

პრეპარატის სამედიცინო გამოყენების

ინსტრუქცია

დეპაკინი® ენტერიკი 300

სარეგისტრაციო ნომერი: II №013995/01.

პრეპარატის სავაჭრო დასახელება: დეპაკინი® ენტერიკი 300.

საერთაშორისო არაპატენტირებული დასახელება: ვალპროის მჟავა.

სამკურნალო წამლო ფორმა: ნაწლავში ხსნადი გარსით დაფარული ტაბლეტები.

**შემადგენლობა**

ნაწლავში ხსნადი გარსით დაფარული 1 ტაბლეტი შეიცავს:

ბირთვი: მოქმედი ნივთიერება: ნატრიუმის ვალპროატი – 300 მგ; დამხმარე ნივთიერებები: პოვიდონი K-90 (პოლივიდონი K-90), კალციუმის სილიკატის ჰიდრატი, ტალკი, მაგნიუმის სტეარატი; გარსი: მეტაკრილის მჟავის და მეთილმეტაკრილატის სოპოლიმერი (1:1), ტალკი, ოქსალური თეთრი\* (ტიპი K1-7000), ცელაქეფატი (ცელულოზის აცეტატფტალატი), დიეთილფტალატი.

\* ოქსალური თეთრი: ტიტანის დიოქსიდი, ჰიპროლოზა.

**აღწერილობა**: მრგვალი ორმხრივამოხურებული თეთრი ფერის გარსით დაფარული ტაბლეტები.

**ფარმაცოთერაპიული ჯგუფი**: ეპილეფსიის საწინააღმდეგო საშუალება.

**ათქ კოდი**: N03AG01.

**ფარმაცოლოგიური თვისებები**

ფარმაცოლოგია

ეპილეფსიის საწინააღმდეგო პრეპარატი, რომელსაც აქვს ცენტრალური მიორელაქსანტური და სედატიური მოქმედება.

ავლენს ეპილეფსიის საწინააღმდეგო აქტივობას სხვადასხვა ტიპის ეპილეფსიის მიმართ.

პრეპარატის მოქმედების ძირითადი მექანიზმი, როგორც ჩანს, დაკავშირებულია გაემერგულ სისტემაზე ვალპროის მჟავის ზეგავლენით: ცენტრალურ ნერვულ სისტემაში (ცნს) ზრდის გამაამინოერბოვანი მჟავის (გაემ) შემცველობას და ააქტიურებს გაემერგულ გადაცემას.

ფარმაცოკინეტიკა

აბსორბცია

პერორალური მიღებისას ვალპროის მჟავის ბიოშელწევადობა დაახლოებით 100%. საკვების მიღება არ ახდენს გავლენას პრეპარატის ფარმაცოკინეტიკურ პროფილზე.

შრატისმიერი კონცენტრაციების საშუალო თერაპიული დიაპაზონი შეადგენს 50-100 მგ/ლ. სისხლის პლაზმაში უფრო მაღალი კონცენტრაციების მიღების დასაბუთებული აუცილებლობის შემთხვევაში საჭიროა მოსალოდნელი სარგებლიანობისა და განსაკუთრებით, დოზადამოკიდებული გვერდითი მოვლენების გამოვლენის რისკის

შეფარდების საგულდაგულო შეფასება, რადგან ვალპროის მჟავის 100 მგ/ლ-ზე მაღალი კონცენტრაციებისას მოსალოდნელია გვერდითი მოვლენების მომატება ინტოქსიკაციის განვითარებამდე. ვალპროის მჟავის 150 მგ/ლ-ზე მაღალი პლაზმური კონცენტრაციების შემთხვევაში საჭიროა პრეპარატის დოზის შემცირება.

პრეპარატით მკურნალობის კურსის ჩატარებისას სისხლის შრატში ვალპროის მჟავის წონასწორული კონცენტრაცია მიიღწევა 3-14 დღეში.

#### *განაწილება*

განაწილების მოცულობა დამოკიდებულია პაციენტის ასაკზე და ჩვეულებრივ შეადგენს 0,13-0,23 ლ/სხეულის მასის კგ-ზე, ახალგაზრდა ასაკის პირებში – 0,13-0,19 ლ/სხეულის მასის კგ-ზე.

ვალპროის მჟავის კავშირი სისხლის პლაზმის ცილებთან (უპირატესად ალბუმინთან) მაღალია (90-95%), დოზადამოკიდებული და გამაჯერებელია. ხანდაზმულ პაციენტებში, თირკმელებისა და ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტებში კავშირი სისხლის პლაზმის ცილებთან მცირდება. თირკმელების მძიმე უკმარისობის დროს ვალპროის მჟავის თავისუფალი (თერაპიულად აქტიური) ფრაქციის კონცენტრაცია შეიძლება გაიზარდოს 8,5-20%-მდე.

ჰიპოპროტეინემიის დროს ვალპროის მჟავის საერთო კონცენტრაცია (თავისუფალი + სისხლის პლაზმის ცილებთან შეკავშირებული ფრაქცია) შეიძლება არ შეიცვალოს, მაგრამ შეიძლება შემცირდეს ვალპროის მჟავის თავისუფალი (სისხლის პლაზმის ცილებთან შეუკავშირებელი) ფრაქციის მეტაბოლიზმის გაზრდის გამო.

ვალპროის მჟავა გამოიყოფა ცერებროსპინალურ სითხესა და თავის ტვინში. ლიქვორში ვალპროის მჟავის კონცენტრაცია შეადგენს სისხლის შრატში მისი კონცენტრაციის 10%-ს.

ვალპროის მჟავა გამოიყოფა დედის რძეში. სისხლის შრატში ვალპროის მჟავის წონასწორული კონცენტრაციის მიღწევას მისი კონცენტრაცია დედის რძეში შეადგენს სისხლის შრატში მისი კონცენტრაციის 1%-დან 10%-მდე.

#### *მეტაბოლიზმი*

ვალპროის მჟავის მეტაბოლიზმი ხდება ღვიძლში გლუკურონირების, ასევე ბეტა-, ომეგა- და ომეგა-1-ჟანგვის გზით. გამოვლენილია 20-ზე მეტი მეტაბოლიტი, ომეგა-ჟანგვის შემდეგ მეტაბოლიტებს ახასიათებს ჰეპატოტოქსიური მოქმედება.

ვალპროის მჟავას არ ახასიათებს მაინდუცირებელი მოქმედება ციტოქრომი P450-ის მეტაბოლური სისტემის ფერმენტებზე: ეპილეფსიის საწინააღმდეგო სხვა უმრავლესი პრეპარატისგან განსხვავებით, ვალპროის მჟავა არ მოქმედებს არც საკუთარი მეტაბოლიზმის სინქარეზე, არც სხვა ნივთიერებების, მაგალითად, ესტროგენების, პროგესტაგენების და არაპირდაპირი ანტიკოაგულანტების მეტაბოლიზმის სინქარეზე.

#### *გამოყოფა*

ვალპროის მჟავა ძირითადად გამოიყოფა თირკმელებით გლუკურონის მჟავასთან კონიუგაციისა და ბეტა-ჟანგვის შემდეგ. ვალპროის მჟავის 5%-ზე ნაკლები გამოიყოფა თირკმელებით უცვლელი სახით.

ეპილეფსიის მქონე პაციენტებში ვალპროის მჟავის პლაზმური კლირენსი შეადგენს 12,7 მლ/წთ.

ნახევარგამოყოფის პერიოდი ( $T_{1/2}$ ) შეადგენს 15-17 საათს. ისეთ ეპილეფსიის საწინააღმდეგო პრეპარატებთან კომბინაციაში, რომლებიც ახდენს ღვიძლის მიკროსომული ფერმენტების ინდუცირებას, ვალპროის მჟავის პლაზმური კლირენსი იზრდება, ხოლო  $T_{1/2}$  მცირდება, მათი შეცვლის ხარისხი დამოკიდებულია ეპილეფსიის საწინააღმდეგო სხვა პრეპარატებით ღვიძლის მიკროსომული ფერმენტების ინდუქციის ხარისხზე.

2 თვეზე უფროსი ასაკის ბავშვებში  $T_{1/2}$  არის მოზრდილებში აღნიშნულის მსგავსი.

პაციენტებში ღვიძლის დაავადებებით ვალპროის მჟავის  $T_{1/2}$  იზრდება.

ღოზის გადაჭარბებისას აღინიშნა ნახევარგამოყოფის პერიოდის გახანგრძლივება 30 საათამდე. ჰემოლიალიზს განიცდის სისხლში ვალპროის მჟავის მხოლოდ თავისუფალი ფრაქცია (10%).

ლიტერატურული მონაცემების თანახმად ესტროგენის შემცველი პრეპარატების მიღებისას ზოგ პაციენტს აღინიშნა ვალპროის მჟავის კლირენსის დაახლოებით 20%-ით გაზრდა, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს შრატში მისი კონცენტრაციის შემცირება (იხ. პარაგრაფი “ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან“). აღინიშნა ინდივიდუალური ვარიაციები.

გამოვლენილ ურთიერთქმედებასთან დაკავშირებით ფარმაკოკინეტიკური და ფარმაკოდინამიკური პარამეტრების სარწმუნო ურთიერთკავშირის დასადგენად მონაცემები არასაკმარისია.

*ფარმაკოკინეტიკის თავისებურებები ორსულობის დროს*

ვალპროის მჟავის განაწილების მოცულობის გაზრდისას ორსულობის მესამე ტრიმესტრში იზრდება მისი თირკმლისმიერი და ღვიძლისმიერი კლირენსი. ამავდროულად, მიუხედავად პრეპარატის მიღებისა მუდმივი დოზით, შესაძლებელია შრატში ვალპროის მჟავის კონცენტრაციის დაქვეითება. გარდა ამისა, ორსულობის დროს შეიძლება შეიცვალოს ვალპროის მჟავის კავშირი სისხლის პლაზმის ცილებთან, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს სისხლის შრატში ვალპროის მჟავის თავისუფალი (თერაპიულად აქტიური) ფრაქციის შემცველობის მომატება.

*პლაცენტური ბარიერი*

ვალპროის მჟავა აღწევს პლაცენტურ ბარიერში. ზოგიერთ პუბლიკაციაში შეფასდა ვალპროატის კონცენტრაცია ახალშობილთა ჰიპლარში მშობიარობისას. ჰიპლარში ვალპროატის შრატისმიერი კონცენტრაცია, რომელიც ასახავს ნაყოფის სისხლში

ვალპროატის კონცენტრაციას, იყო იგივე ან მცირედით უფრო მაღალი, ვიდრე დედის სისხლის შრატში.

### **გამოყენების ჩვენება**

*მოზრდილი პაციენტები:* მონოთერაპიის სახით ან ეპილეფსიის საწინააღმდეგო სხვა საშუალებებთან კომბინაციაში:

- გენერალიზებული ეპილეფსიური შეტევების მკურნალობა: კლონური, ტონური, ტონურ-კლონური, აბსანსები, მიოკლონური, ატონური;
- ლენოქს-გასტოს სინდრომის მკურნალობა;
- პარციალური ეპილეფსიური შეტევების, მეორადი გენერალიზაციით ან მის გარეშე პარციალური შეტევების მკურნალობა;
- ბიპოლარული აფექტური აშლილობების მკურნალობა და პროფილაქტიკა.

*ბავშვთა ასაკის პაციენტები:* მონოთერაპიის სახით ან ეპილეფსიის საწინააღმდეგო სხვა საშუალებებთან კომბინაციაში:

- გენერალიზებული ეპილეფსიური შეტევების მკურნალობა: კლონური, ტონური, ტონურ-კლონური, აბსანსები, მიოკლონური, ატონური;
- ლენოქს-გასტოს სინდრომის მკურნალობა;
- პარციალური ეპილეფსიური შეტევების, მეორადი გენერალიზაციით ან მის გარეშე პარციალური შეტევების მკურნალობა;
- კრუნჩხვების პროფილაქტიკა მაღალი ტემპერატურის დროს, საჭიროების შემთხვევაში.

