Панкреатит расталған жағдайда, атап айтқанда, қандағы ұйқы безі ферменттерінің белсенділігі жоғарылаған жағдайда, вальпрой қышқылын қолдануды тоқтатып, тиісті емдеуді бастау керек.

Митохондриялық аурулары бар немесе оларға күдік бар пациенттер

Вальпрой қышқылы митохондриялық ДНҚ мутациялары тудырған митохондриялық аурулардың клиникалық симптомдарын, сондай-ақ митохондриялық фермент γ-полимеразаны (POLG) кодтайтын ядролық генді бастауы немесе ауырлатуы мүмкін. Атап айтқанда, γ-полимеразаны кодтайтын геннің (POLG) мутациялары тудырған туа біткен нейрометаболизмдік синдромдары бар пациенттерде, мысалы, Альперс-Хуттенлохер синдромы бар пациенттерде вальпрой қышқылын қолдану арқылы жедел бауыр жеткіліксіздігінің даму жиілігі және бауырдың зақымдалуымен байланысты өлімге әкелді.

γ -полимераза ақауларына байланысты аурулар отбасылық анамнезде мына аурулар немесе олардың болуын көрсететін симптомдары бар пациенттерде күдіктенуі мүмкін, оған қоса түсініксіз энцефалопатия, рефрактерлі эпилепсия (фокальді, миоклонустық), эпилепсиялық статус, психикалық және физикалық дамудың кешігуі, психомоторлық регрессия, аксональді сенсомоторлы нейропатия, миопатия, мишық атаксиясы, офтальмоплегия немесе көру (желке) аурасы бар күрделі бас сақинасы. Қазіргі клиникалық тәжірибеге сәйкес мұндай ауруларды диагностикалау үшін γ-полимераза (POLG) генінің мутациясына тестілеу жүргізілуі керек (4.3 бөл. қараңыз).

Карбамид циклінің ферменттік жеткіліксіздігі (мочевина циклі) және гипераммонемияның даму қаупі

Егер карбамид циклінің ферменттік жеткіліксіздігіне күдік болса, вальпрой қышқылын қолдануға болмайды. Мұндай пациенттерде мелшию немесе комамен гипераммонемияның

бірнеше жағдайлары сипатталған. Мұндай жағдайларда метаболизмді зерттеу вальпрой қышқылымен емдеуді бастамас бұрын жүргізілуі керек (4.3 бөл. қараңыз).

Түсіндірілмеген асқазан-ішек симптомдары бар балаларда (анорексия, құсу, цитолиз жағдайлары), анамнезінде летаргия немесе кома, ақыл-ой дамуы тежелген немесе отбасында нәрестенің немесе баланың өлімі болған кезде, вальпрой қышқылымен емдеуді бастамас бұрын метаболизмді зерттеу, атап айтқанда аммонемияны анықтау (аммиак пен оның қосылыстарының болуы қанда) аш қарынға және тамақтанғаннан кейін (4.3 бөл. қараңыз).

Гипокарнитинемияның даму қаупі

Вальпрой қышқылын қолдану гипокарнитинемияның пайда болуын бастауы немесе нашарлатуы мүмкін, бұл гипераммонемияның дамуына және нәтижесінде гипераммонемиялық энцефалопатияға әкелуі мүмкін. Гепатоуыттылық, гипокетоздық гипогликемия, миопатия, кардиомиопатия, рабдомиолиз, Фанкони синдромы сияқты басқа симптомдар негізінен гипокарнитинемияның немесе бұрыннан бар гипокарнитинемияның даму қаупі бар пациенттерде байқалды. Вальпрой қышқылы қандағы және тіндердегі карнитин концентрациясын төмендетуі мүмкін, бұл митохондриялық метаболизмнің, оған қоса мочевинаның митохондриялық циклінің бұзылуына әкеледі. Вальпрой қышқылымен емдеу кезінде симптоматикалық гипокарнитинемияның даму қаупі жоғарылайды:

- метаболизмдік бұзылулар, оған қоса карнитинмен байланысты митохондриялық бұзылулар;
- тамақпен карнитин келіп түсуінің бұзылуы;
- 10 жасқа толмаған;
- пивалатпен конъюгацияланған препараттарды немесе басқа эпилепсияға қарсы препараттарды бір мезгілде қолдану.

Пациенттерге қосымша тексеру жүргізу үшін атаксия, сананың бұзылуы, құсу сияқты гипераммонемияның кез келген симптомдары туралы дереу дәрігерге хабарлау қажеттілігі туралы ескерту керек. Гипокарнитинемия симптомдары пайда болған кезде карнитинді қосымша тағайындау туралы ойлану керек.

Карнитиннің бастапқы жүйелі тапшылығы және түзетілген гипокарнитинемиясы бар пациенттерде вальпрой қышқылын қолдану вальпрой қышқылымен емдеудің пайдасы осы пациенттер үшін қауіптен асып кеткен және альтернативті ем болмаған жағдайда ғана мүмкін болады. Бұл пациенттерде гипокарнитинемияның қайталануын мұқият бақылау керек.

II типті карнитин-пальмитоилтрансфераза (КПТ) жеткіліксіздігі бар пациенттер вальпрой қышқылын қабылдау кезінде рабдомиолиздің анағұрлым жоғары даму қаупі туралы хабардар етілуі тиіс. Мұндай пациенттерде карнитинді қосымша тағайындау туралы ойлану керек.

Балалар (ақпарат 3 жасқа дейінгі балалар қабылдай алатын препараттың дәрілік түрлеріне жатады)

3 жасқа дейінгі балаларда препаратты қолдану қажет жағдайда монотерапияда және балаларға ұсынылатын дәрілік түрде қолдану ұсынылады. Бұл жағдайда емдеуді бастамас бұрын вальпрой қышқылын қолданудың ықтимал пайдасы мен бауырдың зақымдану қаупі мен оны қолданған кезде панкреатиттің даму қаупін бағалау керек.

3 жасқа дейінгі балаларда бауырға уытты әсер ету қаупіне байланысты вальпрой қышқылы мен салицилаттарды бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек.

Жүйелі қызыл жегі бар пациенттер

Вальпрой қышқылымен емдеу процесінде иммундық жүйе функциясының бұзылуы өте сирек кездесетініне қарамастан оларды қолданудың ықтимал пайдасын жүйелі қызыл жегі бар пациенттерде препаратты қолданудың ықтимал қаупімен салыстыру қажет.

Бүйрек жеткіліксіздігі

Қан сарысуындағы бос фракция концентрациясының жоғарылауына байланысты вальпрой қышқылының дозасын төмендету қажет болуы мүмкін. Вальпрой қышқылының плазмалық концентрациясын мониторингілеу мүмкін болмаған жағдайда препараттың дозасын пациентті клиникалық бақылау негізінде түзету керек.

Дене салмағының жоғарылауы

Пациенттерге емдеудің басында дене салмағының жоғарылау қаупі туралы ескерту керек және бұл құбылысты барынша азайту үшін негізінен диета сақтау шараларын қабылдау қажет.

Құрамында эстроген бар препараттармен бір мезгілде қолдану

Вальпрой қышқылы гормондық контрацептивтердің емдік тиімділігін төмендетпейді. Алайда, құрамында эстроген бар препараттар, оған қоса құрамында эстроген бар гормондық контрацептивтер вальпрой қышқылының клиренсін арттыруы мүмкін, бұл оның сарысу концентрациясының төмендеуіне және соның салдарынан оның тиімділігінің төмендеуіне әкелуі мүмкін. Құрамында эстроген бар дәрілік препараттарды тағайындау немесе бас тарту кезінде қан сарысуындағы вальпрой қышқылының концентрациясын және клиникалық тиімділігін (ұстамаларды бақылау және көңіл-күйді бақылау) бақылау қажет (4.5 бөл. қараңыз).

Суицидтік ойлар мен әрекеттер

Кейбір көрсетілімдер бойынша эпилепсияға қарсы препараттарды қабылдайтын пациенттерде суицидтік ойлар мен суицидтік әрекеттердің пайда болуы туралы хабарланды.

Эпилепсияға қарсы препараттардың рандомизацияланған, плацебо бақыланатын зерттеулердің мета-талдауы эпилепсияға қарсы препараттарды қабылдаған барлық пациенттерде олардың плацебо қабылдаған пациенттердегі жиілігімен салыстырғанда суицидтік ойлар мен суицид әрекеттері қаупінің 0,19%-ға артқанын көрсетті (соның ішінде эпилепсияға қарсы препараттарды қабылдаған пациенттерде бұл қауіптің 0,24%-ға артуы). Бұл әсердің механизмі белгісіз.

Сондықтан препаратты қабылдайтын пациенттерді суицидтік ойлар мен суицидтік әрекеттер үшін үнемі бақылап отыру керек, ал егер олар пайда болса, тиісті ем жүргізу қажет. Пациенттерге және оларға күтім жасайтын адамдарға пациентте суицидтік ойлар немесе суицид әрекеттері пайда болған кезде дереу дәрігерге қаралу ұсынылады.

Қант диабеті бар пациенттер

Вальпрой қышқылының ұйқы безіне жағымсыз әсер ету мүмкіндігін ескере отырып, қант диабетіне шалдыққан пациенттерде препаратты қолданған кезде қандағы глюкоза концентрациясын мұқият бақылау керек. Қант диабеті бар пациенттерде кетон денелерінің болуына несепті зерттеу кезінде жалған оң нәтиже алуға болады, өйткені вальпрой қышқылы бүйрек арқылы, ішінара кетон денелері түрінде шығарылады.

