

TƏSDİQ EDİLMİŞDİR
Azərbaycan Respublikası
Səhiyyə Nazirliyi
Farmakoloji və Farmakopeya
Ekspert Şurasının sədri

_____E.M.Ağayev

“17__” Dekabr_____2013-cü il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat (xəstələr üçün)

DEPAKİN® XRONOSFERA™ uzunmüddətli təsirə malik qranullar

DEPAKINE® CHRONOSPHERE™

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Valproic acid

Tərkibi

Depakin® Xronosfera™ 100 mq

Təsiredici maddə: 1 paketdə 66,66 mq natrium-valproat və 29,03 mq valproy turşusu (natrium-valproata nəzərən cəmi – 100 mq).
vardır

Depakin® Xronosfera™ 250 mq

Təsiredici maddə: 1 paketdə 166,76 mq natrium-valproat və 72,61 mq valproy turşusu vardır (natrium-valproata nəzərən cəmi – 250 mq).

Depakin® Xronosfera™ 500 mq

Təsiredici maddə: 1 paketdə 333,33 mq natrium-valproat və 145,14 mq valproy turşusu vardır (natrium-valproata nəzərən cəmi – 500 mq).

Depakin® Xronosfera™ 750 mq

Təsiredici maddə: 1 paketdə 500,06 mq natrium-valproat və 217,75 mq valproy turşusu vardır (natrium-valproata nəzərən cəmi – 750 mq).

Depakin® Xronosfera™ 1000 mq

Təsiredici maddə: 1 paketdə 666,60 mq natrium-valproat və 290,27 mq valproy turşusu vardır (natrium-valproata nəzərən cəmi – 1000 mq).

Köməkçi maddələr: bərk parafin, qliserol-dibegenat, susuz kolloidal silisium-4 oksid.

Təsviri

Asan səpilən, aqlomerat əmələ gətirməyən, ağ və ya sarımtıl rəngli mumabənzər mikroqranullar.

Farmakoterapevtik qrupu

Epilepsiyaəleyhinə vasitə.

ATC kodu: N03AG01.

Farmakoloji xüsusiyyətləri

Farmakodinamikası

Mərkəzi miorelaksant və sedativ təsir göstərən epilepsiyaəleyhinə vasitə.

Epilepsiyanın müxtəlif növlərində epilepsiyaəleyhinə fəallıq göstərir.

Belə hesab edilir ki, əsas təsir mexanizmi valproy turşusunun QAYT-ergik sistemə təsiri ilə əlaqədardır: mərkəzi sinir sistemində (MSS) qamma-aminoyağ turşusunun miqdarını artırır və QAYT-ergik ötürülməni aktivləşdirir.

Farmakokinetikası

Valproatla aparılmış müxtəlif farmakokinetik tədqiqatlar aşağıdakıları göstərmişdir:

- Peroral qəbul zamanı qanda valproatın biomənimsənilməsi 100%-ə yaxındır;
- Valproat onurğa beyni mayesinə və baş beynə nüfuz edir;
- Yarımçıxılma dövrü 15-17 saatdır;
- Terapevtik effekt əldə edilməsi üçün qanda minimal konsentrasiyanın 40-50 mq/l olması və 40-100 mq/l arasında saxlanması vacibdir. 200 mq/l-dən yüksək səviyyədə olduqda dozanın azaldılması tələb olunur;
 - Plazmada davamlı konsentrasiya 3-4-cü gün əldə edilir;
 - Plazma zülalları ilə birləşməsi yüksəkdir, dozadan asılıdır və doya biləndir;
 - Valproat qlükuronid şəklində əsasən böyrəklər vasitəsilə xaric edilir;
 - Valproat molekulu dializ də oluna bilər, lakin, hemodializ yalnız valproatın qandakı sərbəst formasına (10%) təsir göstərir.

Valproat sitoxrom P450 metabolik sisteminə daxil olan fermentlərə induktor təsir göstərmir: əksər digər epilepsiyaəleyhinə preparatlardan fərqli olaraq, valproat nə özünün, nə də estroproqestagenlər və vitamin K antaqonistləri kimi digər maddələrin biotransformasiyasına təsir göstərmir.