### **უკუჩვენება**

- მომატებული მგრძობელობა ნატრიუმის ვალპროატის, ვალპროის მჟავის, სემინატრიუმის ვალპროატის, ვალპრომიდის ან პრეპარატის რომელიმე კომპონენტის მიმართ;
- მწვავე ჰეპატიტი;
- ქრონიკული ჰეპატიტი;
- ღვიძლის მძიმე დაავადებები (განსაკუთრებით, სამკურნალო საშუალებებით გამოწვეული ჰეპატიტი) პაციენტის ან/და მისი ოჯახის ანამნეზში;
- ღვიძლის მძიმე დაზიანებები ლეტალური შედეგით ვალპროის მჟავის გამოყენებისას პაციენტის ოჯახის წევრებში;
- ღვიძლის ან კუჭქვეშა ჯირკვლის ფუნქციის მძიმე დარღვევები;
- ღვიძლის პორფირია;
- დადგენილი მიტოქონდრიალური დაავადებები, გამოწვეული ბირთვული გენის მუტაციებით, რომელიც ახდენს მიტოქონდრიალური ფერმენტის γ-პოლიმერაზის (POLG) კოდირებას, მაგალითად ალპერს-ჰუტენლოპერის სინდრომი, ან ეჭვი

დაავადებებზე, რომლებიც გამოწვეულია  $\gamma$ -პოლიმერაზის დეფექტებით, ორ წლამდე ასაკის ბავშვებში (ეხება პრეპარატ დეპაკინის® ბავშვებისთვის განკუთვნილ სამკურნალწამლო ფორმების გამოყენებას) (იხ. პარაგრაფი “განსაკუთრებული მითითება”);

- პაციენტები კარბამიდული ციკლის დადგენილი დარღვევებით (შარდოვანას ციკლი) (იხ. პარაგრაფი “განსაკუთრებული მითითება”);
- ჰემორაგიული დიათეზი, თრომბოციტოპენია;
- მეფლოქინთან კომბინაცია;
- კრაზანას პრეპარატებთან კომბინაცია;
- ორსულობის პერიოდი ეპილეფსიის დროს, მკურნალობის ალტერნატიული მეთოდების არ არსებობის შემთხვევების გარდა (იხ. პარაგრაფები “განსაკუთრებული მითითება”, “გამოყენება ორსულობის და ძუძუთი კვების პერიოდში”);
- ორსულობის პერიოდი ბიპოლარული აფექტური აშლილობის მკურნალობის და პროფილაქტიკის დროს;
- ქალები შვილოსნობის შენარჩუნებული პოტენციალით, თუ არ არის შესრულებული ორსულობისგან თავის დაცვის პროგრამის ყველა პირობა (იხ. პარაგრაფები “განსაკუთრებული მითითება”, “გამოყენება ორსულობის და ძუძუთი კვების პერიოდში”);
- ბავშვთა ასაკი 6 წლამდე (ტაბლეტის გადაყლაპვის დროს სასუნთქ გზებში მოხვედრის რისკი).

### **სიფრთხილით**

- ღვიძლის და კუჭკვეშა ჯირკვლის დაავადებები ანამნეზში;
- თანდაყოლილი ფერმენტოპათიები;
- ძვლის ტვინში სისხლის წარმოქმნის დათრგუნვა (ლეიკოპენია, თრომბოციტოპენია, ანემია);
- თირკმელების უკმარისობა (საჭიროებს დოზის კორექციას);
- ჰიპოპროტეინემია;
- კრუნჩხვის საწინააღმდეგო რამდენიმე პრეპარატის ერთდროულად მიღება (ღვიძლის დაზიანების მომატებული რისკი);
- ერთდროულად მიღება კრუნჩხვითი შეტევების გამომწვევ ან კრუნჩხვითი მზაობის ზღურბლის შესამცირებელ პრეპარატებთან, როგორცაა, ტრიციკლური ანტიდეპრესანტები, სეროტონინის უკუმიტაცების სელექციური ინჰიბიტორები, ფენოთიაზინის წარმოებულები, ბუტიროფენონის წარმოებულები, ქლოროქინი, ბუპროპიონი, ტრამადოლი (კრუნჩხვითი შეტევების პროვოცირების რისკი);

- ნეიროლეფსიური საშუალებების, მონოამინოქსიდაზას (მაო) ინჰიბიტორების, ანტიდეპრესანტების, ბენზოდიაზეპინების ერთდროულად მიღება (შესაძლებელია მათი ეფექტების პოტენცირება);
- ფენობარბიტალის, პრიმიდონის, ფენიტონის, ლამოტრიჯინის, ზიდოვუდინის, ფელბამატის, აცეტილსალიცილის მჟავის, არაპირდაპირი ანტიკოაგულანტების, ციმეტიდინის, ერთრომიცინის, კარბაპენემების, რიფამპიცინის, ნიმოდიპინის, რუფინამიდის (განსაკუთრებით, ბავშვებში), პროტეაზის ინჰიბიტორების (ლოპინავირი, რიტონავირი), კოლესტირამინის ერთდროულად მიღება (ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედების გამო მეტაბოლიზმის ან სისხლის პლაზმის ცილებთან კავშირის დონეზე შესაძლებელია ამ პრეპარატების ან/და ვალპროის მჟავის პლაზმური კონცენტრაციების შეცვლა, დეტალურად იხილეთ პარაგრაფი “ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან”);
- კარბამაზეპინის ერთდროულად მიღება (კარბამაზეპინის ტოქსიური ეფექტების პოტენცირებისა და ვალპროის მჟავის პლაზმური კონცენტრაციის დაქვეითების რისკი);
- ტოპირამატის ან აცეტაზოლამიდის ერთდროულად გამოყენება (ენცეფალოპათიის განვითარების რისკი);
- II ტიპის კარნიტინ-პალმიტოილტრანსფერაზის (კპტ) უკმარისობის მქონე პაციენტებში (რაბდომიოლიზის განვითარების უფრო მაღალი რისკი ვალპროის მჟავის მიღების ფონზე);
- ესტროგენის შემცველ პრეპარატებთან ერთდროულად გამოყენება.

### **გამოყენება ორსულობის და ძუძუთი კვების პერიოდში**

#### ვალპროის მჟავის გამოყენება უკუნაჩვენებია:

- ორსულობის პერიოდში ეპილეფსიის დროს, მკურნალობის ალტერნატიული მეთოდების არარსებობის შემთხვევების გარდა (იხ. პარაგრაფები “განსაკუთრებული მითითება“, “გამოყენება ორსულობის და ძუძუთი კვების პერიოდში”);
- ორსულობის პერიოდში ბიპოლარული აფექტური აშლილობის მკურნალობისას და პროფილაქტიკისას;
- ქალებში შვილსნობის პოტენციალით, თუ არ არის შესრულებული ორსულობისგან თავის დაცვის პროგრამის ყველა პირობა (იხ. პარაგრაფები “განსაკუთრებული მითითება“, “გამოყენება ორსულობის და ძუძუთი კვების პერიოდში”).

### ორსულობა

*ორსულობის დროს ეპილეფსიური შეტევების განვითარებასთან დაკავშირებული რისკი*

ორსულობის დროს გენერალიზებული ტონურ-კლონური ეპილეფსიური შეტევების, ჰიპოქსიის განვითარებით მიმდინარე ეპილეფსიის სტატუსის განვითარება შეიძლება წარმოადგენდეს განსაკუთრებულ რისკს როგორც დედისთვის, ასევე ნაყოფისთვის, რადგან არსებობს ლეტალური შედეგის რისკი.

*ორსულობის დროს პრეპარატის გამოყენებასთან დაკავშირებული რისკი*

მღრღნელებზე ჩატარებული რეპროდუქციული ტოქსიურობის ექსპერიმენტულმა კვლევებმა აჩვენა ვალპროის მჟავის ტერატოგენული მოქმედების არსებობა.

დადგენილია, რომ ვალპროის მჟავა გადის პლაცენტურ ბარიერს როგორც ცხოველებში, ასევე ადამიანებში.

*ტერატოგენობა და განვითარების თანდაყოლილი დეფექტები*

არსებული კლინიკური მონაცემებით ნაჩვენებია განვითარების მცირე და მძიმე დეფექტების გამოვლენის უფრო მაღალი სიხშირე, მაგალითად, ნერვული მილის განვითარების თანდაყოლილი დეფექტები, ქალა-სახის დეფორმაცია, კიდურების განვითარების დეფექტები და გულ-სისხლძარღვთა სისტემის დარღვევები, ჰიპოსპადია, ასევე განვითარების მრავლობითი დეფექტები ორგანოთა სხვადასხვა სისტემების მხრივ ორსულობის პერიოდში ვალპროის მჟავით ნამკურნალევი დედების შვილებში, ორსულებში ეპილეფსიის საწინააღმდეგო ზოგიერთი სხვა პრეპარატის მიღებისას მათი განვითარების სიხშირესთან შედარებით. აღნიშნულიდან გამომდინარე, ეპილეფსიის მქონე დედების შვილებში განვითარების თანდაყოლილი დეფექტების რისკი, ორსულობის დროს ვალპროის მჟავის მონოთერაპიის შემთხვევაში, შესაბამისად იყო დაახლოებით 1.5, 2.3, 2.3 და 3.7 ჯერ მაღალი, ფენიტინის, კარბამაზეპინის, ფენობარბიტალის და ლამოტრიჯინის მონოთერაპიასთან შედარებით. მეტანალიზის მონაცემებმა, რომლებიც ითვალისწინებს რეგისტრირებულ და კოჰორტულ კვლევებს, აჩვენა, რომ ეპილეფსიის მქონე დედების შვილებში განვითარების თანდაყოლილი დეფექტების განვითარების სიხშირე, ორსულობის დროს ვალპროის მჟავის მონოთერაპიის შემთხვევაში შეადგენდა 10.73%-ს (95% ნდობის ინტერვალი 8.16-13.29%). ეს რისკი უფრო მაღალია, ვიდრე საერთო პოპულაციაში განვითარების მძიმე თანდაყოლილი დეფექტების განვითარების რისკი, რომელიც შეადგენს 2-3%-ს. აღნიშნული რისკი დოზადამოკიდებულია, მაგრამ შეუძლებელია ზღვრული დოზის დადგენა, რომლის ქვემოთაც არ არსებობს ასეთი რისკი.

ხელმისაწვდომი მონაცემები ადასტურებს განვითარების მცირე და მძიმე დეფექტების შემთხვევების გახშირებას. განვითარების დეფექტების ყველაზე გავრცელებული ტიპები ითვალისწინებს ნერვული მილის განვითარების დეფექტებს, სახის დისმორფიზმს, სახის ნაპრალს, კრანოსტენოზს, გულის, თირკმელების და

შარდსასქესო სისტემის განვითარების მანკებს, კიდურების დეფექტებს (რადიუსის ორმხრივი აპლაზიის და ორგანიზმის სხვადასხვა სისტემების მრავლობითი ანომალიების ჩათვლით).

მუცლად ყოფნის პერიოდში ზემოქმედებისას ვალპროის მჟავამ შეიძლება ასევე გამოიწვიოს სმენის გაუარესება ან დაკარგვა ყურების ან/და ცხვირის განვითარების დეფექტების (მეორეული ეფექტი) ან/და სმენის ორგანოებზე პირდაპირი ტოქსიური მოქმედების შედეგად. აღწერილია ცალმხრივი ან ორმხრივი სიყრუის ან სმენის დაქვეითების განვითარების შემთხვევები. შედეგი არ არის ცნობილი ყველა შემთხვევაში. გამოჯანმრთელება არ აღინიშნა უმრავლეს შემთხვევებში ცნობილი შედეგით. რეკომენდებულია ოტოტოქსიურობის ნიშნებისა და სიმპტომების მონიტორინგი.

#### *ბავშვებში ფსიქიკური და ფიზიკური განვითარების დარღვევები*

ნაჩვენებია, რომ ვალპროის მჟავის საშვილოსნოსშიდა ზემოქმედება შეიძლება ახდენდეს არასასურველ მოქმედებას ბავშვის ფსიქიკურ და ფიზიკურ განვითარებაზე, ასეთი ზემოქმედების შემთხვევაში. როგორც ჩანს, ეს რისკი დოზადამოკიდებულია, მაგრამ შეუძლებელია ზღვრული დოზის დადგენა, რომლის ქვემოთაც არ არსებობს ასეთი რისკი. ამ ეფექტების განვითარების რისკის ზუსტი გესტაციური პერიოდი დადგენილი არ არის, და რისკი არ გამოირიცხება ორსულობის მთელ პერიოდში.

მუცლად ყოფნის პერიოდში ვალპროის მჟავის ზემოქმედების ქვეშ მყოფი სკოლამდელი ასაკის ბავშვების კვლევაში აჩვენა, რომ ამ ბავშვების 30-40%-მდე აღენიშნებოდა ადრეული განვითარების შეფერხება (როგორცაა სიარულის და მეტყველების განვითარების შეფერხება), ასევე უფრო დაბალი ინტელექტუალური შესაძლებლობები, ცუდი მეტყველება (საკუთარი მეტყველება და მეტყველების გაგება) და მეხსიერების პრობლემები.

მუცლად ყოფნის პერიოდში ვალპროის მჟავის ზემოქმედების ანამნეზით 6 წლის ასაკის ბავშვებში განსაზღვრული გონებრივი განვითარების კოეფიციენტი (IQ ინდექსი) იყო საშუალოდ 7-10 პუნქტით დაბალი, ვიდრე ბავშვებში, რომლებიც მუცლად ყოფნის პერიოდში განიცდიდნენ ეპილეფსიის საწინააღმდეგო სხვა პრეპარატების ზემოქმედებას. მიუხედავად იმისა, რომ არ შეიძლება გამოირიცხოს მუცლად ყოფნის პერიოდში ვალპროის მჟავის ზემოქმედების ქვეშ მყოფი ბავშვების ინტელექტუალურ განვითარებაზე არასასურველი გავლენის მქონე სხვა ფაქტორების როლი, ნათელია, რომ ამ ბავშვებში ინტელექტუალური დარღვევების რისკი შეიძლება არ იყოს დამოკიდებული დედის IQ ინდექსზე.