Құрысу ұстамаларының жиілігі мен ауырлығының парадоксальді жоғарылауы (эпилепсиялық статустың дамуын қоса) немесе құрысулардың жаңа түрлерінің пайда болуы

Басқа эпилепсияға қарсы препараттарды қолданғандағыдай, вальпрой қышқылын қабылдаған кезде кейбір пациенттерде жақсарудың орнына құрысу ұстамаларының жиілігі мен ауырлығының қайтымды ұлғаюы (эпилепсиялық статустың дамуын қоса) немесе құрысулардың жаңа түрлерінің пайда болуы байқалды. Ұстамалар күшейген жағдайда пациенттер дереу емдеуші дәрігермен кеңесу керек (4.8 бөл. қараңыз).

Карбапенемдер

Карбапенемдерді бір мезгілде қолдану ұсынылмайды (4.4 бөл. «Сақтықпен» қосалқы бөл. және 4.5 бөл. қараңыз).

Адамның иммун тапшылығы вирусын (АИТВ) жұқтырған пациенттер

In vitro зерттеулерде вальпрой қышқылы белгілі бір эксперименттік жағдайларда АИТВ репликациясын стимулдайтыны анықталды. Бұл фактінің клиникалық мәні белгісіз. Сонымен қатар, *in vitro* зерттеулерде алынған деректердің максималды супрессиялық антиретровирустық емді алатын пациенттер үшін мәні анықталмаған. Алайда, бұл деректерді вальпрой қышқылын қабылдайтын АИТВ жұқтырған пациенттерде вирустық

жүктемені үздіксіз бақылау нәтижелер интерпретациясы кезінде ескеру қажет.

Этанол

Вальпрой қышқылымен емдеу кезінде этанолды қолдану ұсынылмайды.

Басқа да айрықша көрсетілімдер

Препараттың (босап шығуы ұзаққа созылатын препараттың) инертті матрицасы оның қосалқы заттарының табиғатына байланысты асқазан-ішек жолына сіңірілмейді; белсенді заттар шығарылғаннан кейін инертті матрица ішекпен шығарылады.

4.5. Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Вальпрой қышқылының басқа препараттарға әсері

Нейролептиктер, моноаминоксидаза (МАО) тежегіштері, антидепрессанттар, бензодиазепиндер

Вальпрой қышқылы нейролептиктер, МАО тежегіштері, антидепрессанттар және бензодиазепиндер сияқты басқа психотроптық препараттардың әсерін күшейте алады; сондықтан оларды вальпрой қышқылымен бір мезгілде қолданғанда мұқият медициналық бақылау және қажет болса дозаларды түзету ұсынылады.

Литий препараттары

Вальпрой қышқылы литийдің сарысу концентрациясына әсер етпейді.

Фенобарбитал

Вальпрой қышқылы фенобарбиталдың плазмалық концентрациясын жоғарылатады (оның бауыр катаболизмін төмендету арқылы), сондықтан соңғысының, әсіресе балаларда седативті әсерінің дамуы мүмкін. Сондықтан седативті әсер дамыған жағдайда фенобарбитал дозасын дереу төмендетумен біріктірілген терапияның алғашқы 15 күнінде пациентті мұқият медициналық бақылау және қажет болғанда фенобарбиталдың плазмалық концентрациясын анықтау ұсынылады.

Примидон

Вальпрой қышқылы примидонның плазмалық концентрациясын жоғарылатады, оның жағымсыз әсерлері жоғарылайды (мысалы, седативті әсер); ұзақ емдеу кезінде бұл симптомдар жоғалады. Пациентті мұқият клиникалық бақылау, әсіресе біріктірілген емнің басында, қажет болғанда примидон дозасын түзетумен ұсынылады.

Фенитоин

Вальпрой қышқылы фенитоиннің жалпы плазмалық концентрациясын төмендетеді. Сонымен қатар, вальпрой қышқылы артық дозалану симптомдарының даму мүмкіндігімен фенитоиннің бос фракциясының концентрациясын арттырады (вальпрой қышқылы фенитоинді қан плазмасы ақуыздарымен байланыстан ығыстырады және оның бауыр

катаболизмін баяулатады). Сондықтан фенитоин мен вальпрой қышқылын бір мезгілде қолданғанда пациентті мұқият клиникалық бақылау және фенитоин мен оның қандағы бос фракциясының концентрациясын анықтау ұсынылады.

Карбамазепин

Вальпрой қышқылы мен карбамазепинді бір мезгілде қолданғанда карбамазепиннің уыттылығының клиникалық көріністерінің дамуы туралы хабарланды, өйткені вальпрой қышқылы карбамазепиннің уытты әсерін күшейтуі мүмкін. Мұндай пациенттерді, әсіресе біріктірілген емнің басында, қажет болғанда карбамазепин дозасын тиісті түзетумен мұқият клиникалық бақылау ұсынылады.

Ламотриджин

Вальпрой қышқылы бауырдағы ламотриджин метаболизмін баяулатады және ламотриджиннің $T_{1/2}$ бөлігін шамамен 2 есе арттырады. Бұл өзара әрекеттесу ламотриджин уыттылығының жоғарылауына, атап айтқанда, терінің ауыр реакцияларының, оған қоса уытты эпидермальді некролиздің дамуына әкелуі мүмкін. Сондықтан мұқият клиникалық бақылау және қажет болғанда ламотриджин дозасын түзету (төмендету) ұсынылады.

Зидовудин

Вальпрой қышқылы зидовудиннің плазмалық концентрациясын жоғарылатуы мүмкін, бұл зидовудин уыттылығының жоғарылауына әкеледі.

Фелбамат

Вальпрой қышқылы фелбаматтың орташа клиренсін 16% төмендетуі мүмкін.

Оланзапин

Вальпрой қышқылы оланзапиннің плазмалық концентрациясын төмендетуі мүмкін.

Руфинамид

Вальпрой қышқылы руфинамидтің плазмалық концентрациясының жоғарылауына әкелуі мүмкін. Бұл ұлғаю қандағы вальпрой қышқылының концентрациясына байланысты. Сақтық таныту керек, әсіресе балаларда, өйткені бұл әсер осы популяцияда айқынырақ.

Пропофол

Вальпрой қышқылы пропофолдың плазмалық концентрациясының жоғарылауына әкелуі мүмкін. Пропофолды вальпрой қышқылымен бір мезгілде қолданған кезде оның дозасын азайту туралы мәселені қарастыру керек.

Нимодипин (ішке қабылдау үшін және экстраполяция бойынша парентеральді енгізуге арналған ерітінді)

Нимодипин мен вальпрой қышқылын бір мезгілде қолдану нимодипиннің плазмалық концентрациясын 50% арттыра алатындығына байланысты нимодипиннің гипотензиялық әсерінің жоғарылауы (вальпрой қышқылымен нимодипин метаболизмін тежеу арқылы).

Темозоломид

Вальпрой қышқылымен бір мезгілде қолданғанда темозоломид клиренсінің әлсіз, бірақ статистикалық маңызды төмендеуі мүмкін.

<u>Басқа препараттардың вальпрой қышқылына әсері</u>

Эпилепсияға қарсы препараттар

Бауырдың микросомалық ферменттерін (*фенитоин, фенобарбитал, карбамазепинді* қоса) индукциялауға қабілетті эпилепсияға қарсы препараттар вальпрой қышқылының плазмалық концентрациясын төмендетеді. Біріктірілген ем жағдайында вальпрой қышқылының дозалары клиникалық реакцияға және қандағы вальпрой қышқылының концентрациясына байланысты түзетілуі керек.

Қан сарысуындағы вальпрой қышқылы метаболиттерінің концентрациясын фенитоинмен немесе фенобарбиталмен бір мезгілде қолданған жағдайда арттыруға болады. Сондықтан осы екі препаратпен емделген пациенттерді гипераммонемияның белгілері мен симптомдарына мұқият бақылау керек, өйткені кейбір вальпрой қышқылының метаболиттері карбамид циклінің (мочевина циклі) ферменттерін тежей алады.

Фелбамат

Вальпрой қышқылымен бір мезгілде қолданғанда вальпрой қышқылының клиренсі 22-50% төмендейді және тиісінше вальпрой қышқылының плазмалық концентрациясы артады. Вальпрой қышқылының плазмалық концентрациясын бақылау қажет.

Мефлохин

Вальпрой қышқылының метаболизмін жеделдетеді және өздігінен құрысуды тудыруы мүмкін, сондықтан вальпрой қышқылының препараттарымен бір мезгілде қолданғанда эпилепсиялық ұстаманың дамуы мүмкін.

Шілтер жапырақты шайқурай препараттары

Вальпрой қышқылымен бір мезгілде қолданғанда вальпрой қышқылының құрысуға қарсы тиімділігін төмендетуге болады.

Плазма ақуыздарымен (ацетилсалицил қышқылы) жоғары және күшті байланысатын препараттар

Вальпрой қышқылымен бір мезгілде қолданғанда вальпрой қышқылының бос фракциясының концентрациясын арттыруға болады.

Тікелей емес антикоагулянттар (варфарин және басқа кумарин туындылары)

Вальпрой қышқылымен бір мезгілде қолданғанда протромбин индексін мұқият бақылау қажет.

Циметидин, эритромицин

Вальпрой қышқылының сарысу концентрациясының жоғарылауы мүмкін (оның бауыр

метаболизмінің баяулауы нәтижесінде).

Карбапенемдер (панипенем, меропенем, имипенем)

Карбапенемдермен бір мезгілде қолданғанда қандағы вальпрой қышқылының концентрациясының төмендеуі: біріктірілген терапияның екі күнінде қандағы вальпрой қышқылының концентрациясының 60-100% төмендеуі байқалды, ол кейде құрысулардың дамуымен біріктірілді. Қандағы вальпрой қышқылының концентрациясын тез және қарқынды төмендету қабілетіне байланысты вальпрой қышқылының таңдалған дозасы бар пациенттерде карбапенемдерді бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек. Егер карбапенеммен емдеуден аулақ болу мүмкін болмаса, қандағы вальпрой қышқылының концентрациясын мұқият бақылау керек.