Valproatın dərhal azad olan buraxılış formasının ekvivalent dozası ilə müqayisədə, depakin Xronosfera aşağıdakılarla xarakterizə olunur:

- Absorbsiyanın uzanması;
- Biomənimsənilmənin identik olması;
- Plazmada maksimal konsentrasiya daxilə qəbuldan 7 saat sonra əldə edilir;
- Plazmada ümumi pik konsentrasiya və valproatın sərbəst formasının pik konsentrasiyası (C_{max}) daha azdır (C_{max} -in azalması təxminən 25%-ə yaxın təşkil edir, lakin qəbuldan sonra 4-14 saat arasında davam edən stabil plato fazasına malik olur); belə azalma sayəsində valproy turşusunun konsentrasiyası daha stabildir və sutka ərzində daha bərabər paylanma müşahidə edilir: sutkada iki dəfə eyni dozanın qəbulundan sonra plazmadan konsentrasiyanın fluktuasiyası iki dəfə azalır;
- Doza ilə plazma konsentrasiyası (ümumi və sərbəst forma) arasında daha xətti korrelyasiya;
- Qida qəbulu farmakokinetik profilə təsir göstərmir.

İstifadəsinə göstərişlər

Böyükklərdə: monoterapiya və ya digər antiepileptik vasitələrlə kombinə olunmuş şəkildə:

- Generalizə olunmuş epileptik tutmaların müalicəsi üçün: klonik, tonik, toniko-klonik, absanslar, mioklonik, atonik; Lennoks-Qasto sindromu.

- Parsial epileptik tutmaların müalicəsi üçün: ikincili generalizasiya ilə müşayiət olunan və olunmayan parsial tutmalar.
- Bipolyar affektiv pozğunluqların müalicə və profilaktikası.

Südəmər uşaqlarda (həyatın 6-cı ayından başlayaraq) və uşaqlarda: monoterapiya şəklində və ya digər antiepileptik dərmanlarla kombinə olunmuş şəkildə:

- Generalizə olunmuş epileptik tutmaların müalicəsi üçün: klonik, tonik, toniko-klonik, absanslar, mioklonik, atonik; Lennoks-Qasto sindromu.
- Parsial epileptik tutmaların müalicəsi üçün: ikincili generalizasiya ilə müşayiət olunan və olunmayan parsial tutmalar;
- Yüksək temperatur olduqda, qıcolma tutmalarının profilaktikası üçün (belə profilaktikaya zərurət varsa).

Əks göstərişlər

- Valproata və ya preparatın hər hansı digər komponentinə qarşı hiperhəssaslıq.
- Kəskin hepatit;
- Xroniki hepatit;
- Xəstədə və ya onun ailəsinin anamnezində ağır hepatit halları, xüsusilə də, dərman mənşəli hepatitlər, eləcə də qaraciyər və mədəaltı vəzinin ağır pozğunluqları;
- Porfiriya;
- Hemorragik diatez, trombositopeniya;
- Mefloxinlə kombinasiya;
- Daziotu ilə kombinasiya;
- Preparatın lamotricinlə kombinasiyası tövsiyə olunmur;
- 6 aylıqadək uşaqlar.

Ehtiyatla təyin edilməli olduğu hallar: anamnezdə qaraciyər və mədəaltı vəzinin xəstəlikləri, hamiləlik, anadangəlmə fermentopatiyalar, sümük iliyində qanyaranmanın tormozlanması (leykopeniya, trombositopeniya, anemiya), qaraciyər çatışmazlığı, hipoproteinemiya.

Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi

Hamiləlik zamanı generalizə olunmuş tonik-klonik epileptik tutmaların baş verməsi, hipoksiya ilə keçən epileptik statusun yaranması istər ana, istərsə də döl üçün ölümcül nəticələrə bilər.

Valproatla əlaqədar risk

Mövcud məlumatlara istinadən valproat əsasən nevrал xordanın inkişaf pozğunluqlarını törədir: mielomeninqosele, onurğa yarığı (1-2%). Üzdə dismorfia, ətrafların (xüsusilə, ətrafların qısalması), eləcə də ürək-damar sisteminin inkişaf qüsurları ilə əlaqədar bir neçə hal təsvir edilmişdir.

Valproatla monoterapiya ilə müqayisədə kombinə olunmuş antiepileptik terapiya zamanı inkişaf qüsurları riski daha yüksəkdir. Bununla belə, dölün inkişaf qüsurları ilə digər faktorlar (genetik, sosial, ətraf mühit və s.) arasında səbəb-nəticə əlaqələrinin müəyyənləşdirilməsi kifayət qədər mürəkkəbdir.

Yuxarıda qeyd edilənlərlə əlaqədar olaraq, hamiləlik zamanı preparatın təyini həkim tərəfindən və yalnız hamilə qadın üçün gözlənilən fayda döl üçün mümkün riskdən yüksək olduqda aparılmalıdır.