#### *ხანგრძლივი გამოყენების შედეგების მონაცემები შეზღუდულია*

არსებობს მონაცემები, მიღებული დანიის პაციენტების რეესტრის გამოყენებით ჩატარებული კვლევების შედეგების საფუძველზე, რომლებიც ადასტურებს, რომ მუცლად ყოფნის პერიოდში ვალპროის მჟავის ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ბავშვებში



არსებობს აუტისტური აშლილობების სპექტრის განვითარების, მათ შორის ბავშვთა აუტიზმის, მომატებული რისკი (რისკის დაახლოებით სამ-ხუთჯერადი გაზრდა), პაციენტების იმ პოპულაციასთან შედარებით, რომლებიც არ განიცდიდნენ ვალპროის მჟავის ზემოქმედებას.

არსებობს მონაცემები, მიღებული დანიის პაციენტების რეესტრის გამოყენებით ჩატარებული კვლევების შედეგების საფუძველზე, რომლებიც ადასტურებს, რომ მუცლად ყოფნის პერიოდში ვალპროის მჟავის ზემოქმედების ქვეშ მყოფ ბავშვებში არსებობს ყურადღების დეფიციტის სინდრომის და ჰიპერაქტივობის განვითარების მომატებული, დაალოებით 1.5-ჯერ უფრო მაღალი რისკი, პაციენტების იმ პოპულაციასთან შედარებით, რომლებიც არ განიცდიდნენ ვალპროის მჟავის ზემოქმედებას.

როგორც ვალპროის მჟავის მონოთერაპია, ასევე კომბინირებული თერაპია ვალპროის მჟავის გამოყენებით დაკავშირებულია ორსულობის არასასიკეთო დასასრულთან. მაგრამ, არსებული მონაცემებით ეპილეფსიის საწინააღმდეგო კომბინირებული თერაპია ვალპროის მჟავის გამოყენებით დაკავშირებულია ორსულობის არასასიკეთო დასასრულის უფრო მაღალ რისკთან, ვიდრე ვალპროის მჟავის მონოთერაპია (ე.ი. ნაყოფის დარღვევების განვითარების რისკი უფრო დაბალია ვალპროის მჟავით მონოთერაპიის შემთხვევაში).

ნაყოფის განვითარების დეფექტების გამოვლენის რისკის ფაქტორებია: დღე-ღამეში 1000 მგ-ზე მეტი დოზა (მაგრამ, უფრო მცირე დოზა არ გამორიცხავს ამ რისკს) და ვალპროის მჟავის კომბინირება ეპილეფსიის საწინააღმდეგო სხვა პრეპარატებთან.

ზემოაღნიშნულთან დაკავშირებით პრეპარატი უკუნაჩვენებია ორსულობის პერიოდში ეპილეფსიის დროს, მკურნალობის ალტერნატიული მეთოდების არარსებობის შემთხვევების გარდა (იხ. პარაგრაფები “განსაკუთრებული მითითება“, “გამოყენება ორსულობის და ძუძუთი კვების პერიოდში“, “უკუნაჩვენება“); ორსულობის პერიოდში ბიპოლარული აფექტური აშლილობების მკურნალობისას და პროფილაქტიკისთვის.

#### *ესტროგენის შემცველ პრეპარატებთან ერთდროულად გამოყენება*

ვალპროის მჟავა არ ამცირებს ჰორმონალური კონტრაცეფტივების თერაპიულ ეფექტიანობას. მიუხედავად ამისა, ესტროგენის შემცველი პრეპარატები, ესტროგენის შემცველი ჰორმონალური კონტრაცეფტივების ჩათვლით, შეიძლება ზრდიდეს ვალპროის მჟავის კლირენსს, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს შრატში მისი კონცენტრაციის და, შედეგად, ეფექტიანობის შემცირება. საჭიროა სისხლის შრატში ვალპროის მჟავის კონცენტრაციის და კლინიკური ეფექტიანობის კონტროლი (შეტვების და გუნება-განწყობის კონტროლი) ესტროგენის შემცველი სამკურნალო საშუალებების დანიშვნის ან მოხსნის დროს. პრეპარატის გამოყენების აუცილებლობის ან მის გამოყენებაზე თავის შეკავების საკითხი უნდა გადაწყდეს პრეპარატის გამოყენების დაწყებამდე და ხელახლა განიხილოს ორსულობის

დაგეგმვის შემთხვევაში (იხ. პარაგრაფები “სიფრთხილით“, “ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან“).

### ორსულობის დაგეგმვა

ორსულობის დაგეგმვის შემთხვევაში ეპილეფსიის მკურნალობის სპეციალისტმა უნდა ჩაატაროს ვალპროის მჟავის შემცველი პრეპარატებით თერაპიის შეფასება და განიხილოს ალტერნატიული თერაპიის შესაძლებლობა. საჭიროა ზომების მიღება, რათა პაციენტი გადაყვანილი იქნას ვალპროის მჟავის შემცველი პრეპარატებით თერაპიიდან ჩასახვამდე და კონტრაცეფციის გამოყენების შეწყვეტის მომენტამდე (იხ. პარაგრაფი “განსაკუთრებული მითითება“). ალტერნატიული თერაპიის არარსებობის შემთხვევაში პაციენტს უნდა განემართოს ვალპროის მჟავის შემცველ პრეპარატებთან დაკავშირებული ყველა რისკი მომავალი ბავშვისთვის, ოჯახის დაგეგმვის შესახებ ინფორმირებული გადაწყვეტილების მისაღებად.

### ორსულება

ორსულობის პერიოდში ვალპროის მჟავის შემცველი პრეპარატების გამოყენება უკუნაჩვენებია, მკურნალობის ალტერნატიული მეთოდების არარსებობის შემთხვევების გარდა, ეპილეფსიის დროს, (იხ. პარაგრაფები “უკუნაჩვენება“, “განსაკუთრებული მითითება“), ასევე უკუნაჩვენებია ბიპოლარული აფექტური აშლილობების მკურნალობისას და პროფილაქტიკისას.

ორსულობის დადგომის შემთხვევაში დაუყოვნებლივ უნდა მიმართოთ თქვენს მკურნალ ექიმს, თერაპიის შეფასების და ალტერნატიული თერაპიის დანიშვნის საკითხის განხილვის მიზნით.

რეპროდუქციულ ასაკში მყოფი ქალები უნდა იყენებდნენ კონტრაცეფციის ეფექტურ მეთოდებს პრეპარატით მკურნალობის დროს (იხ. პარაგრაფი “განსაკუთრებული მითითება“).

აუცილებელია რეპროდუქციულ ასაკში მყოფი ქალების ინფორმირება ორსულობის დროს ვალპროის მჟავის გამოყენების რისკებისა და სარგებლიანობის შესახებ.

თუ ორსულობის პერიოდში ვალპროის მჟავის შემცველი პრეპარატების გამოყენების ცნობილი რისკის მიუხედავად ქალი გეგმავს ორსულობას ან დაორსულდა, საჭიროა ხელახლა შეფასდეს ვალპროის მჟავით მკურნალობის აუცილებლობა, ჩვენების მიხედვით:

- “ბიპოლარული აფექტური აშლილობების“ ჩვენებისას უნდა იქნას განხილული ვალპროის მჟავით მკურნალობის შეწყვეტის საკითხი;
- “ეპილეფსიის“ ჩვენებისას ვალპროის მჟავით მკურნალობის გაგრძელების ან მისი მოხსნის საკითხი გადაწყდება სარგებლისა და რისკის შეფარდების ხელახალი შეფასების შემდეგ. თუ აღნიშნულის შემდეგ პრეპარატით მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს ორსულობის დროს, რეკომენდებულია მისი გამოყენება უმცირესი ეფექტიანი სადღეღამისო დოზით, რომელიც გაიყოფა რამდენიმე მიღებაზე. უნდა

აღინიშნოს, რომ ორსულობისას უპირატესობა ენიჭება პრეპარატის ხანგრძლივი გამოთავისუფლების სამკურნალწამლო ფორმებს, სხვა სამკურნალწამლო ფორმებთან შედარებით;

- დამატებით, შეძლებისდაგვარად ორსულობის დადგომამდე საჭიროა ფოლიუმის მჟავის მიღების დაწყება (დოზით 5 მგ დღე-ღამეში), რადგან ფოლიუმის მჟავას შეუძლია შეამციროს ნერვული მილის განვითარების დეფექტების ფორმირების რისკი. მაგრამ, ამ მომენტისათვის არსებული ცნობებით არ დასტურდება მისი პროფილაქტიკური მოქმედება ვალპროის მჟავის ზემოქმედებით გამოვლენილი განვითარების თანდაყოლილი დეფექტების მიმართ;
- საჭიროა მუდმივი (მათ შორის ორსულობის მესამე ტრიმესტრში) სპეციალური პრენატალური დიაგნოსტიკა ნერვული მილის ფორმირების ან ნაყოფის განვითარების სხვა დეფექტების შესაძლო განვითარების გამოსავლენად, რაც ასევე ითვალისწინებს საფუძვლიან ულტრაბგერით გამოკვლევას.

### რისკი ახალშობილებისთვის

ცნობილია ჰემორაგიული სინდრომის განვითარების ერთეული შემთხვევები ახალშობილებში, რომელთა დედებიც იღებდნენ ვალპროის მჟავას ორსულობის დროს. ეს ჰემორაგიული სინდრომი დაკავშირებულია თრომბოციტოპენიასთან, ჰიპოფიბრინოგენემიასთან ან/და სისხლის შედედების სხვა ფაქტორების შემცირებასთან. ასევე, ცნობილია აფიბრინოგენემიის განვითარების შესახებ, რომელსაც შეიძლება გამოეწვიოს ლეტალური შედეგი. ეს ჰემორაგიული სინდრომი უნდა გამოირჩეოდეს K ვიტამინის დეფიციტისგან, რომელსაც იწვევს ფენობარბიტალი და ღვიძლის მიკროსომული ფერმენტების სხვა ინდუქტორები.

ამიტომ, ახალშობილებში, რომელთა დედებიც ორსულობის დროს იღებდნენ ვალპროის მჟავას, აუცილებლად უნდა ჩატარდეს კოაგულაციური ანალიზები (განისაზღვროს პერიფერიულ სისხლში თრომბოციტების რაოდენობა, ფიბრინოგენის პლაზმური კონცენტრაცია, სისხლის შედედების ფაქტორები და კოაგულოგრამა).

ცნობილია ჰიპოგლიკემიის შემთხვევები ახალშობილებში, რომელთა დედებიც იღებდნენ ვალპროის მჟავას ორსულობის მესამე ტრიმესტრში.

ცნობილია ჰიპოთირეოზის შემთხვევები ახალშობილებში, რომელთა დედებიც იღებდნენ ვალპროის მჟავას ორსულობის დროს.

ახალშობილებში, რომელთა დედებიც იღებდნენ ვალპროის მჟავას ორსულობის ბოლო ტრიმესტრში, შეიძლება განვითარდეს მოხსნის სინდრომი (მაგალითად, აჟიტაცია, გაღიზიანებადობა, ჰიპერრეფლექსია, კანკალი, ჰიპერკინეზია, კუნთების ტონუსის დარღვევა, ტრემორი, კრუნჩხვა და სირთულე კვების დროს).

### ფერტილობა

ქალებში დისმენორეის, ამენორეის, პოლიკისტოზური საკვერცხეების, სისხლში ტესტოსტერონის კონცენტრაციის გაზრდის რისკის გამო შესაძლებელია

ფერტილობის დაქვეითება (იხ. პარაგრაფი “გვერდითი მოქმედება“). მამაკაცებში ვალპროის მჟავამ შეიძლება დააქვეითოს სპერმატოზოიდების მოძრაობა და დაარღვიოს ფერტილობა (იხ. პარაგრაფი “გვერდითი მოქმედება“). იმ იშვიათი შემთხვევების უმრავლესობაში (მაგრამ არა ყველა შემთხვევაში), როდესაც ვალპროის მჟავა შეცვლილი იყო ეპილეფსიის საწინააღმდეგო სხვა პრეპარატით, იყო მოსხნილი ან შემცირებული სადღეღამისო დოზა, ცნობილია მამაკაცის ფერტილობის დაქვეითების შემცირების შესახებ; ასევე, აღნიშნული წარმატებული ჩასახვა.

#### ძუძუთი კვების პერიოდი

დედის რძეში ვალპროის მჟავის ექსკრეცია მცირეა, რძეში მისი კონცენტრაცია შეადგენს სისხლის შრატში მისი კონცენტრაციის 1-10%-ს.

ლიტერატურის მონაცემებიდან და მცირე კლინიკური გამოცდილებიდან გამომდინარე, პრეპარატის მიღებისას დედებს შეუძლიათ დაგეგმონ ძუძუთი კვება, მაგრამ ამ შემთხვევაში მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული პრეპარატის გვერდითი ეფექტების პროფილი, განსაკუთრებით მის მიერ გამოწვეული ჰემატოლოგიური დარღვევები.

#### **მიღების წესი და დოზები**

*მოცემული სამკურნალოწამლო ფორმა უკუნაჩვენებია 6 წლამდე ასაკის ბავშვებისათვის (გადაყლაპვის დროს სასუნთქ გზებში ტაბლეტის მოხვედრის რისკი). 11 წლამდე ასაკის ბავშვებში უპირატესობა ენიჭება სამკურნალოწამლო ფორმას – სიროფი.*

პერორალურად, სასურველია საკვების მიღების დროს.