Рифампицин

Қандағы вальпрой қышқылының концентрациясын төмендетуі мүмкін, бұл вальпрой қышқылының емдік әсерін жоғалтуға әкеледі, сондықтан вальпрой қышқылының дозасын арттыру қажет болуы мүмкін.

Протеаза тежегіштері (мысалы, лопинавир, ритонавир)

Вальпрой қышқылының плазмалық концентрациясын төмендетеді.

Колестирамин

Бір мезгілде қабылдаған кезде вальпрой қышқылының плазмалық концентрациясының төмендеуіне әкелуі мүмкін.

Құрамында эстроген бар препараттар

Құрамында эстроген бар препараттар, оған қоса құрамында эстроген бар гормондық контрацептивтер вальпрой қышқылының клиренсін арттыруы мүмкін, бұл оның сарысу концентрациясының төмендеуіне және соның салдарынан оның тиімділігінің төмендеуіне әкелуі мүмкін. Құрамында эстроген бар дәрілік препараттарды тағайындау немесе бас тарту кезінде қан сарысуындағы вальпрой қышқылының концентрациясын және клиникалық тиімділігін (ұстамаларды бақылау және көңіл-күйді бақылау) бақылау қажет.

Вальпрой қышқылы бауыр ферменттерін индукциялау қабілетіне ие емес, нәтижесінде вальпрой қышқылы гормоналды контрацепция әдістерін қолданатын әйелдерде эстроген-прогестогенді препараттардың тиімділігін төмендетпейді.

Метамизол

Бір мезгілде қолданған кезде метамизол қан сарысуындағы вальпрой қышқылының концентрациясын төмендетуі мүмкін, бұл вальпрой қышқылының клиникалық тиімділігінің төмендеуіне әкелуі мүмкін. Дәрігер клиникалық тиімділікті бақылауы керек (эпилепсиялық ұстамаларды немесе пациенттің көңіл-күйін бақылау) және қажет болғанда қан сарысуындағы вальпрой қышқылының концентрациясын бақылауды қарастыруы

керек.

Метотрексат

Кейбір жағдайларда метотрексатты қолданғаннан кейін қан сарысуындағы вальпрой қышқылы концентрациясының айтарлықтай төмендеуі және құрысулардың пайда болуы сипатталған. Бұл препараттарды бір мезгілде қолданғанда клиникалық реакцияны (құрысуды немесе пациенттің көңіл-күйін бақылау) бақылау және қажет жағдайда қан сарысуындағы вальпрой қышқылының концентрациясын бақылау мүмкіндігін қарастыру керек.

Басқа өзара әрекеттесулер

Бауырдың зақымдану қаупі

Гепатоуыттылық қаупіне байланысты 3 жасқа дейінгі балаларда Депакин Хроносферасы мен салицилаттарды бір мезгілде қолданудан аулақ болу керек (4.4 бөл. қараңыз).

Вальпрой қышқылын және бірнеше құрысуға қарсы препараттарды бір мезгілде қолдану бауырдың зақымдану қаупін арттырады, әсіресе жас балаларда (4.4 бөл. қараңыз).

10-25 мг/кг және вальпроат дозаларында бір мезгілде каннабидиол қабылдаған барлық жастағы пациенттер арасындағы клиникалық зерттеулер барысында пациенттердің 19%-да аланинаминотрансфераза (АЛТ) белсенділігінің норманың жоғарғы шегіне қатысты 3 еседен астам жоғарылауы тіркелді. Вальпрой қышқылын потенциалды гепатоуыттылығы бар басқа құрысуға қарсы препараттармен, оған қоса каннабидиолмен бір мезгілде қолданғанда бауыр функциясына тиісті бақылау жүргізілуі керек және бауыр көрсеткіштері нормадан айтарлықтай ауытқулар болған жағдайда дозаны азайту немесе емді тоқтату мүмкіндігін қарастыру керек (4.4 бөл. қараңыз).

Топирамат немесе ацетазоламид

Энцефалопатияның және/немесе гипераммонемияның дамуы вальпрой қышқылы мен топираматты немесе ацетазоламидті бір мезгілде қолданумен байланысты болуы мүмкін. Бұл препараттарды вальпрой қышқылымен бір мезгілде қабылдайтын пациенттер гипераммонемиялық энцефалопатия симптомдарының дамуы үшін мұқият медициналық бақылауда болуы керек.

Пивалат-конъюгацияланған дәрілер

Вальпрой қышқылы мен пивалат-карнитин концентрациясын төмендететін конъюгацияланған дәрілік заттарды (мысалы, цефдиторен пивоксил, адефовир дипивоксил, пивмециллинам және пивампициллин) бір мезгілде қолдану гипокарнитинемияның дамуына әкелуі мүмкін. Бұл препараттарды вальпрой қышқылымен бір мезгілде қолдану ұсынылмайды. Бұл препараттарды бір мезгілде қолданудан аулақ бола алмайтын пациенттер гипокарнитинемия симптомдары мен белгілеріне мұқият бақылануы тиіс.

Кветиапин

Вальпрой қышқылымен бір мезгілде қолданғанда нейтропения/лейкопения даму қаупі артуы мүмкін.

Этанол және басқа ықтимал гепатоуытты препараттар

Вальпрой қышқылымен бір мезгілде қолданғанда вальпрой қышқылының гепатоуытты әсерін күшейтуге болады.

Клоназепам

Жекелеген жағдайларда вальпрой қышқылымен бір мезгілде қолданған кезде абсанстық статустың айқындығын күшейтуі мүмкін.

Миелоуытты препараттар

Вальпрой қышқылымен бір мезгілде қолданғанда сүйек кемігінің қан түзілуін бәсеңдету қаупі артады.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Эпилепсияны емдеу

- Вальпрой қышқылын тиісті альтернативті ем болмаған жағдайларды қоспағанда, жүктілік кезінде қолдануға болмайды.
- Вальпрой қышқылы Жүктіліктің алдын алу бағдарламасының шарттары сақталатын жағдайларды қоспағанда, бала туу әлеуеті бар әйелдерге қолдануға болмайды.

Биполярлық бұзылысты емдеу

- Вальпрой қышқылын жүктілік кезінде қолдануға болмайды.
- Вальпрой қышқылы Жүктіліктің алдын алу бағдарламасының шарттары сақталатын жағдайларды қоспағанда, бала туу әлеуеті бар әйелдерге қолдануға болмайды.

Жүктілік

Вальпрой қышқылымен емделген аналардан және вальпрой қышқылымен ем алған еркектерден туылған балалардағы тератогенділік, туа біткен ақаулар және ЖПДБ

Жүктілік кезінде эпилепсиялық шабуылдардың дамуымен байланысты қауіп

Жүктілік кезінде жалпыланған тонусты-клонусты эпилепсиялық ұстамалардың дамуы, гипоксияның дамуымен эпилепсиялық статус ана үшін де, ұрық үшін де өлім мүмкіндігіне байланысты ерекше қауіп төндіруі мүмкін.

Жүктілік кезінде препаратты қолданумен байланысты қауіп

Кеміргіштерде жүргізілген репродуктивті уыттылық бойынша эксперименттік зерттеулер вальпрой қышқылында тератогендік әсердің болуын көрсетті.

Вальпрой қышқылы жануарларда да, адамдарда да плаценталық бөгет арқылы өтетіні

анықталды.

Вальпрой қышқылының жатырішілік әсерінен тератогендік және туа біткен ақаулар

Қолда бар клиникалық деректер шағын және ауыр даму ақауларының, атап айтқанда, жүйке түтігінің туа біткен ақауларының, бассүйек-бет деформацияларының, аяқ-қолдың және жүрек-қантамыр жүйесінің даму ақауларының, гипоспадиялардың, сондай-ақ жүктілік кезінде вальпрой қышқылын қабылдаған аналарда туылған нәрестелердегі әртүрлі ағзалар жүйесіне әсер ететін көптеген даму ақауларының қалыптасу жиілігін көрсетті, жүктілік кезінде басқа да бірқатар эпилепсияға қарсы препараттарды қабылдаған кездегі олардың жиілігімен салыстырғанда. Сонымен, жүктілік кезінде вальпрой қышқылымен монотерапия алған эпилепсиясы бар аналарда туылған балаларда туа біткен ақаулардың пайда болу қаупі тиісінше фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал және ламотриджин монотерапиясымен салыстырғанда шамамен 1,5, 2,3, 2,3 және 3,7 есе жоғары болды.

Тіркеу және когорттық зерттеулерді қамтитын мета-анализ деректері жүктілік кезінде вальпрой қышқылымен монотерапия алған эпилепсиямен ауыратын аналарда туылған балалардың шамамен 11%-да ауыр туа біткен ақаулар болғанын көрсетті. Бұл жалпы популяцияда ауыр туа біткен ақаулардың пайда болу қаупінен көп (шамамен 2-3%). Вальпрой қышқылын қоса, біріктірілген эпилепсияға қарсы терапияның жатырішілік әсерінен кейінгі балалардағы ауыр туа біткен ақаулардың қаупі вальпрой қышқылын қамтымайтын біріктірілген эпилепсияға қарсы терапияға қарағанда жоғары. Вальпрой қышқылымен монотерапияда бұл қауіп дозаға тәуелді, ал қолда бар дәлелдер эпилепсияға қарсы вальпрой қышқылымен біріктірілген терапияда ол дозаға тәуелді болып қалады деп болжайды. Алайда, шекті дозаны белгілеу мүмкін емес, одан төмен қауіп жоқ.