Valproatla aparılan epilepsiyaəleyhinə müalicə effektivdirsə, hamiləlik zamanı onun dayandırılması tövsiyə olunmur. Belə hallarda, monoterapiya məqsədəuyğundur: minimal

effektiv gündəlik doza bir neçə birdəfəlik dozaya bölünməlidir.

Epilepsiyaəleyhinə terapiyaya əlavə olaraq, fol turşusu preparatları (5 mq/sutka dozasında) təyin edilə bilər, belə ki, onlar sinir borusunun inkişaf qüsurlarının başvermə riskini minimallaşdırır. Bununla belə, xəstənin foliat qəbul edib-etməməsindən asılı olmayaraq, istənilən halda sinir borusuna və digər inkişaf qüsurlarına antenatal nəzarət aparılmalıdır.

Yenidoğulmuşlarda risk

Valproat yenidoğulmuşlarda hemorragik sindrom törədə bilər. Valproat təyini zamanı bu sindromun hipofibrinogenemiya ilə əlaqədar olduğu güman edilir. Letal nəticəli afibrinogenemiya halları da qeyd edilmişdir. Ola bilsin ki, bu qanda bir sıra laxtalanma faktorlarının azalması ilə əlaqədardır.

Yenidoğulmuşlarda trombositlərin sayı, fibrinogenin plazmada miqdarı və qanın laxtalanma faktorları mütləq müayinə edilir.

Laktasiya

Valproatın südlə ifraz olunması minimaldır, bu zaman konsentrasiya preparatın zərəbdəki qatılığının 1-10%-ni təşkil edir.

Ədəbiyyat məlumatlarına və azsaylı klinik tədqiqat materiallarına istinadən, analar preparatın monoterapiya şəklində təyin olunması və təhlükəsizlik profili (xüsusilə, hematoloji xüsusiyyətləri) nəzərə alınmaqla, təbii südverməni planlaşdırıla bilər.

Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri

Əks-göstəriş olan kombinasiyalar

Mefloksin

Valproy turşusunun metabolizminin güclənməsi və mefloksinin konvulsiv təsiri ilə əlaqədar olaraq epilepsiya xəstəsində epileptik tutma riski yaranır.

Daziotu

Qan plazmasında valproy turşusunun konsentrasiyasının azalması təhlükəsi.

Tövsiyə edilməyən kombinasiyalar

Lamotricin

Ağır dəri reaksiyaları (toksik epidermal nekroliz) riskinin artması. Bundan əlavə, plazmada lamotricinin konsentrasiyasının artması (natrium-valproat qaraciyərdə onun metabolizmini ləngidir). Əgər bu kombinasiyanın təyini zəruridirsə, diqqətli klinik və laborator nəzarət tələb olunur.

Xüsusi ehtiyatlıq tələb edən kombinasiyalar

Karbamazepin

Karbamazepinin aktiv metabolitinin plazmada konsentrasiyasının artması və doza həddinin aşılması simptomları. Bundan əlavə, karbamazepinin təsiri ilə qaraciyərdə valproy turşusunun metabolizminin güclənməsi ilə əlaqədar sonuncunun plazmada konsentrasiyasının azalması.

Tövsiyə edilir: klinik müşahidə, plazmada preparatların konsentrasiyasının müəyyənləşdirilməsi, dozaların təkrar gözdən keçirilməsi (xüsusilə müalicənin əvvəlində).

Karbapenəmlər, monobaktamlar: meropenem, panipenem və ekstrapolyasiyaya görə aztreonam, imipenem.

Valproy turşusunun plazmada qatılığının azalması ilə əlaqədar qıcolmaların başvermə riski.

Tövsiyə edilir: klinik müşahidə, plazmada preparatların konsentrasiyasının müəyyənləşdirilməsi, antibakterial preparatla müalicə ərzində və ondan sonra valproy turşusunun dozasının təkrar gözdən keçirilməsi.

Felbammat

Valproy turşusunun plazmada qatılığının artması, doza həddinin aşılması əlamətləri.

Klinik və laborator nəzarət, felbammatla müalicə ərzində və ondan sonra valproy turşusunun dozasının təkrar gözdən keçirilməsi.

Fenobarbital, primidon

Fenobarbital və primidonun plazmada konsentrasiyasının artması, doza həddinin aşılması əlamətləri (adətən uşaqlarda). Bundan əlavə, fenobarbital və primidonun təsirlə qaraciyərdə valproy turşusunun metabolizminin güclənməsilə əlaqədar sonuncunun plazmada konsentrasiyasının azalması.

Kombinə olunmuş müalicənin ilk 15 günü ərzində klinik müşahidə, sedasiya əlamətləri olduğu zaman fenobarbital və primidonun dozasının dərhal azaldılması, hər iki antikonvulsantın qanda konsentrasiyasının müəyyən edilməsi.