დოზა უნდა განისაზღვროს პაციენტის ასაკისა და სხეულის მასის გათვალისწინებით. მონოთერაპიაში დღე-ღამის საწყისი დოზა მოზრდილებისთვის და ბავშვებისათვის შეადგენს 5-10 მგ/კგ, შემდეგ ყოველ 4-7 დღეში დოზას ზრდიან 5 მგ-ით/კგ-ზე ოპტიმალური დოზის მიღწევამდე.

*დღე-ღამის საშუალო დოზა:*

- 6-14 წლის ბავშვებისთვის (სხეულის მასა 25-40 კგ) - 30 მგ/სხეულის მასის კგ-ზე (600-1200 მგ);
- 14-18 წლის მოზარდებისთვის (სხეულის მასა 40-60 კგ) - 25 მგ/სხეულის მასის კგ-ზე (1000-1500 მგ);
- მოზრდილებისთვის (სხეულის მასა 60 კგ-დან ზემოთ) – 20 მგ/სხეულის მასის კგ-ზე (1200-2100 მგ).

რეკომენდებულია დღე-ღამის დოზის გაყოფა 2-3 მიღებაზე.

დღე-ღამის საშუალო დოზის გაზრდა შესაძლებელია სისხლში ვალპროის მჟავის კონცენტრაციის კონტროლით.

ზოგ შემთხვევაში ვალპროის მჟავის სრული თერაპიული ეფექტი ვითარდება 4-6 კვირის განმავლობაში. ამიტომ, ამ ვადაზე ადრე რეკომენდებული საშუალო დღიური დოზის გაზრდა არ შეიძლება.

პაციენტებისათვის, რომლებიც ადრე იღებდნენ ეპილეფსიის საწინააღმდეგო სხვა საშუალებებს, პრეპარატ დეპაკინი® ენტერიკი 300-ის მიღებაზე გადაყვანა უნდა განხორციელდეს თანდათანობით, პრეპარატის ოპტიმალური დოზის მიღებით დაახლოებით 2 კვირის განმავლობაში. ამასთანავე, დაუყოვნებლივ უნდა მოხდეს ეპილეფსიის საწინააღმდეგო პირველი პრეპარატის, განსაკუთრებით ფენობარბიტალის, დოზის შემცირება. ეპილეფსიის საწინააღმდეგო პირველი პრეპარატის მოხსნა უნდა განხორციელდეს თანდათანობით.

ეპილეფსიის საწინააღმდეგო სხვა პრეპარატებს შეუძლია მოახდინოს ღვიძლის მიკროსომული ფერმენტების შექცევადი ინდუცირება, ამიტომ ეპილეფსიის საწინააღმდეგო ამ პრეპარატების ბოლო დოზის მიღებიდან 4-6 კვირის განმავლობაში საჭიროა სისხლში ვალპროის მჟავის კონცენტრაციის მონიტორინგი და, საჭიროების შემთხვევაში (ამ პრეპარატების მეტაბოლიზმის ინდუცირების ეფექტის შემცირებასთან ერთად), ვალპროის მჟავის დღე-ღამის დოზის შემცირება.

#### პაციენტების განსაკუთრებული ჯგუფები

*მღვდრობითი სქესის ბავშვები და მოზარდები, ქალები შვილოსნობის პოტენციული და ორსულები:* პრეპარატით მკურნალობის დაწყება საჭიროა ეპილეფსიის და ბიპოლარული აშლილობების სფეროში სპეციალისტის დაკვირვების ქვეშ. მკურნალობის დაწყება საჭიროა მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ სხვა სახის მკურნალობა არაეფექტიანია ან არ აიტანება პაციენტის მიერ (იხ. პარაგრაფები “განსაკუთრებული მითითება“, “გამოყენება ორსულობის და ძუძუთი კვების პერიოდში“), ხოლო მკურნალობის რეგულარული გადახედვის შემთხვევაში საჭიროა სარგებლისა და რისკის შეფარდების განმეორებით გულდასმით შეფასება. პრეპარატი უნდა დაინიშნოს ორსულობისგან თავის დაცვის პროგრამის დაცვით (იხ. პარაგრაფები “განსაკუთრებული მითითება“, “გამოყენება ორსულობის და ძუძუთი კვების პერიოდში“).

უპირატესობა ენიჭება ვალპროის მჟავის შემცველი პრეპარატების გამოყენებას მონოთერაპიაში და უმცირესი ეფექტიანი დოზით, და თუ შესაძლებელია, ხანგრძლივი გამოთავისუფლების პრეპარატის სამკურნალო ფორმებით. ორსულობის დროს, ეპილეფსიის მკურნალობის ალტერნატიული მეთოდების არარსებობის შემთხვევაში, პრეპარატის დღიური დოზა უნდა განაწილდეს, სულ მცირე 2 მიღებაზე.

#### *ესტროგენის შემცველ პრეპარატებთან ერთდროულად გამოყენება*

ვალპროის მჟავა არ ამცირებს ჰორმონალური კონტრაცეპტივების თერაპიულ ეფექტიანობას.

მიუხედავად ამისა, ესტროგენის შემცველი პრეპარატები, ესტროგენის შემცველი ჰორმონალური კონტრაცეფტივების ჩათვლით, შეიძლება ზრდიდეს ვაღპროის მჟავის კლირენსს, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს შრატში მისი კონცენტრაციის და, შედეგად, ეფექტიანობის შემცირება. საჭიროა სისხლის შრატში ვაღპროის მჟავის კონცენტრაციის და კლინიკური ეფექტიანობის კონტროლი (შეტევების და გუნება-განწყობის კონტროლი) ესტროგენის შემცველი სამკურნალო საშუალებების დანიშვნის ან მოხსნის დროს. (იხ. პარაგრაფი “ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან”).

*ხანდაზმული პაციენტები:* მიუხედავად იმისა, რომ ხანდაზმულ პაციენტებში აღინიშნება ვაღპროის მჟავის ფარმაკოკინეტიკის ცვლილებები, მათ აქვთ შეზღუდული კლინიკური მნიშვნელობა და ხანდაზმული ასაკის პაციენტებში ვაღპროის მჟავის დოზა უნდა შეირჩეს ეპილეფსიის შეტევებზე კონტროლის უზრუნველყოფის მაჩვენებლის შესაბამისად.

*თირკმელების უკმარისობის ან/და პიპოპროტენემიის მქონე პაციენტები:* საჭიროა სისხლის შრატში ვაღპროის მჟავის თავისუფალი (თერაპიულად აქტიური) ფრაქციის კონცენტრაციის გაზრდის გათვალისწინება და, საჭიროების შემთხვევაში, ვაღპროის მჟავის დოზის შემცირება, დოზის არჩევსას, ძირითადად, კლინიკური სურათის, და არა სისხლის შრატში ვაღპროის მჟავის საერთო შემცველობის (თავისუფალი ფრაქცია და სისხლის პლაზმის ცილებთან შეკავშირებული ფრაქციები ერთად) გათვალისწინებით, რათა თავიდან იქნას აცილებული შესაძლო შეცდომები დოზის შერჩევისას.

### **გვერდითი მოქმედება**

არასასურველი რეაქციების განვითარების სიხშირე განისაზღვრა ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის კლასიფიკაციის საფუძველზე: ძალიან ხშირად ( $\geq 1/10$ ), ხშირად ( $\geq 1/100$  და  $< 1/10$ ); არც ისე ხშირად ( $\geq 1/1000$  და  $< 1/100$ ); იშვიათად ( $\geq 1/10000$  და  $< 1/1000$ ); ძალიან იშვიათად ( $< 1/10000$ ); სიხშირე უცნობია (არსებული მონაცემების საფუძველზე შეუძლებელია არასასურველი რეაქციების დადგენა).

თანდაყოლილი, მემკვიდრეობითი და გენეტიკური დარღვევები: ტერატოგენული რისკი (იხ. პარაგრაფი “გამოყენება ორსულობისა და ძუძუთი კვების პერიოდში”).

დარღვევები სისხლისა და ლიმფური სისტემის მხრივ:

*ხშირად:* ანემია, თრომბოციტოპენია (იხ. პარაგრაფი “განსაკუთრებული მითითება”);  
*არც ისე ხშირად:* პანციტოპენია, ლეიკოპენია, ნეიტროპენია (ლეიკოპენია და პანციტოპენია შეიძლება იყოს როგორც ძვლის ტვინის დეპრესიით, ასევე მის გარეშე. პრეპარატის მოხსნის შემდეგ სისხლის სურათი უბრუნდება ნორმას);  
*იშვიათად:* ძვლის ტვინში სისხლის წარმოქმნის დარღვევები, მათ შორის ერითროციტების იზოლირებული აპლაზია/ჰიპოპლაზია, აგრანულოციტოზი, მაკროციტული ანემია,

მაკროციტოზი; სისხლის შედედების ფაქტორების მაჩვენებლების შემცირება (სულ მცირე, ერთის), სისხლის შედედების მაჩვენებლების ნორმიდან გადაცდენა (როგორცაა, პროთრომბინის დროის გაზრდა, აქტივირებული პარციალური თრომბოპლასტინური დროის გაზრდა, თრომბინის დროის გაზრდა, სნო [საერთაშორისო ნორმალიზებული თანაფარდობის] გაზრდა) (იხ. პარაგრაფები “გამოყენება ორსულობისა და ძუძუთი კვების პერიოდში“, “განსაკუთრებული მითითება“).

სპონტანური ეკქიმოზების და სისხლდენის განვითარება მიუთითებს პრეპარატის მოხსნისა და გამოკვლევის ჩატარების აუცილებლობაზე.

ლაბორატორიული და ინსტრუმენტული მონაცემები:

*იშვიათად:* ბიოტინის დეფიციტი/ბიოტინიდაზის უკმარისობა.

დარღვევები ნერვული სისტემის მხრივ:

*ძალიან ხშირად:* ტრემორი; *ხშირად:* ექსტრაპირამიდული დარღვევები, სტუპორი\*, ძილიანობა, კრუნჩხვა\*, მეხსიერების დარღვევა, თავის ტკივილი, ნისტაგმი; თავბრუსხვევა (ინტრავენური შეყვანის დროს თავბრუსხვევა შეიძლება განვითარდეს რამდენიმე წუთის განმავლობაში და გაქრეს სპონტანურად რამდენიმე წუთის განმავლობაში); *არც ისე ხშირად:* კომა\*, ენცეფალოპათია\*, ლეთარგია\*, შექცევადი პარკინსონიზმი, ატაქსია, პარესთეზია, კრუნჩხვითი შეტევების სიხშირისა და სიმძიმის გაზრდა (ეპილეფსიური სტატუსის განვითარების ჩათვლით) ან ახალი ტიპის კრუნჩხვის გამოვლენა (იხ. პარაგრაფი “განსაკუთრებული მითითება“); *იშვიათად:* შექცევადი დემენცია თავის ტვინის შექცევადი ატროფიის თანხლებით, კოგნიტიური დარღვევები; *სიხშირე უცნობია:* სედაცია.

\* სტუპორი და ლეთარგია ზოგჯერ იწვევდა გარდამავალ კომას/ენცეფალოპათიას და იყო იზოლირებული ან მიმდინარეობდა კრუნჩხვითი შეტევების გახშირებით მკურნალობის ფონზე, ასევე შემცირდა პრეპარატის მოხსნის ან მისი დოზის შემცირებისას. ასეთი შემთხვევების უმრავლესობა აღწერილია კომბინირებული თერაპიის ფონზე, განსაკუთრებით ფენობარბიტალის ან ტოპირამატის ერთდროულად მიღებისას, ან ვალპროის მჟავის დოზის მკვეთრად გაზრდის შემდეგ.

დარღვევები სმენის ორგანოს მხრივ და ლაბორინთული დარღვევები:

*ხშირად:* შექცევადი და შეუქცევადი სიყრუე.

დარღვევები მხედველობის ორგანოს მხრივ:

*სიხშირე უცნობია:* დიპლოპია.

დარღვევები სასუნთქი ორგანოების, გულ-მკერდისა და შუასაყარის ორგანოების მხრივ:

*არც ისე ხშირად:* პლევრული გამონადენი.

დარღვევები საჭმლის მომნელებელი სისტემის მხრივ:

*ძალიან ხშირად:* გულისრევა; *ხშირად:* ღებინება, ღრძილების ცვლილება (ძირითადად, ღრძილების ჰიპერპლაზია), სტომატიტი, ტკივილი ეპიგასტრიუმში, დიარეა, რომლებიც ზოგიერთ პაციენტში ხშირად ვითარდება მკურნალობის დასაწყისში, მაგრამ, როგორც წესი, ქრება რამდენიმე დღეში და არ საჭიროებს თერაპიის შეწყვეტას.