Қолда бар деректер шағын немесе ауыр туа біткен ақаулардың көбеюін растайды. Ақаулардың ең көп таралған түрлеріне жүйке түтігінің ақаулары, бет дисморфизмі, таңдайдың жырықтары, краниостеноз, жүрек, бүйрек және несеп-жыныс жүйесінің ақаулары, аяқ-қол ақаулары (радиустың екі жақты аплазиясын қоса) және әртүрлі дене жүйелерінің көптеген ауытқулары жатады.

Вальпрой қышқылы, жатырішілік әсер еткенде, құлақтың және/немесе мұрынның даму ақауларына байланысты естудің нашарлауына немесе жоғалуына әкелуі мүмкін (қайталама әсер) және/немесе есту ағзаларына тікелей уытты әсер етеді. Бір жақты және екі жақты кереңдіктің немесе есту бұзылуының даму жағдайлары сипатталған. Нәтижелер барлық жағдайларда белгілі емес. Белгілі нәтиже беретін жағдайлардың көпшілігінің статусы - сауығудың болмауы. Отоуыттылыққа байланысты белгілер мен симптомдарды бақылау ұсынылады.

Вальпрой қышқылы құрсақішілік әсер еткенде көздің ақауларына (оған қоса колобома, микрофтальм) әкелуі мүмкін. Олар басқа туа біткен ақаулармен бірге тіркелді. Көздің бұл ақаулары көру қабілетіне әсер етуі мүмкін.

<u>Вальпрой қышқылының құрсақішілік әсерімен балалардағы ДПЖБ</u>

Вальпрой қышқылының жатырішілік әсері осындай әсерге ұшыраған балалардың жүйке-психикалық дамуына жағымсыз әсер етуі мүмкін екендігі көрсетілген. Вальпрой қышқылы монотерапия түрінде қолданылған кезде ДПЖБ қаупі (аутизмді қоса) дозаға тәуелді болып көрінеді, бірақ мұндай қауіп жоқ шекті дозаны анықтау мүмкін емес. Егер вальпрой қышқылы жүктілік кезінде басқа эпилепсияға қарсы препараттармен біріктірілген емде тағайындалса, жалпы популяциядағы немесе ем алмаған эпилепсиямен ауыратын аналардан туылған балалардағы мұндай қауіптермен салыстырғанда балалардағы ДПЖБ қаупі де айтарлықтай артады. Бұл әсерлердің даму қаупінің нақты жүктілік кезеңі белгіленбеген және бүкіл жүктілік кезінде қауіпті жоққа шығаруға болмайды.

Монотерапия түрінде вальпрой қышқылын тағайындау кезінде вальпрой қышқылының жатырішілік әсеріне ұшыраған мектеп жасына дейінгі балалардың зерттеу нәтижелері мұндай балалардың 30-40% ерте дамудың кідіруі (мысалы, жүру дағдыларын игерудің кешігуі және сөйлеу дамуының кешігуі), сондай-ақ интеллектуалдық қабілеттердің төмендігі, нашар сөйлеу дағдылары (өзіндік сөйлеу және сөйлеуді түсіну) және есте сақтау проблемалары.

Анамнезінде вальпрой қышқылының жатырішілік әсер ету бар 6 жастағы балаларда анықталған психикалық даму коэффициенті (IQ индексі) басқа эпилепсияға қарсы препараттардың жатырішілік әсеріне ұшыраған балаларға қарағанда орта есеппен 7-10 пунктке төмен болды. Жатырішілік вальпрой қышқылының әсеріне ұшыраған балалардың интеллектуалды дамуына жағымсыз әсер етуі мүмкін басқа факторлардың рөлін жоққа шығаруға болмайтынына қарамастан, мұндай балаларда интеллектуалды бұзылулар қаупі ананың IQ индексіне тәуелсіз болуы мүмкін. Ұзақ мерзімді нәтижелер туралы мәліметтер шектеулі.

Дания пациенттерінің тізілімдерін пайдалана отырып жүргізілген зерттеу нәтижелері негізінде алынған деректер бар, бұл вальпрой қышқылының құрсақішілік әсеріне ұшыраған балалардың аутизм спектрінің бұзылуының даму қаупі жоғарылағанын (қауіптің шамамен 3 есе артуы), оған қоса вальпрой қышқылына ұшырамаған пациенттердің популяциясымен салыстырғанда балалардың аутизмі (қауіптің шамамен 5 есе артуы) салыстырмалы түрде жоғары екенін көрсетеді.

Дания пациенттерінің тізілімдерін пайдалана отырып жүргізілген зерттеу нәтижелері негізінде алынған деректер бар, бұл вальпрой қышқылының құрсақішілік әсеріне ұшыраған

балаларда вальпрой қышқылының әсеріне ұшырамаған пациенттер популяциясымен салыстырғанда зейін тапшылығы гиперактивтілігінің бұзылуының (ЗТГС) даму ықтималдығы шамамен 1,5 есе жоғары екенін көрсетеді.

Әйелдерде вальпрой қышқылымен монотерапия да, вальпрой қышқылы қосылған біріктірілген емде де жүктіліктің қолайсыз нәтижесімен байланысты. Қолда бар деректер вальпрой қышқылымен монотерапияда да, вальпрой қышқылын алмаған популяциямен салыстырғанда эпилепсияға қарсы біріктірілген терапияда да ауыр туа біткен ақаулар мен ДПЖБ қаупінің жоғарылағанын көрсетті.

Вальпрой қышқылымен ем алған еркек пациенттерден туылған балалар үшін қауіп

Солтүстік Европаның үш елінде жүргізілген электронды медициналық карталарды ретроспективті бақылау зерттеуінің нәтижелері ламотриджин немесе леветирацетам қабылдаған әкелерден туған балалармен салыстырғанда тұжырымдамадан 3 ай бұрын вальпрой қышқылымен емделген еркек пациенттерден туылған балаларда (0-ден 11 жасқа дейін) ДПЖБ қаупінің жоғарылағанын көрсетеді.

Ламотриджин/леветирацетаммен монотерапия тобындағы 2,3–3,2% салыстырғанда, вальпрой қышқылын емдеу тобында ДПЖБ түзетілген жиынтық қаупі 4,0-ден 5,6%-ға дейін ауытқыды. Деректер жиынтығын мета-талдау нәтижелеріне сәйкес, ДПЖБ қауіптерінің жиынтық түзетілген қатынасы 1,50 (95% CA: 1,09–2,07) құрады.

Зерттеудің шектеулеріне байланысты зерттелген ДПЖБ қосалқы типтерінің қайсысы (аутизм спектрінің бұзылуы, ақыл-ой кемістігі, қарым-қатынастың бұзылуы, зейін тапшылығының/гиперактивтіліктің бұзылуы, қозғалыс бұзылыстары) ДПЖБ қаупінің жалпы жоғарылауына ықпал ететінін анықтау мүмкін емес. Репродуктивті әлеуеті бар еркек пациенттермен жылына кемінде бір рет емдеудің альтернативті нұсқаларын және вальпрой қышқылын қолдану кезінде және емдеуді тоқтатқаннан кейін 3 ай ішінде тиімді контрацепция қажеттілігін талқылау қажет.

<u>Құрамында эстроген бар препараттармен бір мезгілде қолдану</u>

Вальпрой қышқылы гормондық контрацептивтердің емдік тиімділігін төмендетпейді. Дегенмен, құрамында эстроген бар препараттар, оған қоса құрамында эстроген бар гормондық контрацептивтер вальпрой қышқылының клиренсін арттыруы мүмкін, бұл оның сарысу концентрациясының азаюына және соның салдарынан оның тиімділігінің төмендеуіне әкелуі мүмкін. Құрамында эстроген бар дәрілік препараттарды тағайындау немесе бас тарту кезінде қан сарысуындағы вальпрой қышқылының концентрациясын және клиникалық тиімділігін (ұстамаларды бақылау және көңіл-күйді бақылау) бақылау қажет. Препаратты қолдану қажеттілігі немесе қолдануды тоқтату мүмкіндігі туралы мәселе оны қолдану басталғанға дейін шешілуі керек немесе егер препаратты қабылдаған әйел

жүктілікті жоспарласа, қайта қаралуы керек (4.4 және 4.5 бөл. қараңыз).

Жүктілікті жоспарлау

Егер жүктілікті жоспарлап отырған әйелде эпилепсия болса, эпилепсияны емдеуде тәжірибесі бар маман вальпрой қышқылымен емдеуді қайта қарап, емдеудің альтернативті нұсқаларын қарастыруы керек. Вальпрой қышқылы бар препараттармен пациентті ұрықтанудан бұрын және контрацепцияны қолдануды тоқтатқанға дейін ауыстыру үшін қолдан келгеннің бәрін жасау керек (4.4 бөл. қараңыз). Альтернативті ем болмаған жағдайда, пациент отбасын жоспарлау туралы ақпараттандырылған шешім қабылдауға көмектесу үшін туылмаған балаға вальпрой қышқылы бар препараттарды қолданумен байланысты барлық қауіптерді түсіндіруі керек.

Жүктілікті жоспарлап отырған әйелде биполярлық аффективті бұзылыс болған жағдайда, биполярлық аффективті бұзылысты емдеуде тәжірибесі бар маманның кеңесі қажет. Вальпрой қышқылымен емдеуді ұрықтанудан бұрын және контрацепция тоқтатылғанға дейін тоқтату керек (4.4 бөл. қараңыз.). Қажет болса, емдеудің альтернативті нұсқаларын қарастырған жөн.

Жүкті әйелдер

Емдеудің альтернативті әдістері болмаған жағдайларды қоспағанда, құрамында вальпрой қышқылы бар препараттарды жүктілік кезінде, эпилепсияда қолдануға болмайды (4.3 және 4.4 бөл. қараңыз) және биполярлы аффективті бұзылуды емдеуде және профилактикасында қолдануға болмайды.