Fenitoin

Fenitoinin plazmada konsentrasiyasının dəyişməsi, fenitoinin təsirlə qaraciyərdə valproy turşusunun metabolizminin güclənməsilə əlaqədar sonuncunun plazmada konsentrasiyasının azalması.

Klinik monitorinq, hər iki antiepileptikin plazmada konsentrasiyasının müəyyən edilməsi, lazım gələrsə dozalara modifikasiya olunması tövsiyə edilir.

Topirammat

Topirammatla kombinasiya zamanı, adətən valproy turşusunun təsiri nəticəsində baş verən hiperammoniemiya və ya ensefalopatiya təhlükəsi.

Müalicənin birinci ayında və ammoniemiya simptomları meydana çıxdıqda klinik və laborator nəzarətin gücləndirilməsi.

Neyroleptiklər, monoaminoksidaza (MAO) inhibitorları, antidepressantlar, benzodiazepinlər

Valproat neyroleptiklər, monoaminoksidaza (MAO) inhibitorları, antidepressantlar və benzodiazepinlər kimi psixotrop preparatların təsirini potensiyalaşdırır.

Klinik monitorinq və zərurət olarsa, preparatın dozasının korreksiyası tövsiyə olunur.

Simetidin və eritromisin

Zərdabda valproatın miqdarı yüksəlir.

Zidovudin

Valproat plazmada zidovudinin konsentrasiyasını artırır ki, bu da sonuncunun toksikliyinin artmasına gətirib çıxarır.

Diqqətə alınması zəruri olan kombinasiyalar

Nimodipin (peroral və ekstrapolyasiya zamanı parenteral).

Nimodipinin qanda konsentrasiyasının artması ilə əlaqədar onun hipotenziv təsirinin güclənməsi (valproy turşusunun təsirlə nimodipinin metabolizminin azalması).

Asetilsalisil turşusu

Valproat və asetilsalisil turşusunun yanaşı təyini zamanı valproatın qanda konsentrasiyasının artması nəticəsində sonuncunun təsirinin güclənməsi müşahidə olunur.

K vitamini antaqonistləri

Vitamin K-dan asılı antikoagulyantlarla yanaşı təyinat zamanı protrombin indeksinə diqqətlə nəzarət olunmalıdır.

Qarşılıqlı təsirin digər formaları

Peroral kontraseptivlər

Valproat ferment induksiyaedici təsirə malik deyil, ona görə də hormonal kontraseptiv vasitələr qəbul edən qadınlarda estrogen-progesterona təsir göstərmir.

Xüsusi göstərişlər

Antiepileptik preparatın təyini nadir hallarda xəstədə bəzi epileptik vəziyyətlər zamanı xəstəliyin gedişindəki spontan dəyişikliklərdən asılı olmayan yeni tutmaların yaranması və ya yenilənməsilə müşayiət oluna bilər.

Valproata gəlincə, bu hal hər şeydən əvvəl epilepsiyanın müalicəsində kombinə olunmuş sxemlərə və ya farmakokinetik qarşılıqlı təsirlərə (bax: “Digər dərman preparatları ilə qarşılıqlı təsir”), toksikiliyə (hepato- və ya ensefalopatiyalara, bax: “Xüsusi göstərişlər” və “Əlavə təsirlər”) və doza həddinin aşılmasına aiddir.

Natrium-valproat orqanizmdə valproy turşusuna çevrildiyinə görə, sonuncunun doza həddinin aşılmaması məqsədlə, orqanizmdə eyni biotransformasiya tipinə məruz qalan digər dərman maddələri ilə kombinə olunmamalıdır.

Qaraciyər çatışmazlığı

Daha yüksək risk qruplarına ağır epilepsiyası, xüsusilə də baş beynin zədələnməsilə əlaqədar epilepsiyası, əqli inkişafın ləngiməsi və/və ya anadangəlmə metabolik və ya degenerativ patologiyaları olan yenidoğulmuşlar və 3 yaşadək uşaqlar aiddir. 3 yaşdan sonra belə ağırlaşmaların tezliyi nəzərəcarpacaq dərəcədə azalır və tədricən yaş irəlilədikcə daha da azalmağa doğru gedir.

Əksər hallarda qaraciyər funksiyalarının pozulması müalicənin ilk 6 ayında, adətən 2-12-ci həftələr arasında və ən çox kombinə olunmuş antiepileptik müalicə zamanı meydana çıxır.