ამ რეაქციების შემცირება შეიძლება პრეპარატის მიღებით ჭამის დროს ან ჭამის შემდეგ; *არც ისე ხშირად:* პანკრეატიტი, ზოგჯერ ლეტალური შედეგით (პანკრეატიტი შეიძლება განვითარდეს მკურნალობის დაწყებიდან პირველი 6 თვის განმავლობაში; მუცლის არეში მკვეთრი ტკივილის განვითარების შემთხვევაში საჭიროა შრატში ამილაზის აქტივობის კონტროლი, იხ. პარაგრაფი “განსაკუთრებული მითითება“); *სიხშირე უცნობია:* სპაზმი მუცლის არეში, ანორექსია, მადის გაზრდა.

*დარღვევები თირკმელებისა და საშარდე სისტემის მხრივ:*

*ხშირად:* უნებლიე შარდვა; *არც ისე ხშირად:* თირკმელების უკმარისობა; *იშვიათად:* ენურეზი, ტუბულოინტერსტიციული ნეფრიტი, შექცევადი ფანკონის სინდრომი (თირკმლის პროქსიმული არხების დაზიანების ბიოქიმიური და კლინიკური გამოვლენების კომპლექსი ფოსფატის, გლუკოზის, ამინომჟავების და ბიკარბონატის მილაკოვანი რეაბსორბციის დარღვევით), რომლის განვითარების მექანიზმი ჯერ გაურკვეველია.

*დარღვევები კანისა და კანქვეშა ქსოვილების მხრივ:*

*ხშირად:* ჰიპერმგრძობელობის რეაქციები, მაგალითად, ჭინჭრის ციება, ქავილი; გარდამავალი (შექცევადი) ან/და დოზადამოკიდებული პათოლოგიური თმის ცვენა (ალოპეცია), მათ შორის ანდროგენური ალოპეცია განვითარებული ჰიპერანდროგენიის, საკვერცხეების პოლიკისტოზის ფონზე (იხ. ქვემოთ პუნქტები “დარღვევები სასქესო ორგანოების და სარძევე ჯირკვლის მხრივ“ და “დარღვევები ენდოკრინული სისტემის მხრივ“), ასევე ალოპეცია განვითარებული ჰიპოთირეოზის ფონზე (იხ. ქვემოთ პუნქტი “დარღვევები ენდოკრინული სისტემის მხრივ“), დარღვევები ფრჩხილებისა და ფრჩხილის ბუდის მხრივ; *არც ისე ხშირად:* ანგიონევროზული შეშუპება, გამონაყარი, დარღვევები თმის მხრივ (როგორცაა, თმის ნორმალური სტრუქტურის დარღვევა, თმის ფერის შეცვლა, თმის უჩვეულო ზრდა [ტალღოვანი ან ხვეული თმის გასწორება ან პირიქით, სწორი თმის დახვევა]); *იშვიათად:* ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზი, სტივენს-ჯონსონის სინდრომი, მულტიფორმული ერითემა, სამკურნალოწამლო გამონაყარის სინდრომი ეოზინოფილით და სისტემური სიმპტომებით (DRESS-სინდრომი).

*დარღვევები ძვალ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილის მხრივ:*

*არც ისე ხშირად:* ძვლის ქსოვილის მინერალური სიმკვრივის შემცირება, ოსტეოპენია, ოსტეოპოროზი და მოტეხილობები პაციენტებში, რომლებიც ხანგრძლივად მკურნალობენ დეპაკინის® პრეპარატებით. ძვლის ქსოვილის მეტაბოლიზმზე დეპაკინის® პრეპარატების გავლენის მექანიზმი დადგენილი არ არის; *იშვიათად:*



სისტემური წითელი მგლურა (იხ. პარაგრაფი “განსაკუთრებული მითითება“), რაბდომიოლიზი (იხ. პარაგრაფი “სიფრთხილით“, “განსაკუთრებული მითითება“).

დარღვევები ენდოკრინული სისტემის მხრივ:

*არც ისე ხშირად:* ანტიდიურეზული ჰორმონის არაადეკვატური სეკრეციის სინდრომი (ადჰასს), ჰიპერანდროგენია (ჰირსუტიზმი, ვირილიზაცია, აკნე, ალოპეცია მამრობითი ტიპით ან/და სისხლში ანდროგენების კონცენტრაციის მატება); *იშვიათად:* ჰიპოთირეოზი (იხ. პარაგრაფი “გამოყენება ორსულობისა და ძუძუთი კვების დროს“).

დარღვევები ნივთიერებათა ცვლისა და კვების მხრივ:

*ხშირად:* ჰიპონატრიემია, სხეულის მასის გაზრდა (საჭიროა სხეულის მასის ზრდის მკაცრი მონიტორინგი, რადგან ეს მდგომარეობა წარმოადგენს პოლიციტოზური საკვერცხეების სინდრომის განვითარების ხელშემწყობ ფაქტორს); *იშვიათად:* ჰიპერამონიემია\* (იხ. პარაგრაფი “განსაკუთრებული მითითება“), სიმსუქნე.

\* შეიძლება განვითარდეს იზოლირებული და ზომიერი ჰიპერამონიემიის შემთხვევები ღვიძლის ფუნქციის მახვენებლების შეცვლის გარეშე, რაც არ საჭიროებს მკურნალობის შეწყვეტას. ასევე, ცნობილია ჰიპერამონიემიის განვითარების შესახებ, რომელსაც თან ახლავს ნევროლოგიური სიმპტომების გამოვლენა (მაგალითად, ენცეფალოპათიის, ღებინების, ატაქსიის და სხვა ნევროლოგიური სიმპტომების განვითარებით), რომელიც საჭიროებდა ვალპროის მუავის მიღების შეწყვეტას და დამატებითი გამოკვლევის ჩატარებას (იხ. პარაგრაფი “განსაკუთრებული მითითება“).

კეთილთვისებიანი, ავთვისებიანი და დაუდგენელი გენეზის სიმსივნეები (კისტებისა და პოლიპების ჩათვლით):

*იშვიათად:* მიელოდისპლასტიური სინდრომი.

დარღვევები სისხლძარღვების მხრივ:

*ხშირად:* სისხლდენები და სისხლჩაქცევები (იხ. პარაგრაფები “განსაკუთრებული მითითება“ და “გამოყენება ორსულობისა და ძუძუთი კვების პერიოდში“); *არც ისე ხშირად:* ვასკულიტი.

ზოგადი დარღვევები და ცვლილებები შეყვანის ადგილზე:

*არც ისე ხშირად:* ჰიპოთერმია, მსუბუქი პერიფერიული შეშუპება.

დარღვევები ღვიძლისა და ნაღვლგამომყოფი გზების მხრივ:

*ხშირად:* ღვიძლის დაზიანებები: ღვიძლის ფუნქციური მდგომარეობის მახვენებლების ნორმიდან გადაცდენა, როგორცაა პროთრომბინული ინდექსის შემცირება, განსაკუთრებით ფიბრინოგენის შემცველობისა და სისხლის შედედების ფაქტორების მნიშვნელოვან შემცირებასთან, ბილირუბინის კონცენტრაციის გაზრდასთან და სისხლში “ღვიძლის“ ტრანსამინაზების აქტივობის მომატებასთან ერთად; ღვიძლის უკმარისობა, ერთეულ შემთხვევებში - ლეტალური შედეგით; საჭიროა პაციენტების კონტროლი ღვიძლის ფუნქციის შესაძლო დარღვევების თვალსაზრისით (იხ. პარაგრაფი “განსაკუთრებული მითითება“).

დარღვევები სასქესო ორგანოებისა და სარძევე ჯირკვლის მხრივ:

*ხშირად:* დისმენორეა; *არც ისე ხშირად:* ამენორეა; *იშვიათად:* მამაკაცის უნაყოფობა, საკვერცხეების პოლიკისტოზი; *სიხშირე უცნობია:* არარეგულარული მენსტრუაცია, სარძევე ჯირკვლების გადიდება, გალაქტორეა.

ფსიქიკის დარღვევა:

*ხშირად:* ცნობიერების არევის მდგომარეობა, ჰალუცინაცია, აგრესიულობა\*, აუტაცია\*, ყურადღების დარღვევა\*; *დეპრესია* (ვალპროის მუავის კომბინირებისას კრუნჩხვის საწინააღმდეგო სხვა პრეპარატებთან); *იშვიათად:* ქცევითი დარღვევები\*, ფსიქომოტორული ჰიპერაქტივობა\*, სწავლის უნარის დარღვევა\*; *დეპრესია* (ვალპროის მუავით მონოთერაპიის დროს).

\* არასასურველი რეაქციები, რომლებიც, ძირითადად, აღენიშნებათ ბავშვთა ასაკის პაციენტებს.

**ჭარბი დოზა**

დოზის მწვავე მასიური გადაჭარბების კლინიკური გამოვლენები ჩვეულებრივ მიმდინარეობს კომის სახით კუნთების ჰიპოტონიით, ჰიპორეფლექსიით, მიოზით, სუნთქვის დათრგუნვით, მეტაბოლური აციდოზით, არტერიული წნევის ჭარბი დაქვეითებით და სისხლძარღვოვანი კოლაფსით/შოკით.

აღწერილია თავის ტვინის შეშუპებასთან დაკავშირებული ქალასშიდა ჰიპერტენზიის შემთხვევები.

ვალპროის მუავის პრეპარატებში ნატრიუმის არსებობა დოზის გადაჭარბების შემთხვევაში შეიძლება იწვევდეს ჰიპერნატრიემიის განვითარებას.

დოზის მასიური გადაჭარბების შემთხვევაში შესაძლებელია ლეტალური შედეგი, მაგრამ ჩვეულებრივ დოზის გადაჭარბებისას პროგნოზი სასიკეთოა.

დოზის გადაჭარბების სიმპტომები შეიძლება ვარიირებდეს, ცნობილია კრუნჩხვითი შეტევების განვითარების შესახებ ვალპროის მუავის ძალიან მაღალი პლაზმური კონცენტრაციების შემთხვევაში.

დოზის გადაჭარბების მკურნალობა

სტაციონარში დოზის გადაჭარბების გადაუდებელი დახმარება უნდა ითვალისწინებდეს შემდეგს: კუჭის ამორეცხვა, რომელიც ეფექტიანია პრეპარატის მიღებიდან 10-12 საათის განმავლობაში. ვალპროის მუავის შეწოვის შესამცირებლად შეიძლება ეფექტიანი იყოს აქტივირებული ნახშირის მიღება, მათ შორის მისი შეყვანა ნაზოგასტრალური ზონდით. საჭიროა გულ-სისხლძარღვთა და სასუნთქ სისტემაზე დაკვირვება და ეფექტიანი დიურეზის შენარჩუნება. საჭიროა ღვიძლისა და კუჭკვეშა ჯირკვლის ფუნქციის კონტროლი. სუნთქვის დათრგუნვის შემთხვევაში შეიძლება საჭირო გახდეს ფილტვის ხელოვნური ვენტილაცია. ცალკეულ შემთხვევებში

წარმატებით გამოიყენებოდა ნალოქსონი. დოზის მასიური გადაჭარბების ძალიან მძიმე შემთხვევებში ეფექტიანი იყო ჰემოდიალიზი და ჰემოპერფუზია.

### **ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან**

#### ვალპროის მჟავის გავლენა სხვა პრეპარატებზე

*ნეიროლეფსიური საშუალებები, მონოამინოაქსიდაზის (MAO) ინჰიბიტორები, ანტიდეპრესანტები, ბენზოდიაზეპინები*

ვალპროის მჟავას შეუძლია გამოიწვიოს სხვა ფსიქოტროპული პრეპარატების მოქმედების პოტენცირება, როგორცაა ნეიროლეფსიური საშუალებები, MAO-ს ინჰიბიტორები, ანტიდეპრესანტები და ბენზოდიაზეპინები; ამიტომ, ვალპროის მჟავასთან მათი ერთდროულად მიღებისას რეკომენდებულია მკაცრი სამედიცინო დაკვირვება და, აუცილებლობის შემთხვევაში, დოზების კორექტირება.

*ლითიუმის პრეპარატები:* ვალპროის მჟავა არ მოქმედებს შრატში ლითიუმის კონცენტრაციაზე.

#### *ფენობარბიტალი*

ვალპროის მჟავა ზრდის ფენობარბიტალის პლაზმურ კონცენტრაციას (მისი ღვიძლისმიერი მეტაბოლიზმის შემცირების შედეგად), ამასთან დაკავშირებით შესაძლებელია ამ უკანასკნელის სედატიური ეფექტის განვითარება, განსაკუთრებით ბავშვებში. ამიტომ, რეკომენდებულია პაციენტების მკაცრი სამედიცინო დაკვირვება კომბინირებული თერაპიის პირველი 15 დღის განმავლობაში ფენობარბიტალის დოზის დაუყოვნებლივ შემცირებით სედატიური ეფექტის განვითარების შემთხვევაში, ხოლო საჭიროების შემთხვევაში, ფენობარბიტალის პლაზმური კონცენტრაციების განსაზღვრა.

#### *პრიმიდონი*

ვალპროის მჟავა ზრდის პრიმიდონის პლაზმურ კონცენტრაციას მისი გვერდითი მოვლენების გაძლიერებით (როგორცაა სედატიური მოქმედება); ხანგრძლივი მკურნალობის დროს ეს სიმპტომები ქრება. რეკომენდებულია პაციენტის საგულდაგულო კლინიკური დაკვირვება, განსაკუთრებით კომბინირებული თერაპიის დასაწყისში, აუცილებლობის შემთხვევაში პრიმიდონის დოზის კორექტირებით.