Жүктілік басталған жағдайда терапияны бағалау және альтернативті терапияны тағайындауды қарастыру үшін дереу өзіңіздің емдеуші дәрігеріңізбен кеңесу керек.

Бала туу мүмкіндігі бар әйелдер препаратпен емдеу кезінде контрацепцияның тиімді әдістерін қолдануы керек (4.4 бөл. қараңыз).

Бала туу әлеуеті бар әйелдерге жүктілік кезінде құрамында вальпрой қышқылы бар препараттарды қолданудың қауіптері мен пайдасы туралы хабарлау керек.

Егер құрамында вальпрой қышқылы бар препараттарды қолдану қаупіне қарамастан, жүктілік кезінде әйел жүктілікті жоспарласа немесе оған жүктілік диагнозы қойылса, онда көрсетілімдерге байланысты вальпрой қышқылымен емдеу қажеттілігін қайта бағалау қажет:

- «биполярлық аффективті бұзылыс» көрсетілімінде вальпрой қышқылымен емдеуді тоқтатылуы тиіс;
- «эпилепсия» көрсетілімінде вальпрой қышқылымен емдеуді жалғастыру немесе емдеуді тоқтату туралы мәселе «пайда – қауіп» арақатынасын қайта бағалағаннан кейін шешіледі. Егер «пайда – қауіп» арақатынасын қайта бағалағаннан кейін

препаратпен емдеуді жүктілік кезінде жалғастыру керек болса, онда оны бірнеше қабылдауға бөлінген ең төменгі тиімді тәуліктік дозада қолдану ұсынылады. Айта кету керек, жүктілік кезінде басқа дәрілік түрлермен салыстырғанда препараттың босап шығуы ұзаққа созылатын дәрілік түрлерін қолданған жөн;

– мүмкіндігінше, жүктілік басталғанға дейін де фолий қышқылын қабылдауды бастау керек (тәулігіне 5 мг дозада), өйткені фолий қышқылы жүйке түтігінің даму ақауларының пайда болу қаупін азайтуы мүмкін. Алайда, қазіргі уақытта қолда бар деректер вальпрой қышқылының әсерінен пайда болатын туа біткен ақауларға қатысты оның профилактикалық әсерін растамайды;
– жүктілік кезінде вальпрой қышқылын қолданатын барлық пациенттер және олардың жұптастары препараттың әсерін бағалау және анықталған жүктілікке қатысты ұсыныстар алу үшін дәрігерге қаралуы керек. Жүйке түтігінің немесе шарананың басқа да даму ақауларының пайда болуы мүмкін ақауларын анықтау үшін мұқият ультрадыбыстық зерттеуді қамтитын тұрақты (оның ішінде жүктіліктің III триместрінде) арнайы пренатальді диагностика жүргізілуі керек.

<u>Нәрестелерге төнетін қауіп</u>

Жүктілік кезінде аналары вальпрой қышқылын қабылдаған нәрестелерде геморрагиялық синдромның оқшауланған жағдайларының дамуы туралы хабарланды. Бұл геморрагиялық синдром тромбоцитопениямен, гипофибриногенемиямен және/немесе басқа қан ұю факторы мөлшерінің төмендеуімен байланысты болуы мүмкін. Өлімге әкелуі мүмкін афибриногенемияның дамуы туралы да хабарланды. Бұл геморрагиялық синдромды фенобарбитал және бауырдың микросомальді ферменттерінің басқа индукторлары тудыратын К дәруменінің тапшылығынан ажырату керек.

Сондықтан, аналары жүктілік кезінде вальпрой қышқылымен ем алған нәрестелерде коагуляциялық тесттер жүргізілуі керек (шеткері қандағы тромбоциттер санын, фибриногеннің плазмалық концентрациясын, қан ұю факторларын және коагулограмманы анықтаңыз).

Аналары жүктіліктің III триместрінде вальпрой қышқылын қабылдаған нәрестелерде гипогликемия жағдайлары туралы хабарланды.

Жүктілік кезінде аналары вальпрой қышқылын қабылдаған нәрестелерде гипотиреоздың даму жағдайлары туралы хабарланды.

Жүктіліктің соңғы триместрінде аналары вальпрой қышқылын қабылдаған нәрестелерде тоқтату синдромы пайда болуы мүмкін (атап айтқанда, ажитация, ашушаңдық, гиперрефлексия, тремор, гиперкинезия, бұлшықет тонусының бұзылуы, тремор, құрысу және тамақтану кезіндегі қиындықтар).

Лактация

Вальпрой қышқылының емшек сүтіне шығарылуы төмен, оның емшек сүтіндегі концентрациясы ананың қан сарысуындағы концентрациясының 1-10% құрайды.

Әдеби деректер мен шектеулі клиникалық тәжірибеге сүйене отырып, препаратты қабылдау кезінде емшек емізу мүмкіндігі туралы мәселені қарастыруға болады, алайда препараттың жағымсыз әсерлерінің бейінін, әсіресе оның гематологиялық бұзылыстарын ескеру қажет.

Фертильділік

Дисменорея, аменорея, поликистозды аналық бездердің даму мүмкіндігіне, қандағы тестостерон концентрациясының жоғарылауына байланысты әйелдерде фертильділіктің төмендеуі мүмкін (4.8 бөл. қараңыз). Еркектерде вальпрой қышқылы сперматозоидтардың қозғалғыштығын төмендетіп, фертильділікті бұзуы мүмкін (4.8 бөл. қараңыз). Вальпрой қышқылын басқа эпилепсияға қарсы препаратпен алмастырған немесе тоқтатылған немесе тәуліктік дозаны төмендеткен бірнеше жағдайлардың көпшілігінде (бірақ барлық жағдайларда емес) еркектер фертильділігін төмендету қайтымдылығы туралы хабарланды; сәтті ұрықтанулар да байқалды.

Субсозылмалы және созылмалы уыттылықты зерттеу нәтижелеріне сәйкес үлкен егеуқұйрықтар мен иттерде препаратты тәулігіне 400 мг/кг және тәулігіне 150 мг/кг дозада ішке енгізілгеннен кейін аталық без тінінің дегенерациясы/атрофиясы немесе сперматогенездің бұзылуы және аталық без массасының төмендеуі байқалды (жағымсыз әсерлердің пайда болу жиілігінің немесе олардың ауырлығының (NOAEL) айтарлықтай жоғарылауы байқалмайтын максималды доза егеуқұйрықтарда тәулігіне 270 мг/кг және ересек иттерде тәулігіне 90 мг/кг құрайды).

Егеуқұйрықтардағы фертильділікті зерттеуде вальпроатты тәулігіне 350 мг/кг дейінгі дозада қолдану еркектердің репродуктивті функциясына әсер етпеді.

Жас егеуқұйрықтар арасында аталық без массасының төмендеуі тек еркектерінде байқалды, олар рұқсат етілген ең жоғары дозадан асады (тәулігіне 240 мг/кг дозадан бастап - интраперитонеальді немесе вена ішіне), гистопатологиялық өзгерістер анықталған жоқ.

Еркектерде көтерімді дозаларды қолданған кезде репродуктивті ағзалармен байланысты жағымсыз әсерлер анықталған жоқ (тәулігіне 90 мг/кг дейінгі дозалар). Балалар популяциясы үшін аталық без тіндеріндегі өзгерістерді бағалау нәтижелерінің маңыздылығы белгісіз.

4.7. Көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсер ету

Көлік құралдарын жүргізуге және басқаруға болмайды.

4.8. Жағымсыз реакциялар

Жағымсыз реакциялар резюмесі

Жағымсыз реакциялардың пайда болу жиілігі Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымының жіктемесіне сәйкес анықталды: өте жиі (≥1/10); жиі (≥1/100, бірақ < 1/10); жиі емес (≥ 1/1000, бірақ < 1/100); сирек (≥ 1/10 000, бірақ < 1/1000); өте сирек (<1/10 000), жиілік белгісіз (қолда бар мәліметтер негізінде бағалау мүмкін емес).

Қатерсіз, қатерлі және анықталмаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса):

сирек: миелодисплазиялық синдром.

жиілігі белгісіз: жүре пайда болған Пельгер — Хьюэт аномалиясы.

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар:

жиі: анемия, тромбоцитопения (4.4 бөл. қараңыз);

жиі емес: панцитопения, лейкопения, нейтропения. Лейкопения мен панцитопения сүйек кемігінің депрессиясымен де, онсыз да болуы мүмкін. Препаратты тоқтатқаннан кейін қан үлгісі қалыпты жағдайға оралады;

сирек: оқшауланған эритроциттер аплазиясын/гипоплазиясын, агранулоцитозды, макроцитарлық анемияны, макроцитозды қоса, сүйек кемігінде қан түзілуінің бұзылуы; қан ұю факторларының төмендеуі (кем дегенде біреуі), қан ұю көрсеткіштерінің нормадан ауытқуы (мысалы, протромбин уақытының ұлғаюы, белсендірілген ішінара тромбопластин уақытының ұлғаюы, тромбин уақытының ұлғаюы, ХҚҚ жоғарылауы [халықаралық қалыптасқан қатынастар]) (4.4 және 4.6 бөл. қараңыз).

Өздігінен экхимоздар мен қан кетулердің пайда болуы препаратты тоқтату және тексеру қажеттілігін көрсетеді.

Эндокриндік бұзылулар:

жиі емес: антидиурездік гормонның жеткіліксіз секреция синдромы (АГЖСС), гиперандрогения (хирсутизм, вирилизация, акне, алопеция, еркектік типі және/немесе қандағы андроген концентрациясының жоғарылауы);

сирек: гипотиреоз (4.6 бөл. қараңыз).