Erkən diaqnostika əsasən klinik müayinəyə istinad edir. Spesifik olaraq, sarılıqdan əvvəl müşahidə edilən iki əsas faktor (xüsusilə risk qrupundan olan xəstələrdə) nəzərə alınmalıdır:

- Bir tərəfdən qeyri-spesifik ümumi simptomlar – asteniya, anoreksiya, həddən artıq yorulma, bəzən qusma və qarında ağrı ilə müşayiət olunan yuxuculluq;
- Digər tərəfdən antiepileptik terapiya fonunda epileptik tutmaların residivi.

Xəstəni, əgər xəstə uşaqdırsa, onun ailəsini, belə simptomlar baş verdiyi zaman dərhal həkimə müraciət etmək lazım olduğuna dair məlumatlandırmaq lazımdır. Klinik müayinədən əlavə, təxirə salmadan qaraciyər funksiyalarının müayinəsi də aparılmalıdır.

Müalicənin ilk 6 ayı ərzində mütəmadi olaraq, qaraciyər funksiyaları yoxlanmalıdır. Klassik müayinə üsulları arasında qaraciyərdə zülal sintezini əks etdirən testlər, xüsusilə də protrombin indeksi nisbətən vacib müayinələrdəndir. Protrombin səviyyəsinin anomal dərəcədə azalması, fibrinogen və laxtalanma faktorlarının səviyyəsinin əhəmiyyətli dərəcədə düşməsi, bilirubin və qaraciyər transaminazalarının miqdarının yüksəlməsi aşkar olunduqda, Depakin Xronosfera preparatı ilə müalicə dayandırılmalıdır. Həmçinin, müalicə sxemində salisilatlar da daxildirsə, valproatla eyni mübadilə yolundan istifadə etdiklərinə görə, onların da təyini dayandırılmalıdır.

Pankreatit

Nadir hallarda bəzən letal nəticələnən ağır formalı pankreatitlər müşahidə edilmişdir. Bu hallar xəstənin yaşı və müalicənin müddətindən asılı olmayaraq meydana çıxmış, lakin xəstənin yaşı artdıqca pankreatitin yaranma riski azalmışdır.

Pankreatit zamanı qaraciyər çatışmazlığı letal nəticələnmə riskini artırır.

Xüsusilə də risk qrupuna daxil olan xəstələrdə müalicəyə başlanmazdan əvvəl və müalicənin ilk 6 ayı ərzində mütəmadi olaraq qaraciyər funksiyalarının müayinəsi aparılmalıdır.

Qeyd etmək zəruridir ki, Depakin Xronosfera kimi preparatlarla, eləcə də digər epilepsiyəəleyhinə dərmanlarla müalicə zamanı, xüsusilə müalicənin əvvəlində, transaminazaların səviyyəsinin heç bir klinik simptomla müşayiət olunmayan, cüzi və müvəqqəti artması müşahidə edilə bilər.

Bu hallarda dozalamaya dəyişiklik etmək lazım olub-olmadığını öyrənmək məqsədilə daha geniş laborator müayinələrin aparılması (xüsusilə, protrombin indeksinin müəyyənləşdirilməsi) və əgər tələb olunarsa, parametrlərin dəyişməsindən asılı olaraq müayinələrin təkrarlanması tövsiyə edilir.

3 yaşdan kiçik uşaqlarda valproatın (tövsiyə edilən buraxılış formasında) monoterapiya şəklində təyini tövsiyə olunur, lakin müalicəyə başlamazdan əvvəl qaraciyər patologiyaları və pankreatitin yaranma riski ilə nisbətdə preparatın uşaq üçün potensial faydalarının hansı səviyyədə olduğu qiymətləndirilməlidir.

Terapiya və ya cərrahi müdaxiləyə başlamazdan əvvəl, hematoma və ya spontan qanaxma olduğu təqdirdə qanın hematoloji analizi aparılmalıdır (leykoformula – trombositlərin miqdarı da daxil olmaqla, qanaxma müddəti və koagulyasion testlər).

Hepatotoksiklik riski olduğuna görə 3 yaşadək uşaqlarda salisilatlarla kombinə olunmuş təyinatdan çəkinmək tövsiyə edilir.

Böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə plazmada valproy turşusunun sərbəst formasının miqdarının artması nəzərə alınmalıdır.

Kəskin abdominal ağrı sindromunda və ürəkbulanma, qusma və/və ya anoreksiya kimi MBT simptomları zamanı pankreatit əlamətlərini tanımaq və mədəaltı vəzi fermentlərinin miqdarı yüksəlmişsə, alternativ terapevtik tədbirlər görməklə preparatın təyini dayandırmaq zəruridir.