#### *ფენიტონი*

ვალპროის მჟავა ამცირებს ფენიტონის საერთო პლაზმურ კონცენტრაციებს. გარდა ამისა, ვალპროის მჟავა ზრდის ფენიტონის თავისუფალი ფრაქციის კონცენტრაციას დოზის გადაჭარბების სიმპტომების შესაძლო განვითარებით (ვალპროის მჟავა გამოდევნის ფენიტონს პლაზმის ცილებთან კავშირიდან და ანელებს მის ღვიძლისმიერ კატაბოლიზმს). ამიტომ, ფენიტონისა და ვალპროის მჟავას ერთდროულად გამოყენებისას რეკომენდებულია პაციენტის საგულდაგულო

კლინიკური დაკვირვება და სისხლში ფენიტოინისა და მისი თავისუფალი ფრაქციის კონცენტრაციების განსაზღვრა.

*კარბამაზეპინი*

ვალპროის მჟავისა და კარბამაზეპინის ერთდროულად გამოყენებისას ცნობილია კარბამაზეპინის ტოქსიურობის კლინიკური გამოვლენების შესახებ, რადგან ვალპროის მჟავამ შეიძლება გამოიწვიოს კარბამაზეპინის ტოქსიური ეფექტების პოტენცირება. რეკომენდებულია ამ პაციენტების საგულდაგულო კლინიკური დაკვირვება, განსაკუთრებით კომბინირებული თერაპიის დასაწყისში, აუცილებლობის შემთხვევაში კარბამაზეპინის დოზის შესაბამისი კორექტირებით.

*ლამოტრიჯინი*

ვალპროის მჟავა ახანგრძლივებს ღვიძლში ლამოტრიჯინის მეტაბოლიზმს და თითქმის ორჯერ ზრდის ლამოტრიჯინის ნახევარგამოყოფის პერიოდს. ამ ურთიერთქმედებამ შეიძლება გამოიწვიოს ლამოტრიჯინის ტოქსიურობის გაზრდა, კერძოდ, კანის მძიმე რეაქციების, მათ შორის ტოქსიური ეპიდერმული ნეკროლიზის, განვითარება. ამიტომ, რეკომენდებულია საგულდაგულო კლინიკური დაკვირვება და, აუცილებლობის შემთხვევაში, ლამოტრიჯინის დოზის კორექტირება (შემცირება).

*ზიდოვუდინი:* ვალპროის მჟავას შეუძლია გაზარდოს ზიდოვუდინის პლაზმური კონცენტრაცია, რაც იწვევს ზიდოვუდინის ტოქსიურობის მომატებას.

*ფელბამატი:* ვალპროის მჟავამ შეიძლება 16%-ით შეამციროს ფელბამატის კლირენსის საშუალო მნიშვნელობები.

*ოლანზაპინი:* ვალპროის მჟავას შეუძლია შეამციროს ოლანზაპინის პლაზმური კონცენტრაცია.

*რუფინამიდი:* ვალპროის მჟავას შეუძლია გამოიწვიოს რუფინამიდის პლაზმური კონცენტრაციის გაზრდა. ეს გაზრდა დამოკიდებულია სისხლში ვალპროის მჟავის კონცენტრაციაზე. საჭიროა სიფრთხილის ზომების დაცვა, განსაკუთრებით ბავშვებში, რადგან ეს ეფექტი უფრო გამოხატულია ამ პოპულაციაში.

*პროპოფოლი:* ვალპროის მჟავას შეუძლია გამოიწვიოს პროპოფოლის პლაზმური კონცენტრაციის გაზრდა. ვალპროის მჟავასთან ერთად პროპოფოლის გამოყენებისას უნდა იქნას განხილული პროპოფოლის დოზის შემცირების საკითხი.

*ნიმოდლიპინი (პერორალური და ექსტრაოლაციით პარენტერალური ხსნარი):* ნიმოდლიპინის ჰიპოტენზიური ეფექტის გაძლიერება იმის გამო, რომ ნიმოდლიპინისა და ვალპროის მჟავას ერთად გამოყენებამ შეიძლება 50%-ით გაზარდოს ნიმოდლიპინის პლაზმური კონცენტრაციები (ვალპროის მჟავის მიერ ნიმოდლიპინის მეტაბოლიზმის ინჰიბირების ხარჯზე).

*ტემოზოლომიდი:* ვალპროის მჟავასთან ერთდროულად მიღებისას შესაძლებელია ტემოზოლომიდის კლირენსის მსუბუქად გამოხატული, მაგრამ სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი შემცირება.

სხვა პრეპარატების გავლენა ვაღპროის მუავაზე

ეპილეფსიის საწინააღმდეგო პრეპარატები, რომლებსაც შეუძლია ღვიძლის მიკროსომული ფერმენტების ინდუცირება (ფენიტონის, ფენობარბიტალის, კარბამაზეპინის ჩათვლით), ამცირებს ვაღპროის მუავის პლაზმურ კონცენტრაციებს. კომბინირებული თერაპიის შემთხვევაში ვაღპროის მუავის დოზის კორექტირება უნდა განხორციელდეს კლინიკური რეაქციისა და სისხლში ვაღპროის მუავის კონცენტრაციის მიხედვით.

სისხლის შრატში ვაღპროის მუავის მეტაბოლიტების კონცენტრაცია შეიძლება გაიზარდოს ფენიტონთან ან ფენობარბიტალთან მისი ერთდროულად გამოყენების შემთხვევაში. ამიტომ, ამ ორი პრეპარატის კომბინაციით მკურნალობის შემთხვევაში, პაციენტი საჭიროებს საგულდაგულო მონიტორინგს ჰიპერამონიემიის ნიშნებისა და სიმპტომების თვალსაზრისით, რადგან ვაღპროის მუავის ზოგიერთ მეტაბოლიტს შეუძლია კარბამიდული ციკლის ფერმენტების (შარლოვანას ციკლის) ინჰიბირება.

*ფელბამატი:* ვაღპროის მუავასთან ერთდროულად გამოყენების შემთხვევაში ვაღპროის მუავის კლირენსი მცირდება 22-50%-ით და, შესაბამისად, იზრდება ვაღპროის მუავის პლაზმური კონცენტრაცია. საჭიროა ვაღპროის მუავის პლაზმური კონცენტრაციის კონტროლი.

*მეფლოქინი:* აჩქარებს ვაღპროის მუავის მეტაბოლიზმს და შეუძლია გამოიწვიოს კრუნჩხვა, ამიტომ მათი ერთდროულად გამოყენებისას შესაძლებელია ეპილეფსიური შეტევის განვითარება.

*კრაზანას პრეპარატები:* ვაღპროის მუავასთან ერთდროულად გამოყენებისას შესაძლებელია ვაღპროის მუავის კრუნჩხვის საწინააღმდეგო ეფექტის დაქვეითება.

*პლაზმის ცილებთან მაღალი და ძლიერი კავშირის მქონე პრეპარატები (აცეტილსალიცილის მუავა):* ვაღპროის მუავასთან ერთდროულად გამოყენებისას შესაძლებელია ვაღპროის მუავის თავისუფალი ფრაქციის კონცენტრაციის მომატება.

*არაპირდაპირი ანტიკოაგულანტები (ვარფარინი და კუმარინის სხვა წარმოებულები):* ვაღპროის მუავასთან ერთდროულად გამოყენებისას საჭიროა პროთრომბინის ინდექსის საგულდაგულო კონტროლი.

*ციმეტიდინი, ერითრომიცინი:* ვაღპროის მუავის შრატისმიერი კონცენტრაციები შეიძლება გაიზარდოს (მისი ღვიძლისმიერი მეტაბოლიზმის გახანგრძლივების შედეგად).

*კარბაპენემები (პანიპენემი, მეროპენემი, იმიპენემი)*

სისხლში ვაღპროის მუავის კონცენტრაციის დაქვეითება კარბაპენემებთან ერთდროულად გამოყენებისას: კომბინირებული თერაპიის 2 დღის შემდეგ აღინიშნებოდა სისხლში ვაღპროის მუავის კონცენტრაციის დაქვეითება 60-100%-ით, რასაც ზოგჯერ თან ახლდა კრუნჩხვის გამოვლენა. საჭიროა კარბაპენემების ერთდროულად მიღებისგან თავის შეკავება პაციენტებში, რომლებსაც შერჩეული აქვთ

ვალპროის მჟავის დოზა, რადგან მათ შეუძლია სწრაფად და ინტენსიურად შეამციროს სისხლში ვალპროის მჟავის კონცენტრაცია. კარბაპენემებით მკურნალობის აუცილებლობის შემთხვევაში საჭიროა სისხლში ვალპროის მჟავის კონცენტრაციის საგულდაგულო მონიტორინგი.

*რიფამპინი:* შეუძლია შეამციროს სისხლში ვალპროის მჟავის კონცენტრაცია, რაც იწვევს ვალპროის მჟავის თერაპიული მოქმედების დაკარგვას, ამიტომ, შეიძლება საჭირო გახდეს ვალპროის მჟავის დოზის გაზრდა.

*პროტეაზას ინჰიბიტორები (მაგალითად, ლოპინავირი, რიტონავირი):* ამცირებს ვალპროის მჟავის პლაზმურ კონცენტრაციას.

*კოლესტირამინი:* შეუძლია გამოიწვიოს ვალპროის მჟავის პლაზმური კონცენტრაციის შემცირება ერთდროულად გამოყენებისას.

*ესტროგენის შემცველი პრეპარატები*

ესტროგენის შემცველ პრეპარატებს, მათ შორის ესტროგენის შემცველ ჰორმონალურ კონტრაცეპტივებს, შეუძლია გაზარდოს ვალპროის მჟავის კლირენსი, რაც შეიძლება იწვევდეს მისი შრატისმიერი კონცენტრაციის შემცირებას, შედეგად კი მისი ეფექტიანობის შემცირებას. ესტროგენის შემცველი პრეპარატების დანიშვნის ან მოხსნის დროს საჭიროა სისხლის შრატში ვალპროის მჟავის კონცენტრაციის და კლინიკური ეფექტიანობის კონტროლი (შეტევების და გუნება-განწყობის კონტროლი). ვალპროის მჟავას არ გააჩნია ღვიძლის ფერმენტების ინდუცირების უნარი, შესაბამისად, ქალებში, რომლებიც იყენებენ კონტრაცეფციის ჰორმონალურ მეთოდებს, ვალპროის მჟავა არ ამცირებს ესტროგენ-პროგესტაგენული პრეპარატების ეფექტიანობას.

### *სხვა ურთიერთქმედება*

*ტოპირამატი ან აცეტაზოლამიდი*

ვალპროის მჟავისა და ტოპირამატის ან აცეტაზოლამიდის ერთდროულად გამოყენება იყო დაკავშირებული ენცეფალოპათიასთან ან/და ჰიპერამონიემიასთან. პაციენტები, რომლებიც ვალპროის მჟავასთან ერთად იღებენ ამ პრეპარატებს, უნდა იმყოფებოდნენ მკაცრი სამედიცინო დაკვირვების ქვეშ ჰიპერამონიემიური ენცეფალოპათიის სიმპტომების განვითარებასთან დაკავშირებით.

*ქვეტიპინი:* ვალპროის მჟავასთან ერთდროულად გამოყენებამ შეიძლება გაზარდოს ნეიტროპენიის/ლეიკოპენიის განვითარების რისკი.

*ეთანოლი და სხვა პოტენციურად ჰეპატოტოქსიური პრეპარატები:* ვალპროის მჟავასთან ერთდროულად გამოყენებისას შესაძლებელია ვალპროის მჟავის ჰეპატოტოქსიური ეფექტის გაძლიერება.

*კლონაზეპამი:* ვალპროის მჟავასთან ერთდროულად გამოყენებისას ერთეულ შემთხვევებში შესაძლებელია აბსანსური სტატუსის გამოსატულობის გაძლიერება.

*მიელოტოქსიური სამკურნალო საშუალებები:* ვალპროის მჟავასთან ერთდროულად გამოყენებისას იზრდება ძვლის ტვინში სიხლის წარმოქმნის დათრგუნვის რისკი.

### **განსაკუთრებული მითითება**

პრეპარატის მიღების დაწყებამდე და პერიოდულად მკურნალობის პირველი 6 თვის განმავლობაში, განსაკუთრებით ღვიძლის დაზიანების განვითარების რისკის ჯგუფის პაციენტებში, საჭიროა ღვიძლის ფუნქციის გამოკვლევა.

ისევე, როგორც ეპილეფსიის საწინააღმდეგო უმრავლესი პრეპარატის გამოყენებისას, ვალპროის მჟავის გამოყენებისას შესაძლებელია “ღვიძლის“ ტრანსამინაზების აქტივობის უმნიშვნელო მომატება, განსაკუთრებით მკურნალობის დასაწყისში, რაც მიმდინარეობს კლინიკური გამოვლენების გარეშე და არის გარდამავალი. ამ პაციენტებში საჭიროა ბიოლოგიური მაჩვენებლების მეტად გულდასმით კვლევა, პროთრომბინული ინდექსის ჩათვლით. შეიძლება საჭირო გახდეს პრეპარატის დოზის კორექტირება, ხოლო საჭიროების შემთხვევაში, განმეორებითი კლინიკური და ლაბორატორიული გამოკვლევა.