Метаболизм және тамақтану бұзылыстары:

жиі: гипонатриемия, дене салмағының өсуі (дене салмағының өсуін мұқият бақылау керек, өйткені дене салмағының ұлғаюы поликистозды аналық без синдромының дамуына ықпал ететін фактор болып табылады);

сирек: гипераммонемия* (4.4 бөл. қараңыз), семіздік;

жиілігі белгісіз: гипокарнитинемия.

* емдеуді тоқтатуды қажет етпейтін бауыр функциясының көрсеткіштерін өзгертпестен оқшауланған және орташа гипераммонемия жағдайлары болуы мүмкін. Сондай-ақ, неврологиялық симптомдардың пайда болуымен бірге жүретін гипераммонемияның пайда болуы туралы хабарланды (мысалы, энцефалопатия, құсу, атаксия және басқа неврологиялық симптомдардың

дамуы), ол вальпрой қышқылын қабылдауды тоқтатуды және қосымша тексеруді қажет етті (4.4 бөл. қараңыз).

Психикалық бұзылулар:

жиі: сананың шатасуы, елестеу, озбырлық*, ажитация*, зейін қоюдың бұзылуы*; депрессия (вальпрой қышқылын басқа құрысуға қарсы препараттармен біріктіргенде);

сирек: мінез-құлық бұзылыстары*, психомоторлық гиперактивтілік*, оқу қабілетінің бұзылуы*; депрессия (вальпрой қышқылымен монотерапия кезінде).

* жағымсыз реакциялар, негізінен, бала пациенттерде байқалды.

Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар:

өте жиі: тремор;

жиі: экрастапирамидалық бұзылыстар, мелшию*, ұйқышылдық, құрысу*, есте сақтаудың бұзылуы, бас ауыруы, нистагм, бас айналуы;

жиі емес: кома*, энцефалопатия*, летаргия*, қайтымды паркинсонизм, атаксия, парестезия, құрысу ұстамаларының жиілігі мен ауырлығының жоғарылауы (эпилепсиялық статустың дамуын қоса) немесе құрысулардың жаңа түрлерінің пайда болуы (4.4 бөл. қараңыз);

сирек: мидың қайтымды атрофиясымен біріктірілген қайтымды деменция, когнитивті бұзылулар;

жиілігі белгісіз: седация.

* мелшию мен летаргия кейде өтпелі комаға/энцефалопатияға әкелді және оқшауланған немесе емдеу кезінде құрысу ұстамаларының жоғарылауымен біріктірілді, сондай-ақ препаратты тоқтату немесе оның дозасын азайту кезінде азайды. Мұндай жағдайлардың көпшілігі біріктірілген ем аясында, әсіресе фенобарбитал немесе топираматты бір мезгілде қолданғанда немесе вальпрой қышқылының дозасын күрт арттырғаннан кейін сипатталған.

Көру ағзасы тарапынан бұзылулар:

жиілігі белгісіз: диплопия.

Есту ағзасы және лабиринт тарапынан бұзылулар:

жиі: қайтымды және қайтымсыз кереңдік.

Қантамырлар тарапынан бұзылулар:

жиі: қан кету және қан құйылу (4.4 және 4.6 бөл. қараңыз);

жиі емес: васкулит.

Тыныс алу жүйесі, көкірек қуысы ағзалары және көкірек ортасы тарапынан бұзылулар:

жиі емес: плевралық жалқық.

Асқазан-ішек бұзылыстары:

өте жиі: жүрек айнуы;

жиі: құсу, қызыл иектің өзгеруі (негізінен қызыл иектің гиперплазиясы), стоматит, эпигастрийдегі ауырсыну, диарея, олар емдеудің басында кейбір пациенттерде жиі

кездеседі, бірақ әдетте бірнеше күннен кейін жоғалады және емді тоқтатуды қажет етпейді. Бұл реакцияларды препаратты тамақтану кезінде немесе одан кейін қабылдау арқылы азайтуға болады;
жиі емес: панкреатит, кейде өліммен аяқталады (емдеудің алғашқы 6 айында панкреатиттің дамуы мүмкін; іштің жедел ауруы пайда болған жағдайда сарысулық амилазаның белсенділігін бақылау қажет, 4.4 бөл. қараңыз);
жиілігі белгісіз: іштің құрысуы, анорексия, тәбеттің жоғарылауы.

Бауыр мен өт шығару жолдары тарапынан бұзылулар:

жиі: бауырдың зақымдануы: протромбин индексінің төмендеуі сияқты бауырдың функционалдық жағдайының нормадан ауытқуы, әсіресе фибриноген мен қан ұю факторларының айтарлықтай төмендеуімен, билирубин концентрациясының жоғарылауымен және қандағы «бауыр» трансаминазаларының белсенділігінің жоғарылауымен үйлескенде; бауыр жеткіліксіздігі, ерекше жағдайларда – өліммен аяқталатын; бауыр функциясының ықтимал бұзылуныа қатысты пациенттерді бақылау қажет (4.4 бөл. қараңыз).

Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар:

жиі: аса жоғары сезімталдық реакциялары, мысалы, есекжем, қышыну; өтпелі (қайтымды) және/немесе шаштың дозаға тәуелді патологиялық түсуі (алопеция), оған қоса дамып жатқан гиперандрогения, поликистозды аналық без аясындағы андрогендік алопеция (қараңыз «Ұрпақ өрбіту жүйесі және сүт безі тарапынан бұзылулар» және «Эндокриндік бұзылулар»), сондай-ақ дамып жатқан гипотиреоз аясындағы алопеция (қараңыз «Эндокриндік бұзылулар»), тырнақ пен тырнақ орны тарапынан бұзылулар;
жиі емес: ангионевроздық ісіну, бөртпе, шаш тарапынан бұзылулар (мысалы, шаштың қалыпты құрылымының бұзылуы, шаш түсінің өзгеруі, шаштың қалыптан тыс өсуі [шаштың толқындылығы мен бұйралануының жоғалуы немесе керісінше, бастапқыда шаштары түзу адамдарда бұйра шаштың пайда болуы]);
сирек: уытты эпидермальді некролиз, Стивенс-Джонсон синдромы, мультиформалы эритема, эозинофилиямен және жүйелі симптомдармен дәрі-дәрмектік бөртпе синдромы (DRESS-синдром).

Бұлшықет, қаңқа және дәнекер тін тарапынан бұзылулар:

жиі емес: құрамында вальпрой қышқылы бар препараттарды ұзақ уақыт қабылдайтын пациенттердегі сүйек минералды тығыздығының төмендеуі, остеопения, остеопороз және сынықтар. Құрамында вальпрой қышқылы бар препараттардың сүйек тінінің метаболизміне әсер ету механизмі анықталмаған;

сирек: жүйелі қызыл жегі (4.4 бөл. қараңыз), рабдомиолиз (4.4 бөл. «Сақтықпен» қосалқы бөл. қараңыз).

Бүйрек және несеп шығару жолының тарапынан бұзылулар:

жиі: еріксіз несеп шығару;

жиі емес: бүйрек жеткіліксіздігі;

сирек: энурез, тубулоинтерстициальді нефрит, қайтымды Фанкони синдромы (фосфат, глюкоза, амин қышқылдары мен бикарбонаттың түтікшелік реабсорбциясы бұзылған проксимальді бүйрек түтікшелерінің зақымдануының биохимиялық және клиникалық көріністерінің кешені), оның даму механизмі әлі белгісіз.

Ұрпақ өрбіту жүйесі және сүт бездері тарапынан бұзылулар:

жиі: дисменорея;

жиі емес: аменорея;

сирек: еркектердегі бедеулік, поликистозды аналық без;

жиілігі белгісіз: жүйесіз етеккір, сүт бездерінің ұлғаюы, галакторея.

Туа біткен, отбасылық және генетикалық бұзылулар: тератогендік қауіп (4.6 бөл. қараңыз).

Жалпы бұзылыстар мен енгізу орнындағы реакциялар:

жиі емес: гипотермия, ауыр емес шеткері ісіну.

Зертханалық және құрал-аспаптық деректер:

сирек: биотин тапшылығы/биотинидаза тапшылығы.

Балалар

Балаларда қолданған кезде вальпрой қышқылының қауіпсіздік бейінін ересектермен салыстыруға болады, бірақ кейбір жағымсыз реакциялар тек балаларда байқалады немесе олардың көріну дәрежесі ересек пациенттердің популяциясымен салыстырғанда анағұрлым ауыр. Бір жастағы және кіші жастағы балаларда (әсіресе 3 жасқа толмаған) бауырдың ауыр зақымдану қаупі жоғары. Кішкентай балаларда панкреатиттің де даму қаупі жоғары. Бұл қауіптер жасына қарай төмендейді. Озбырлы, ажитация, зейін қоюдың бұзылуы, мінез-құлық бұзылыстары, психомоторлық гиперактивтілік және оқу қабілетінің бұзылуы сияқты психикалық бұзылулар негізінен балаларда байқалады.

Күдік тудырған жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

Дәрілік препараттың «пайда-қауіп» арақатынасына жүйелі мониторингті қамтамасыз ету мақсатында дәрілік препаратты тіркеуден кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне Еуразиялық экономикалық одаққа мүше мемлекеттердің жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы дәрілік препараттың кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

Ресей Федерациясы

Денсаулық сақтау саласындағы қадағалау жөніндегі Федералдық Қызметі
мекенжайы: 109012, Мәскеу қ., Славянская алаңы, 4 үй, 1 құр.
тел.: +7 (800) 550-99-03
электронды пошта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru
интернет-сайт: http://www.roszdravnadzor.gov.ru

Беларусь Республикасы

«Денсаулық сақтаудағы сараптама және сынақтар орталығы» РУК
мекенжайы: 220037, Минск қ., Товарищеский тұйық көшесі, 2а үй
тел./факс: +375 17 242 00 29
электронды пошта: rcpl@rceth.by
интернет-сайт: www.rceth.by

Қазақстан Республикасы

Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК
мекенжайы: Астана қ., А. Иманов көш., 13-үй
тел.: +7 (7172)78-98-28
электронды пошта: pdlc@dari.kz
интернет-сайт: www.ndda.kz

4.9. Артық дозалануы

Симптомдары

Жедел массивті артық дозаланудың клиникалық көріністері әдетте бұлшықет гипотониясы, гипорефлексия, миоз, тыныс алудың бәсеңдеуі, метаболизмдік ацидоз, артериялық қысымның шамадан тыс төмендеуімен және тамыр коллапсымен/шокпен жүретін кома түрінде болады.