Karbamid tsikli fermentlərinin defisiti olan xəstələrə natrium-valproat təyini tövsiyə olunmur. Belə xəstələrdə stupor və/və ya koma ilə müşayiət olunmuş bir neçə hiperamoniemiya hadisəsinə dair məlumat vardır.

Uşaqlarda anamnezdə səbəbi izah olunmayan mədə-bağırsaq simptomları (anoreksiya, qusma, sitoliz halları), letargiya və ya koma olduğu zaman, əqli inkişafın geri qalması və ya ailə anamnezində yenidoğulmuş və ya uşaq ölümü olduqda, natrium-valproatla müalicəyə başlamazdan əvvəl metabolizm müayinə edilməlidir (xüsusilə, acqarına və qida qəbulundan sonra ammoniemiya).

Depakin Xronosfera preparatı ilə müalicə prosesində immun sistem funksiyalarının pozğunluqlarına müstəsna dərəcədə nadir rast gəlinəndi göstərsə də, sistem qırmızı qurdeşənəyindən əziyyət çəkən xəstələrdə preparatın təyini zamanı gözlənilən faydalarla potensial riskin müqayisəsi aparılmalıdır.

Xəstələr, müalicənin əvvəlində çəkildə artım ola biləcəyi barədə məlumatlandırılmalı və əsasən pəhriz olmaqla, bu halların minimizasiyası üçün tədbirlər görülməlidir.

Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri

Müalicə dövründə avtonəqliyyat idarə edərkən, diqqətin artırılması və psixomotor reaksiyaların cəldliyini tələb edən digər potensial təhlükəli fəaliyyət növlərilə məşğul olarkən ehtiyat tədbirlərinə riayət edilməlidir.

İstifadə qaydası və dozası

Depakin Xronosfera uşaqların (əgər onlar yumşaq qidanı udmaq qabiliyyətinə malikdirlərsə) və udmanın çətinləşməsi olan böyüklərin müalicəsi üçün məqsədəuyğun dərman formasına malikdir.

Depakin Xronosfera uzunmüddətli təsirli qranullardan ibarətdir və bu da, preparatın sutka ərzində daha sabit konsentrasiyasını təmin edir.

Dozalama

Başlanğıc sutkalıq doza adətən bədən kütləsinin hər kiloqramına 10-15 mq təşkil edir, sonra isə optimal doza əldə edilənədək hər həftə 5-10 mq/kq artırılır (bax: müalicənin başlanması). Orta sutkalıq doza 20-30 mq/kq təşkil edir. Əgər orta sutkalıq dozanın təyinilə epilepsiya müalicəyə tabe olursa, xəstənin vəziyyətinə diqqətlə nəzarət etməklə doza artırıla bilər.

Orta sutkalıq doza:

- Südəmə körpələr (həyatın 6-cı ayından başlayaraq) və uşaqlar üçün bədən çəkisinn hər kiloqramına 30 mq;
- Yeniyetmələr üçün – 25 mq/kq;
- Böyüklər – 20 mq/kq.

Yaş	Bədən çəkisi	Orta sutkalıq doza* (mq/sutka)
6-12 aylıq südəmə körpələr	7,5-10 kq-a yaxın	200-300 mq
1- 3 yaş	10-15 kq-a yaxın	300-450 mq
3-6 yaş	15-25 kq-a yaxın	450-750 mq
7-14 yaş	25-40 kq-a yaxın	750-1200 mq
14 yaşdan yuxarı yeniyetmələr	40-60 kq-a yaxın	1000-1500 mq
Böyüklər	60 kq və artıq	1200-2100 mq

* - doza mq-la, natrium valproata əsasən

Ahıl yaşlı şəxslərdə doza klinik vəziyyətə əsaslanmaqla müəyyən edilməlidir.

Sutkalıq doza xəstənin yaşı və bədən kütləsilə müəyyən edilir, lakin valproata fərdi həssaslığın geniş spektri nəzərə alınmalıdır.

Sutkalıq doza, preparatın plazmada konsentrasiyası və terapevtik effekt arasında yaxşı korrelyasiya müəyyən edilmişdir: doza, hər şeydən əvvəl klinik cavab əsasında müəyyən edilməlidir. Əgər epilepsiyaya nəzarət çətindir və ya əlavə təsirlərin olduğuna şübhə varsa, valproy turşusunun plazmada miqdarının müəyyən edilməsi klinik nəzarət sxeminə əlavə oluna bilər. Terapevtik effektivlik diapazonu adətən 40-100 mq/l (300-700 mkmol/l) təşkil edir.