თერაპიის დაწყებამდე ან ქირურგიული ჩარევის წინ, ასევე სპონტანურად განვითარებული კანქვეშა ჰემატომების ან სისხლდენის შემთხვევაში რეკომენდებულია სისხლდენის დროის, პერიფერიულ სისხლში ფორმიანი ელემენტების, მათ შორის თრომბოციტების, რაოდენობის, განსაზღვრა.

### *ღვიძლის მძიმე დაზიანება*

#### *მანიშნებელი ფაქტორები*

არწერილია ღვიძლის მძიმე დაზიანების განვითარების ცალკეული შემთხვევები, ზოგჯერ ლეტალური შედეგით. კლინიკურმა გამოცდილებამ აჩვენა, რომ რისკის ჯგუფს წარმოადგენენ პაციენტები, რომლებიც ერთდროულად იღებენ ეპილეფსიის საწინააღმდეგო რამდენიმე პრეპარატს, სამ წლამდე ასაკის ბავშვები მძიმე კრუნჩხვითი შეტევებით, განსაკუთრებით თავის ტვინის დაზიანების, გონებრივი განვითარების ჩამორჩენის ან/და თანდაყოლილი მეტაბოლური ან დეგენერაციული დაავადებების ფონზე; პაციენტები, რომლებიც ერთდროულად იღებენ სალიცილატებს (რადგან სალიცილატები მეტაბოლიზდება იგივე მეტაბოლიზმის გზით, რაც ვალპროის მჟავა).

სამი წლის ასაკიდან ღვიძლის დაზიანების რისკი მნიშვნელოვნად და პროგრესულად მცირდება პაციენტის ასაკის მომატებასთან ერთად. უმრავლეს შემთხვევაში ღვიძლის ასეთი დაზიანება ვითარდებოდა მკურნალობის პირველი 6 თვის განმავლობაში, უფრო ხშირად მკურნალობის მე-2-12 კვირებში და, როგორც წესი, ვალპროის მჟავის გამოყენებისას ეპილეფსიის საწინააღმდეგო კომბინირებული თერაპიის შემადგენლობაში.

#### *ღვიძლის დაზიანებაზე ეჭვის არსებობა*

ღვიძლის დაზიანების ადრეული დიაგნოსტიკებისათვის აუცილებელია პაციენტების კლინიკური დაკვირვება. განსაკუთრებით საყურადღებოა შემდეგი სიმპტომების გამოვლენა, რომლებიც შეიძლება წინ უსწრებდეს სიყვითლის გამოვლენას, განსაკუთრებით რისკის ჯგუფში მყოფ პაციენტებში:

- არასპეციფიკური სიმპტომები, რომლებიც ვლინდება მოულოდნელად, როგორცაა ასთენია, ანორექსია, ლეთარგია, ძილიანობა, ზოგჯერ განმეორებითი დებინებისა და მუცლის ტკივილის თანხლებით.
- კრუნჩხვითი შეტევების რეციდივი ეპილევსიის მქონე პაციენტებში.

რეკომენდებულია პაციენტის ან მისი ოჯახის წევრების (თუ ეს პაციენტი ბავშვია) ინფორმირება, რომ ნებისმიერი ასეთი სიმპტომის განვითარებისას საჭიროა დაუყოვნებლივ მიმართონ მკურნალ ექიმს. საჭიროა სასწრაფოდ ჩატარდეს კლინიკური გამოკვლევა და ღვიძლის ფუნქციური მაჩვენებლების ლაბორატორიული გამოკვლევა.

#### *გამოვლენა*

ღვიძლის ფუნქციური მაჩვენებლების განსაზღვრა აუცილებელია მკურნალობის დაწყებამდე და შემდეგ პერიოდულად მკურნალობის დაწყებიდან პირველი 6 თვის განმავლობაში. კლასიკურ ტესტებს შორის ყველაზე ინფორმატიული კვლევებია ღვიძლის ცილა-სინთეზური ფუნქციის და განსაკუთრებით პროთრომბინული ინდექსის განსაზღვრა. პროთრომბინის ინდექსის ნორმიდან შემცირების დადასტურება, განსაკუთრებით, სხვა ლაბორატორიული მაჩვენებლების ნორმიდან გადაცდენასთან ერთად (ფიბრინოგენის შემცველობისა და სისხლის შედედების ფაქტორების მნიშვნელოვანი დაქვეითება, ბილირუბინის კონცენტრაციის გაზრდა და “ღვიძლის“ ტრანსამინაზების აქტივობის მომატება), ასევე ღვიძლის დაზიანების მანიშნებელი სხვა სიმპტომების გამოვლენა, საჭიროებს პრეპარატივ მკურნალობის შეწყვეტას. სიფრთხილის მიზნით, უნდა შეწყდეს სალიცილატებით მკურნალობა, მათი ერთდროულად გამოყენების შემთხვევაში.

#### პანკრეატიტი

ბავშვებსა და მოზრდილებში არსებობს პანკრეატიტის მძიმე ფორმების რეგისტრირებული იშვიათი შემთხვევები, რომლებიც განვითარდა ასაკისა და მკურნალობის ხანგრძლივობის მიუხედავად. აღინიშნა ჰემორაგიული პანკრეატიტის რამდენიმე შემთხვევა დაავადების სწრაფი პროგრესირებით პირველი სიმპტომებიდან ლეტალურ შედეგამდე.

ბავშვები წარმოადგენენ პანკრეატიტის განვითარების მომატებული რისკის ჯგუფს, ბავშვის ასაკის მომატებასთან ერთად რისკი მცირდება. მძიმე კრუნჩხვა, ნევროლოგიური დარღვევები ან კრუნჩხვის საწინააღმდეგო თერაპია შეიძლება იყოს პანკრეატიტის განვითარების რისკის ფაქტორები. ღვიძლის უკმარისობა პანკრეატიტის თანხლებით ზრდის ლეტალური შედეგის რისკს.



მუცლის არეში ძლიერი ტკივილის, გულისრევის, ღებინების ან/და ანორექსიის შემთხვევაში საჭიროა პაციენტის სასწრაფოდ გამოკვლევა. პანკრეატიტის დადასტურების შემთხვევაში, კერძოდ კი, სისხლში კუჭქვეშა ჯირკვლის ფერმენტების აქტივობის მომატებისას, ვალპროის მჟავის გამოყენება უნდა შეწყდეს და დაწყებული იქნას შესაბამისი მკურნალობა.

#### სუიციდური აზრები და მცდელობა

ცნობილია სუიციდური აზრებისა და მცდელობების შესახებ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ ეპილეფსიის საწინააღმდეგო პრეპარატებს გარკვეული ჩვენების მიხედვით. ეპილეფსიის საწინააღმდეგო პრეპარატების რანდომიზებული პლაცებო-კონტროლირებული კვლევების მეტაანალიზი ასევე გვიჩვენებს სუიციდური აზრებისა და მცდელობების რისკის გაზრდას 0,19%-ით ყველა პაციენტში, რომელიც ღებულობდა ეპილეფსიის საწინააღმდეგო პრეპარატებს (მათ შორის, ამ რისკის გაზრდა 0,24%-ით პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ეპილეფსიის საწინააღმდეგო პრეპარატებით ეპილეფსიის გამო), პლაცებოს ჯგუფში მათ სისშირესთან შედარებით. ამ ეფექტის მექანიზმი უცნობია.

ამიტომ, პრეპარატით მკურნალობის დროს საჭიროა პაციენტების მუდმივი კონტროლირება სუიციდურ აზრებსა და მცდელობებთან დაკავშირებით, ხოლო მათი გამოვლენის შემთხვევაში, საჭიროა შესაბამისი მკურნალობის ჩატარება. პაციენტებისათვის და მათი მომვლელი პირებისთვის რეკომენდებულია, რომ პაციენტში სუიციდური აზრების ან მცდელობების გამოვლენის შემთხვევაში დაუყოვნებლივ მიმართონ ექიმს.

#### კარბაპენემები

კარბაპენემების ერთდროულად მიღება რეკომენდებული არ არის (იხ. პარაგრაფი “ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან“, “სიფრთხილით“).

#### პაციენტები დადგენილი მიტოქონდრიალური დაავადებებით ან მათზე ეჭვით

ვალპროის მჟავას შეუძლია გამოიწვიოს ან დაამძიმოს არსებული მიტოქონდრიალური დაავადებების გამოვლინება, რაც გამოწვეულია მიტოქონდრიალური დნმ-ის მუტაციებით, ასევე ბირთვული გენის მუტაციებით, რომელიც ახდენს მიტოქონდრიალური ფერმენტის  $\gamma$ -პოლიმერაზის (POLG) კოდირებას. კერძოდ კი, პაციენტებში თანდაყოლილი ნეირომეტაბოლური სინდრომებით, რომლებიც გამოწვეულია  $\gamma$ -პოლიმერაზით (POLG) კოდირებული გენის მუტაციებით, მაგალითად, ალპერს-ჰუტენლოჰერის სინდრომის მქონე პაციენტებში, ვალპროის მჟავის გამოყენებასთან ასოცირდებოდა ღვიძლის მწვავე უკმარისობის და ღვიძლის დაზიანებასთან დაკავშირებული ლეტალური შედეგების განვითარების უფრო მაღალი სისშირე. დაავადებები, რომლებიც გამოწვეულია  $\gamma$ -პოლიმერაზის დეფექტებით, შეიძლება მოსალოდნელი იყოს პაციენტებში ამ დაავადებების ოჯახის ანამნეზით ან მათ არსებობაზე მანიშნებელი სიმპტომებით, გაურკვეველი ენცეფალოპათიის,

რეფრაქტერული ეპილეფსიის (ფოკალური, მიოკლონური), ეპილეფსიური სტატუსის, ფსიქიკური და ფიზიკური განვითარების შეფერხების, ფსიქომოტორული რეგრესიის, აქსონალური სენსომოტორული ნეიროპათიის, მიოპათიის, ნათხემოვანი ატაქსიის, ოფთალმოპლეგიის ან მხედველობითი (კეფის) აურით მიმდინარე გართულებული შაკიკის და სხვა მდგომარეობების ჩათვლით. თანამედროვე კლინიკური პრაქტიკის შესაბამისად ასეთი დაავადებების დიაგნოსტიკისთვის საჭიროა  $\gamma$ -პოლიმერაზის (POLG) გენის მუტაციის ანალიზის აღება (იხ. პარაგრაფი “უკუჩვენება”).

კრუნჩხვითი შეტევების სიხშირისა და სიმძიმის პარადოქსული მომატება (ეპილეფსიური სტატუსის განვითარების ჩათვლით) ან ახალი ტიპის კრუნჩხვის გამოვლენა

როგორც ეპილეფსიის საწინააღმდეგო სხვა პრეპარატების გამოყენებისას, ვალპროის მუავას მიღებისას ზოგ პაციენტს, გაუმჯობესების ნაცვლად, აღენიშნა კრუნჩხვითი შეტევების სიხშირისა და სიმძიმის შექცევადი მომატება (ეპილეფსიური სტატუსის განვითარების ჩათვლით) ან ახალი ტიპის კრუნჩხვის გამოვლენა. კრუნჩხვის გაძლიერების შემთხვევაში საჭიროა სასწრაფო კონსულტაცია მკურნალ ექიმთან (იხ. პარაგრაფი “გვერდითი მოქმედება”).

### **მდებრობითი სქესის ბავშვები და მოზარდები, შვილოსნობის პოტენციალის მქონე ქალები და ორსულები**

*ორსულობისგან თავის დაცვის პროგრამა*

ვალპროის მუავას გააჩნია მაღალი ტერატოგენული ეფექტი, მისი გამოყენება იწვევს ნაყოფში თანდაყოლილი დეფექტების განვითარების და ცნს-ის მხრივ დარღვევების განვითარების მაღალ რისკს.

ვალპროის მუავის გამოყენება უკუნაჩვენებია:

- ორსულობის პერიოდში ეპილეფსიის დროს, მკურნალობის ალტერნატიული მეთოდების არარსებობის შემთხვევების გარდა (იხ. პარაგრაფები “განსაკუთრებული მითითება“, “გამოყენება ორსულობის და ძუძუთი კვების პერიოდში“);
- ორსულობის პერიოდში ბიპოლარული აფექტური აშლილობის სამკურნალოდ და პროფილაქტიკისთვის;
- ქალებში შვილოსნობის პოტენციით, თუ არ არის დაცული ორსულობისგან თავის დაცვის პროგრამის ყველა პირობა (იხ. პარაგრაფები “განსაკუთრებული მითითება“, “გამოყენება ორსულობის და ძუძუთი კვების პერიოდში“).