Мидың ісінуіне байланысты бассүйекішілік гипертензия жағдайлары сипатталған.

Вальпрой қышқылы препараттарының құрамында натрийдің болуы, олардың артық дозалануы гипернатриемияның дамуына әкелуі мүмкін.

Жаппай артық дозаланғанда өлімге әкелуі мүмкін, бірақ әдетте артық дозаланғанда болжам қауіпті емес.

Артық дозалану симптомдары әртүрлі болуы мүмкін, вальпрой қышқылының өте жоғары плазмалық концентрациясында ұстаманың дамуы туралы хабарланды.

Емі

Ауруханада артық дозалану кезіндегі шұғыл көмек келесідей болуы керек: препаратты қабылдағаннан кейін 10-12 сағат ішінде тиімді асқазанды шаю. Вальпрой қышқылының

сіңуін азайту үшін белсендірілген көмірді қабылдау, оның ішінде назогастральді түтік арқылы енгізу тиімді болуы мүмкін. Жүрек-қантамыр мен тыныс алу жүйесінің күйін бақылау және тиімді диурезді орындау қажет. Бауыр мен ұйқы безінің функциясын бақылау қажет. Тыныс алудың бәсеңдеуі кезінде механикалық желдету қажет болуы мүмкін. Кейбір жағдайларда налоксон сәтті қолданылды. Жаппай артық дозаланғанда өте ауыр жағдайларда гемодиализ және гемоперфузия тиімді болды. Гипераммонемия дамыған жағдайда карнитинді вена ішіне енгізу (аммиак деңгейін қалыпқа келтіру үшін) көрсетіледі.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: эпилепсияға қарсы дәрілер; май қышқылдарының туындылары. АТХ коды: N03AG01.

Орталық миорелаксациялық және седативті әсері бар эпилепсияға қарсы препарат.

Эпилепсияның алуан түрлеріне қарсы эпилепсияға қарсы белсенділік көрсетеді.

Негізгі әсер ету механизмі вальпрой қышқылының ГАМҚ-ергиялық жүйесіне әсерімен байланысты болуы ықтимал: орталық жүйке жүйесіндегі (ОЖЖ) гамма-аминмай қышқылының (ГАМҚ) құрамын арттырады және ГАМҚ-ергиялық берілуін іске қосады.

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Абсорбциясы

Ішке қабылдаған кезде вальпрой қышқылының биожетімділігі 100%-ға жақын. Тамақтану препараттың фармакокинетикалық бейініне әсер етпейді.

Депакин Хроносферасын ішке қабылдағаннан кейін қан плазмасындағы вальпрой қышқылының ең жоғары концентрациясына (C_{max}) шамамен 7 сағаттан соң жетеді.

Ішекте еритін қабықпен қапталған дәрілік түрімен салыстырғанда Депакин Хроносферасының эквивалентті дозалары ұзақ сіңумен, бірдей биожетімділігімен, дозалар мен вальпрой қышқылының плазмалық концентрациясы (жалпы концентрация және бос фракция концентрациясы) арасындағы дозаға тәуелді корреляциямен сипатталады. Сонымен қатар, C_{max} және вальпрой қышқылының бос фракциясының максималды плазмалық концентрациясы төмен (төмендеуі шамамен 25 %), бірақ бұл ретте қабылдағаннан кейін 4-тен 14 сағатқа дейінгі плазмалық концентрация платосының салыстырмалы түрде тұрақты фазасы бар, Депакин Хроносфера препаратын қабылдаған кезде плазмалық концентрацияның ауытқу шамасы ішекте еритін қабықпен қапталгаен дәрілік түрмен салыстырғанда екі есе азаяды, нәтижесінде вальпрой қышқылы бір күн ішінде тіндерге біркелкі бөлінеді.

Препаратты курстық қабылдау кезінде қан сарысуындағы вальпрой қышқылының тепе-тең концентрациясына 3-14 күн ішінде қол жеткізіледі.

Әдетте 40-100 мг/л (300-700 мкмоль/л) құрайтын вальпрой қышқылының сарысулық концентрациясы тиімді (препараттың бірінші дозасын тәулік бойы қабылдағанға дейін анықталады). Вальпрой қышқылының сарысулық концентрациясы 100 мг/л-ден жоғары болған кезде интоксикацияның дамуына дейін жағымсыз әсерлердің артуы күтіледі.

Таралуы

Таралу көлемі жасына байланысты және әдетте дене салмағының 0,13-0,23 л/кг құрайды, жас пациенттерде дене салмағының 0,13-0,19 л/кг. Депакин Хроносфера препаратын қабылдау кезінде плазмалық концентрациялардың ауытқу шамасының азаюына байланысты вальпрой қышқылы жылдам босап шығатын вальпрой қышқылының дәрілік түрімен салыстырғанда бір тәулік ішінде тіндерде біркелкі бөлінеді.

Вальпрой қышқылының қан плазмасы ақуыздарымен (негізінен альбуминмен) байланысы жоғары (90-95 %), дозаға тәуелді және қаныққан. Егде жастағы пациенттерде, бүйрек және бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттерде қан плазмасы ақуыздарымен байланыс төмендейді. Ауыр бүйрек жеткіліксіздігінде вальпрой қышқылының бос (терапиялық белсенді) фракциясының концентрациясы 8,5-20% дейін көтерілуі мүмкін.

Гипопротеинемия кезінде вальпрой қышқылының жалпы концентрациясы (бос + қан плазмасы ақуыздарымен байланысқан фракциялар) өзгермеуі мүмкін, бірақ вальпрой қышқылының бос (қан плазмасы ақуыздарымен байланыспаған) фракциясының метаболизм жылдамдығының өсуіне байланысты төмендеуі мүмкін.

Вальпрой қышқылы цереброспинальді сұйықтыққа және миға енеді. Цереброспинальді сұйықтықтағы вальпрой қышқылының концентрациясы қан сарысуындағы тиісті концентрацияның 10 % құрайды, яғни қан сарысуындағы вальпрой қышқылының бос фракциясының концентрациясына жақын.

Вальпрой қышқылы емшек сүтіне бөлінеді. Қан сарысуындағы вальпрой қышқылының тепе-тең концентрациясына жеткен жағдайда оның емшек сүтіндегі концентрациясы қан сарысуындағы концентрациясының 10% құрайды.

Биотрансформациясы

Вальпрой қышқылының метаболизмі бауырда глюкурондау, сондай-ақ бета-, омега- және омега-1-тотығу арқылы жүзеге асырылады. 20-дан астам метаболиттер анықталды, омега-тотығуынан кейінгі метаболиттер гепатоуытты әсерге ие.

Вальпрой қышқылы Р450 цитохромының метаболизмдік жүйесіне кіретін ферменттерге индукциялық әсер етпейді: эпилепсияға қарсы көптеген басқа препараттардан айырмашылығы, вальпрой қышқылы өзінің метаболизм жылдамдығына да, эстрогендер, прогестагендер және жағымсыз антикоагулянттар сияқты басқа заттардың метаболизм жылдамдығына да әсер етпейді.

Элиминациясы

Вальпрой қышқылы негізінен глюкурон қышқылымен конъюгациядан және бета-тотығудан кейін бүйрек арқылы шығарылады.

Монотерапияда вальпрой қышқылын қолданған кезде жартылай шығарылу кезеңі ($T_{1/2}$) 12-17 сағатты құрайды. Бауырдың микросомальді ферменттерін индукциялайтын эпилепсияға қарсы препараттармен (мысалы, примидон, фенитоин, фенобарбитал және карбамазепин) біріктірілгенде, вальпрой қышқылының плазмалық клиренсі жоғарылайды және $T_{1/2}$ төмендейді, олардың өзгеру дәрежесі басқа эпилепсияға қарсы препараттармен бауыр микросомалық ферменттерінің индукция дәрежесіне байланысты.

$T_{1/2}$ 2 айдан асқан балаларда ересектерге жақын. Бауыр аурулары бар пациенттерде вальпрой қышқылының $T_{1/2}$ артады.

Артық дозаланғанда $T_{1/2}$-ден 30 сағатқа дейін ұлғаюы байқалды.

Гемодиализге қандағы вальпрой қышқылының бос фракциясы ғана ұшырайды (5-10 %).

Шектеулі әдебиеттерге сәйкес, құрамында эстроген бар препараттарды қабылдайтын кейбір пациенттерде вальпрой қышқылының клиренсінің шамамен 20%-ға жоғарылауы байқалды, бұл оның сарысулық концентрациясының төмендеуіне әкелуі мүмкін (4.5 бөл. қараңыз). Жекеше аралық ауытқушылық байқалды.

Анықталған өзара әрекеттесуге байланысты фармакокинетикалық және фармакодинамикалық параметрлердің сенімді байланысын анықтау үшін деректер жеткіліксіз.

Жарияланған мәліметтерге сүйене отырып, 10 жасқа дейінгі балаларда вальпрой қышқылының жүйелі клиренсінің мәні жасына байланысты. Жаңа туылған нәрестелер мен 2 айға дейінгі балаларда вальпрой қышқылының клиренсі ересек пациенттермен салыстырғанда төмен. 2-10 жас аралығындағы балаларда вальпрой қышқылының клиренсі ересек пациенттерге қарағанда 50%-ға көп. 10 жастан асқан балалар мен жасөспірімдердегі вальпрой қышқылының клиренсінің мәні ересек пациенттерге ұқсас.