Təyinat üsulu

Daxilə qəbul üçün.

Depakin Xronosferanın 100 mq-lıq paketləri yalnız uşaqlar və körpələr üçün istifadə edilir.

Depakin Xronosferanın 1000 mq-lıq paketləri yalnız böyüklər üçün istifadə edilir.

Sutkalıq dozanın bir və ya iki dəfəyə, yemək zamanı qəbul edilməsi tövsiyə olunur.

Epilepsiyaya yaxşı nəzarət olunursa, bir dəfə də qəbul mümkündür.

Depakin Xronosfera *soyuq və ya otaq temperaturu* yumşaq qida və ya mayenin üzərinə səpilməlidir (yoqurt, portağal şirəsi, meyvə püresi və s.).

Depakin Xronosfera preparatını qaynar qida və ya içkilərlə (məs., şorbalar, qəhvə, çay və s.) qəbul etmək *olmaz*.

Depakin Xronosfera preparatı əmzikli butulkaya tökülməməlidir, belə ki, qranullar əmziyin dəliyini tuta bilər.

Əgər Depakin Xronosfera maye ilə birlikdə qəbul edilirsə, stəkanı bir qədər su ilə yaxalayıb həmin suyu içmək məsləhət görülür, belə ki, qranullar stəkanın divarlarına yapışmış ola bilər.

Qarışığı həmişə dərhal, çeynəmədən udmaq lazımdır. Onu növbəti qəbulədək saxlamaq olmaz.

Təsiredici maddənin xaricolma prosesinin uzunluğu və köməkçi maddələrin təbiətinə uyğun

olaraq, qranulun inert matriksi həzm traktından sorulmur; o aktiv maddə tam azad olduqdan sonra nəcislə xaric olur.

Müalicənin başlanması

Valproatın xəstəliyə nəzarət etməyə imkan verən dərhal və ya tədricən azad olan formasına malik depakindən Depakin Xronosfera preparatına keçid dövründə, yaxşı nəzarətdə saxlanılan epilepsiya zamanı sutkalıq dozanı dəyişmədən saxlamaq tövsiyə olunur.

Əvvəllər başqa antiepileptik preparat qəbul etmiş xəstələrdə həmin preparatların Depakin Xronosfera ilə əvəz edilməsi tədricən aparılmalı, valproatın optimal dozası təxminən 2 həftə ərzində əldə edilməlidir. Bu zaman xəstənin vəziyyətindən asılı olaraq əvvəlki preparatın dozası azaldılır.

Digər epilepsiyaəleyhinə dərman vasitəsi qəbul etməmiş xəstələrdə optimal dozanın bir həftə ərzində əldə edilməsi üçün preparatın dozası təxminən 2-3 gündən bir artırılmalıdır.

Digər epilepsiyaəleyhinə preparatlarla kombinasiya zəruri olduğu hallarda, həmin preparatların dozası tədricən artırılmalıdır (bax: "Digər dərman preparatları ilə qarşılıqlı təsir və qarşılıqlı təsirin digər formaları").

Əlavə təsirləri

Mərkəzi sinir sistemində

Ataksiya ($\geq 0,1\%$ -dən $<1\%$ -dək).

Proqressiv başlanğıca malik, preparatın təyini dayandırıldıqdan sonra bir neçə həftə və ya ay ərzində geri dönməyən koqnitiv pozğunluqlar (demensiya sindromunun tam mənzərəsi müşahidə olunur) ($\leq 0,01\%$).

Huşun qaranlıqlaşması və ya qıcolma vəziyyətləri: valproatla müalicə zamanı stupor və ya bəzən keçici komaya gətirib çıxaran letargiya (ensefalopatiya) halları haqda bir neçə məlumat vardır; bu hallar müalicə ərzində qıcolmaların tezliyinin paradoksal şəkildə artması ilə müşayiət olunan və olunmayan formalarda baş vermiş, müalicə dayandırıldıqda və ya preparatın dozası azaldıldıqda tezlik azalmışdır. Belə halların daha çox kompleks terapiya zamanı (xüsusilə, fenobarbitalla) və ya valproatın dozası kəskin artırıldıqdan sonra baş verdiyi təsvir edilir.

Ayrı-ayrı geridönən parkinsonizm halları.

Başağrısı, yüngül postural tremor və yuxululuq.

Həzm sistemində

Bəzi xəstələrdə müalicənin əvvəlində gastrointestinal pozğunluqlar (ürəkbulanma, qusma, qastralgiya və ishal) baş verir, lakin onlar adətən preparatın təyini dayandırılmadan bir neçə gün ərzində keçib gedir.