Жүктілік кезіндегі фармакокинетиканың ерекшеліктері

Жүктіліктің III триместрінде вальпрой қышқылының таралу көлемінің ұлғаюымен оның бүйрек және бауыр клиренсі артады. Сонымен қатар, препаратты тұрақты дозада қабылдауға қарамастан, вальпрой қышқылының сарысулық концентрациясының төмендеуі мүмкін. Сонымен қатар, жүктілік кезінде вальпрой қышқылының қан плазмасы ақуыздарымен байланысы өзгеруі мүмкін, бұл қан сарысуындағы вальпрой қышқылының бос (терапиялық белсенді) фракциясының көбеюіне әкелуі мүмкін.

Плаценталық бөгет

Вальпрой қышқылы плаценталық бөгет арқылы өтеді. Кейбір басылымдарда босану кезінде нәрестелердің кіндігіндегі вальпроат концентрациясы бағаланды. Шарана қанындағы вальпроат концентрациясын көрсететін кіндік қан сарысуындағы вальпроат концентрациясы ананың қан сарысуындағымен бірдей немесе біршама жоғары болды.

5.3. Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Геноуыттылық

Вальпроат бактерияларға (Эймс тесті) немесе тимидинкиназа локусындағы L5178Y тышқан лимфомасының жасушаларына (тышқан лимфомасының жасушаларын зерттеу) мутагендік әсер етпеді және егеуқұйрық гепатоциттерінің бастапқы өсіріндісінде ДНҚ репарациясын индукцияламады. Ішке қолданған кезде вальпроат егеуқұйрықтардың сүйек кемігі жасушаларында хромосомалық аберрацияларды немесе тышқандарда доминантты өлімге әкелетін мутацияларды тудырмады. Алайда, ғылыми әдебиеттерде вальпроатты құрсақішілік енгізу кезінде кеміргіштерде ДНҚ мен хромосомалар зақымдануының жиілеуі (ДНҚ жіптерінің үзілуі, хромосомалық аберрациялар немесе микроядролар) сипатталған. Алайда, бұл нәтижелердің маңыздылығы (құрсақішілік енгізу арқылы алынған) түсініксіз болып қалады.

Вальпроатпен ем алған пациенттерде мұндай ем қабылдамаған сау қатысушылармен салыстырғанда жұптас хроматидтер алмасуының (ЖХА) статистикалық маңызды жоғарылауы байқалды. Дегенмен, бұрмалаушы факторларға байланысты деректер сенімсіз болуы мүмкін. Вальпроатпен ем алған эпилепсиямен ауыратын пациенттерде және мұндай ем қабылдамаған эпилепсиясы бар пациенттерде ЖХА жиілігімен салыстырғанда жарияланған екі зерттеуде қарама-қайшы нәтижелерге қол жеткізілді. ЖХА жиілігін арттырудың биологиялық маңызы әлі толық түсінілмеген.

Канцерогенділік

2 жылға созылатын тышқандар мен егеуқұйрықтарда сынақтар жүргізілді, онда жануарлар вальпроатты тәулігіне шамамен 80 және 160 мг/кг дозада ішке енгізілді (көрсетілген дозалар осы түрлер үшін ең жоғары көтере алатын дозалар болып табылады, бірақ олар әлі де дене беткейінің ауданы негізінде есептелген адам үшін ең жоғары ұсынылатын дозадан төмен). Еркек егеуқұйрықтарда тері астындағы фибросаркоманың даму жағдайлары, еркек тышқандарда гепатоцеллюлярлы карцинома мен бронхальвеолярлы аденоманың даму жағдайлары тіркелді. Бұл неоплазмалардың даму жиілігі параллельді бақылау топтарына қарағанда біршама жоғары болды және тізілім деректері бойынша даму жиілігімен салыстыруға болады.

Репродуктивті функцияға және дамуға уытты әсер ету

Тышқандарда, егеуқұйрықтарда және үй қояндарында тератогендік әсерлер (шарана ағзаларының көптеген ақаулары) тіркелді.

Жарияланған әдеби дереккөздерде мінез-құлықтың бұзылуы тышқандар мен егеуқұйрықтардың бірінші буынында вальпроаттың клиникалық маңызды дозаларына жатырішілік әсер еткеннен кейін де анықталды. Препараттың жатырішілік әсеріне ұшыраған тышқандарда мінез-құлық бұзылыстары екінші және үшінші ұрпақтарда да сақталды, дегенмен олар үшінші ұрпақта аз байқалды. Бұл деректердің адам үшін өзектілігі белгісіз. Субсозылмалы және созылмалы уыттылықты зерттеу нәтижелеріне сәйкес, егеуқұйрықтар мен иттерде аталық без тінінің дегенерациясы/атрофиясы немесе сперматогенездің бұзылуы және аталық без массасының төмендеуі препаратты тәулігіне 1250 мг/кг және тәулігіне 150 мг/кг дозада ішке енгізілгеннен кейін байқалды.

Егеуқұйрықтардағы фертильділікті зерттеуде вальпроатты тәулігіне 350 мг/кг дейінгі дозада қолдану еркектердің репродуктивті функциясына әсер етпеді.

Жас егеуқұйрықтар арасында аталық без массасының төмендеуі тек еркектерінде байқалды, олар рұқсат етілген ең жоғары дозадан асады (тәулігіне 240 мг/кг дозадан бастап - құрсақішілік немесе вена ішіне), гистопатологиялық өзгерістер анықталған жоқ.

Еркектерде жағымды дозаларды қолданған кезде репродуктивті ағзалармен байланысты жағымсыз әсерлер анықталған жоқ (тәулігіне 90 мг/кг дейінгі дозалар). Балалар популяциясы үшін аталық без тіндеріндегі өзгерістерді бағалау нәтижелерінің маңыздылығы белгісіз.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1. Қосымша заттардың тізбесі

Қатты парафин

Глицерол дибегенаты

Сулы коллоидты кремнийдің қостотығы

6.2. Үйлесімсіздік

Қатысты емес.

6.3. Жарамдылық мерзімі (сақтау мерзімі)

2 жыл.

6.4. Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

6.5. Бірінші қаптаманың сипаты мен ішіндегісі

Депакин Хроносфера, 100 мг, босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер

Үш қабатты кешеннен (қағаз/алюминий/иономерлі шайыр) жасалған пакеттерде 100 мг. 30 немесе 50 пакеттен қосымша парақпен бірге картон қорапшаға салынады.

Депакин Хроносфера, 250 мг, босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер

Үш қабатты кешеннен (қағаз/алюминий/иономерлі шайыр) жасалған пакеттерде 250 мг. 30 немесе 50 пакеттен қосымша парақпен бірге картон қорапшаға салынады.

Депакин Хроносфера, 500 мг, босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер

Үш қабатты кешеннен (қағаз/алюминий/иономерлі шайыр) жасалған пакеттерде 500 мг. 30 немесе 50 пакеттен қосымша парақпен бірге картон қорапшаға салынады.

Депакин Хроносфера, 750 мг, босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер

Үш қабатты кешеннен (қағаз/алюминий/иономерлі шайыр) жасалған пакеттерде 750 мг. 30 немесе 50 пакеттен қосымша парақпен бірге картон қорапшаға салынады.

Депакин Хроносфера, 1000 мг, босап шығуы ұзаққа созылатын түйіршіктер

Үш қабатты кешеннен (қағаз/алюминий/иономерлі шайыр) жасалған пакеттерде 1000 мг. 30 немесе 50 пакеттен қосымша парақпен бірге картон қорапшаға салынады.

6.6. Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе препаратты қолданғаннан кейін алынған қалдықтарды жою және дәрілік препаратпен басқа да манипуляциялар кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Арнайы талаптар жоқ.

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Франция

Санофи Винтроп Индустрия

мекенжайы: 82 авеню Распай 94250 Жантийи

7.1. Тіркеу куәлігі ұстаушысының өкілі

Тұтынушылардың шағымдары мында жолданады:

Ресей Федерациясы

«Санофи Россия» АҚ

мекенжайы: 125375, Мәскеу қ., Тверская көшесі, 22-үй

тел.: +7 (495) 721-14-00

электронды пошта: Sanofi.Russia@sanofi.com

Беларусь Республикасы

«Свикс Биофарма» ЖШҚ

мекенжайы: 220004 Минск, Димитров көш., 5 үй, 5/40 кеңсе

тел.: +375-17-329-0770

электронды пошта: belarus.info@swixxbiopharma.com

Қазақстан Республикасы

«Swixx Biopharma (Свикс Биофарма)» ЖШС

мекенжайы: 050012, Алматы қ., Жамбыл көш., 100-үй

тел.: +7 (727) 339 17 90

электронды пошта: kazakhstan.info@swixxbiopharma.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ЛП-№(003048)-(РГ-RU)

9. АЛҒАШҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ) КҮНІ

Алғашқы тіркелген күні: 22 тамыз 2023

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Депакин Хроносфера дәрілік препаратының жалпы сипаттамасы Еуразиялық экономикалық одақтың ақпараттық порталында «Интернет» ақпараттық-коммуникациялық желісінде қолжетімді http://eec.eaeunion.org/

ТІГІЛГЕН, НӨМІРЛЕНГЕН ЖӘНЕ МӨРМЕН БЕКІТІЛГЕН /
ПРОШИТО, ПРОНУМЕРОВАНО И СКРЕПЛЕНО ПЕЧАТЬЮ

______ (на 29 листах)

ПАРАҚ / ЛИСТОВ

КҮНІ / ДАТА 27.05.25