Bəzən letal nəticə verən, müalicənin erkən başa çatdırılmasını tələb edən pankreatit halları ($< 0,01\%$).

Qaraciyər funksiyalarının pozulmaları ($\geq 0,01\%$ -dən $< 0,1\%$ -dək);

Qanyaranma orqanlarına

Tez-tez baş verən, dozadan asılı trombositopeniya.

Sümük iliyyində qanyaranmanın tormozlanması ($\geq 0,01\%$ -dən $< 0,1\%$ -dək), anemiya, leykopeniya və ya pansitopeniya.

Sidikqovucu orqanlara

Enurez ($< 0,01\%$), sporadik, geridönən Fankoni sindromu halları (genezi məlum deyil).

Allergik reaksiyalar

Dəri səpgiləri, övrə, vaskulit. Ayrı-ayrı hallarda ($< 0,01\%$) toksiki epidermal nekroliz, Stivens-Conson sindromu, poliform eritemanın baş verdiyi təsvir edilmişdir.

Laborator göstəricilər

Tez-tez təcrid olunmuş və orta ağırlıqlı, qaraciyərin funksional göstəricilərində dəyişikliklə müşayiət olunmayan (xüsusilə, politerapiya zamanı) hiperammonemiya rast gəlinir. Bu halda preparatın təyininə xitam verilməsinə ehtiyac yoxdur.

Bununla belə, nevroloji simptomlarla müşayiət olunan hiperammonemiya halları haqda da məlumat vardır. Hazırkı vəziyyət daha dərin tədqiqatların aparılmasını tələb edir.

Qaraciyər transaminazalarının səviyyəsinin yüksəlməsi mümkündür.

Ayrı-ayrı hallarda, adətən heç bir əlaqədar klinik simptomatika ilə müşayiət olunmayan, xüsusilə də yüksək dozalarda rast gəlinən (natrium-valproat trombositlərin aqreqasiyasının ikinci mərhələsinə inhibitor təsir göstərir) fibrinogen səviyyəsinin azalması və ya laxtalanma müddətinin artması haqda məlumat verilir.

Hiponatriemiya (< 0,01%)

Digər

Teratogen risk (bax: "Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi").

Saçların tökülməsi, nadir hallarda eşitmə qabiliyyətinin geri dönən və ya dönməyən qaydada itməsi ($\geq 0,01\%$ -dən < $0,1\%$ -dək), çox nadir hallarda ağır olmayan periferik ödemlər (<0,01%), çəkinin artması. Çəki artımı yumurtalıqların polikistozu sindromu üçün risk faktoru olduğuna görə belə xəstələrin diqqətli nəzarət altında saxlanması tövsiyə olunur.

Həmçinin, ginekomastiya, amenoreya, menstrual tsiklin pozulması haqda da məlumat vardır.

Doza həddinin aşılması

Doza həddinin ciddi şəkildə aşılmasının kəskin klinik əlamətləri özünü adətən koma, əzələ hipotoniyası, hiporefleksiya, mioz, tənəffüs süstləşməsi, metabolik asidozla biruzə verir. Beyin ödemi ilə əlaqədar kəllədaxili hipertenziya halları haqda da məlumat vardır.

Doza həddinin aşılması zamanı stasionarda təxirəsalınmaz yardım aşağıdakı kimi olmalıdır: mədənin yuyulması – dərman qəbulundan sonra 10-12 saat ərzində effektivdir, ürək-damar və tənəffüs sisteminin vəziyyətinə nəzarət və effektiv diurezin təmin edilməsi. Həddən artıq ağır hallarda dializ aparılır.

Doza həddinin aşılması zamanı proqnoz adətən xoşgedişlidir, lakin letal nəticələnmiş bir neçə hadisə təsvir edilmişdir.

Buraxılış forması

Ləng təsirli qranullar - 100 mq, 250 mq, 500 mq, 750 mq, 1000 mq.

Üçqat kompleksdən hazırlanmış (kağız/alüminium/ionomer qətran) paketlərdə 100 mq, 250 mq, 500 mq, 750 mq və ya 1000 mq.

30 və ya 50 paket içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.

Saxlanma şəraiti

25°C-dən yüksək olmayan temperaturda və uşaqların əli çatmayan yerdə saxlamaq lazımdır.

Soyutmaq və ya dondurmaq olmaz.

Yararlılıq müddəti

2 il.

Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.

Aptekdən buraxılma şərti

Resept əsasında buraxılır.

İstehsalçı

«Sanofi Vintrop İndustriya» - 82 avenyu Raspay, 94250, Jantiyi, Fransa.