ვალპროის მუავის შემცველი პრეპარატების დანიშვნისას საჭიროა:

- ყოველ კონკრეტულ შემთხვევაში პრეპარატის დანიშვნის მიზეზის ინდივიდუალური შეფასება, თერაპიის მეთოდების განხილვა და პაციენტისთვის პოტენციური რისკებისა და მათი მინიმუმამდე შესამცირებლად გასატარებელი

ზომების აუცილებლობის შესახებ ინფორმაციის მიწოდება;

- დარწმუნდეთ, რომ პაციენტს აქვს შვილოსნობის პოტენციალი;
- დარწმუნდეთ, რომ პაციენტისთვის გასაგებია ორსულობის პერიოდში ვალპროის მუავის გამოყენების რისკები და მათი სიდიდე, კერძოდ, ტერატოგენული ზემოქმედების, ასევე ბავშვის ფსიქიკური და ფიზიკური განვითარების დარღვევების რისკი;
- დარწმუნდეთ, რომ პაციენტისთვის გასაგებია ორსულობის ტესტის ჩატარების აუცილებლობა მკურნალობის დაწყებამდე და მის პროცესში;
- პაციენტს განუმარტოთ კონტრაცეფციის მეთოდები, დარწმუნდეთ, რომ პაციენტი მუდმივად იყენებს კონტრაცეფციის საიმედო მეთოდებს ვალპროის მუავის შემცველი პრეპარატებით მკურნალობის პერიოდში;
- დარწმუნდეთ, რომ პაციენტისთვის ცნობილია ეპილეფსიისა და ბიპოლარული აფექტური აშლილობის მკურნალობის სპეციალისტთან რეგულარულად მიმართვის აუცილებლობის შესახებ (სულ მცირე წელიწადში ერთხელ) დანიშნული თერაპიის ხელახლა შეფასების მიზნით;
- დარწმუნდეთ, რომ პაციენტისთვის ცნობილია მკურნალ ექიმთან მიმართვის აუცილებლობის შესახებ ორსულობის დაგეგმვის შემთხვევაში, რათა დროულად შეფასდეს ალტერნატიულ თერაპიაზე გადასვლის შესაძლებლობა კონტრაცეფციური საშუალების შეწყვეტამდე;
- მიაწოდოთ ინფორმაცია მკურნალ ექიმთან დაუყოვნებლივ კონსულტაციისთვის მიმართვის აუცილებლობის შესახებ ორსულობაზე ეჭვის არსებობის შემთხვევაში;
- დარწმუნდეთ, რომ პაციენტი სათანადოდ ინფორმირებულია რისკებისა და საჭირო უსაფრთხოების ზომების შესახებ.

ზემოთ მითითებული ინფორმაცია ასევე რელევანტურია ქალების მიმართ, რომლებსაც ამჟამად არ აქვს სექსუალური აქტივობა, გარდა იმ შემთხვევებისა, როდესაც მკურნალი ექიმი დარწმუნებულია შვილოსნობის პოტენციალის არარსებობაში.

#### მდედრობითი სქესის ბავშვები

ვალპროის მუავის შემცველი პრეპარატების დანიშნისას საჭიროა:

- დარწმუნდეთ, რომ მდედრობითი სქესის ბავშვებისთვის/მათი კანონიერი წარმომადგენლებისთვის გასაგებია მკურნალ ექიმთან კონსულტაციის აუცილებლობა მენარქეს დადგომის შემთხვევაში;
- დარწმუნდეთ, რომ მენარქეს პერიოდის დადგომისას მდედრობითი სქესის ბავშვებს ან მათ კანონიერ წარმომადგენლებს მიღებული აქვთ დეტალური ინფორმაცია ნაყოფში განვითარების თანდაყოლილი დეფექტების ან ცნს-ის განვითარების დარღვევების რისკების შესახებ.

მკურნალმა ექიმმა ყოველწლიურად განმეორებით უნდა შეაფასოს ვალპროის მუავის დანიშნული თერაპია და ალტერნატიული თერაპიის დანიშნის შესაძლებლობა. თუ

ვალპროის მჟავის შემცველი პრეპარატები წარმოადგენენ არჩევის პრეპარატებს, უნდა დარწმუნდეთ, რომ იყენებთ კონტრაცეფციის საიმედო მეთოდებს და იცავთ ორსულობისგან თავის დაცვის პროგრამას. სქესობრივი სიმწიფის დადგომამდე მუდმივად უნდა განიხილებოდეს მკურნალობის ალტერნატიულ მეთოდებზე პაციენტის გადაყვანის შესაძლებლობა.

### ორსულობის ტესტი

ვალპროის მჟავის შემცველი პრეპარატებით მკურნალობის დაწყებამდე ორსულობა უნდა გამოირიცხოს. ვალპროის მჟავის შემცველი პრეპარატებით მკურნალობა არ უნდა დაენიშნოს შვილოსნობის პოტენციალის მქონე ქალს, ჯანდაცვის მუშაკის მიერ დადასტურებული ორსულობის ტესტის უარყოფითი შედეგის გარეშე (სისხლის ანალიზი ორსულობაზე), რათა გამოირიცხოს პრეპარატის მიღება ორსულობის დროს.

### კონტრაცეფციის მეთოდები

მდედრობითი სქესის ქალები შვილოსნობის პოტენციალით, რომლებსაც დაენიშნათ ვალპროის მჟავის შემცველი პრეპარატებით თერაპია, მკურნალობის პერიოდში მუდმივად უნდა იყენებდნენ კონტრაცეფციის საიმედო მეთოდებს.

მდედრობითი სქესის პაციენტებს შვილოსნობის პოტენციალით უნდა მიეწოდოთ დეტალური ინფორმაცია ორსულობისგან თავის დაცვის მეთოდების შესახებ, ასევე, მათ შეუძლიათ კონსულტაციისთვის მიმართონ მკურნალ ექიმს იმ შემთხვევაში, თუ არ იყენებენ კონტრაცეფციის საიმედო მეთოდებს.

საჭიროა კონტრაცეფციის სულ მცირე ერთი საიმედო მეთოდის გამოყენება (ძირითადად, ისეთ მეთოდებთან ერთად, როგორცაა საშვილოსნოშიდა სისტემა ან იმპლანტატი), ან ორი ერთმანეთის შემსვები მეთოდის გამოყენება, ბარიერული მეთოდების ჩათვლით. კონტრაცეფციის მეთოდის დანიშვნისას საჭიროა ინდივიდუალური მიდგომა და ყველა შესაძლო ვარიანტის განხილვა, რათა დარწმუნდეთ, რომ პაციენტი იცავს მიღების სქემას. ამენორეის შემთხვევაში საჭიროა პაციენტის გაფრთხილება კონტრაცეფციის ეფექტური მეთოდების გამოყენების შესახებ.

### დანიშნული თერაპიის ყოველწლიური ანალიზი

მკურნალმა ექიმმა სულ მცირე წელიწადში ერთხელ უნდა შეაფასოს წარმოადგენს თუ არა ვალპროის მჟავის შემცველი პრეპარატები არჩევის თერაპიას. პრეპარატის დანიშვნისას და დანიშნული თერაპიის ყოველწლიური ანალიზის პროცესში საჭიროა თერაპიასთან დაკავშირებული რისკების განხილვა და პაციენტისთვის რისკების შესახებ ინფორმაციის მიწოდება.

### ორსულობის დაგეგმვა

თუ პაციენტი გეგმავს ორსულობას, ეპილეფსიის და ბიპოლარული აფექტური აშლილობების მკურნალობის სპეციალისტმა უნდა განახორციელოს ვალპროის მჟავის შემცველი პრეპარატებით თერაპიის შეფასება და განიხილოს ალტერნატიული

თერაპიის დანიშნვის საკითხი. საჭიროა ზომების მიღება, რათა პაციენტი გადაყვანილი იქნას ვალპროის მჟავის შემცველი პრეპარატებით თერაპიიდან ჩასახვამდე და კონტრაცეფციის გამოყენების შეწყვეტის მომენტამდე (იხ. პარაგრაფი “გამოყენება ორსულობის და ძუძუთი კვების პერიოდში“). ალტერნატიული თერაპიის არარსებობის შემთხვევაში პაციენტს უნდა განემარტოს ვალპროის მჟავის შემცველ პრეპარატებთან დაკავშირებული ყველა რისკი მომავალი ბავშვისთვის, ოჯახის დაგეგმვის შესახებ ინფორმირებული გადაწყვეტილების მისაღებად.

რა უნდა გააკეთოთ ორსულობის დადგომის შემთხვევაში?

ორსულობის დადგომის შემთხვევაში დაუყოვნებლივ უნდა მიმართოთ თქვენს მკურნალ ექიმს, თერაპიის შეფასების და ალტერნატიული თერაპიის დანიშნვის საკითხის განხილვის მიზნით.

ჯანდაცვის მუშაკი უნდა დარწმუნდეს, რომ:

- პაციენტისთვის გასაგებია ზემოთ აღწერილი რისკები;
- პაციენტმა მიიღო რეკომენდაცია იმის შესახებ, რომ არ უნდა შეწყვიტოს ვალპროის მჟავით მკურნალობა და დაუყოვნებლივ მიმართოს მკურნალ ექიმს ორსულობის დაგეგმვის შემთხვევაში.

ესტროგენის შემცველ პრეპარატებთან ერთდროულად მიღება

ვალპროის მჟავა არ ამცირებს ჰორმონალური კონტრაცეპტივების თერაპიულ ეფექტიანობას. მაგრამ, ესტროგენის შემცველ პრეპარატებს, მათ შორის ესტროგენის შემცველ ჰორმონალურ კონტრაცეპტივებს, შეუძლია გაზარდოს ვალპროის მჟავის კლირენსი, რაც შეიძლება იწვევდეს მისი შრატისმიერი კონცენტრაციის შემცირებას, შედეგად კი მისი ეფექტიანობის შემცირებას. ესტროგენის შემცველი პრეპარატების დანიშნვის ან მოხსნის დროს საჭიროა სისხლის შრატში ვალპროის მჟავის კონცენტრაციის და კლინიკური ეფექტიანობის კონტროლი (შეტევების და გუნება-განწყობის კონტროლი) (იხ. პარაგრაფი “ერთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან“).

ბავშვები (ინფორმაცია ეხება პრეპარატის სამკურნალო ფორმებს, რომლებიც გამოიყენება სამ წლამდე ასაკის ბავშვებში)

სამ წლამდე ასაკის ბავშვებში პრეპარატის გამოყენების აუცილებლობის შემთხვევაში რეკომენდებულია მისი გამოყენება მონოთერაპიაში და ბავშვებისათვის რეკომენდებული სამკურნალო ფორმით. მაგრამ მკურნალობის დაწყებამდე აუცილებელია ვალპროის მჟავის გამოყენების პოტენციური სარგებლის განსაზღვრა ღვიძლის დაზიანების და პანკრეატიტის განვითარების რისკთან მიმართებაში.

3 წლამდე ასაკის ბავშვებში არ შეიძლება ვალპროის მჟავისა და სალიცილატების ერთდროულად გამოყენება ღვიძლზე ტოქსიური ზემოქმედების რისკთან დაკავშირებით.

### თირკმელების უკმარისობა

შეიძლება საჭირო გახდეს ვალპროის მჟავის დოზის შემცირება სისხლის შრატში მისი თავისუფალი ფრაქციის კონცენტრაციის მომატებასთან დაკავშირებით. თუ შეუძლებელია ვალპროის მჟავის პლაზმური კონცენტრაციის მონიტორინგის ჩატარება, საჭიროა პრეპარატის დოზის კორექტირება პაციენტზე კლინიკური დაკვირვების საფუძველზე.

### კარბამიდური ციკლის (შარდოვანას ციკლის) ფერმენტების უკმარისობა

კარბამიდური ციკლის ფერმენტულ უკმარისობაზე ეჭვის არსებობის შემთხვევაში ვალპროის მჟავის გამოყენება უკუნაჩვენებია. აღნიშნულ ჯგუფში მყოფ პაციენტებში აღწერილია სტუპორით ან კომით თანმხლები ჰიპერამონიემიის რამდენიმე შემთხვევა. ამ შემთხვევაში მეტაბოლიზმის გამოკვლევა უნდა ჩატარდეს ვალპროის მჟავით მკურნალობის დაწყებამდე (იხ. პარაგრაფი “უკუნაჩვენება”).

ბავშვებში გაურკვეველი კუჭ-ნაწლავური სიმპტომებით (ანორექსია, დებინება, ციტოლიზის შემთხვევები), ლეტარგიით ან კომით ანამნეზში, გონებრივი განვითარების შეფერხებით ან ოჯახურ ანამნეზში ახალშობილის ან ბავშვის სიკვდილით, ვალპროის მჟავით მკურნალობის დაწყებამდე უნდა ჩატარდეს მეტაბოლიზმის გამოკვლევა, კერძოდ კი, საჭიროა ამონიემიის განსაზღვრა (სისხლში ამიაკისა და მისი ნაერთების არსებობა) უზმოზე და საკვების მიღების შემდეგ (იხ. პარაგრაფი “უკუნაჩვენება”).

### პაციენტები სისტემური წითელი მგლურით

მიუხედავად იმისა, რომ პრეპარატით მკურნალობის პროცესში ნაჩვენებია იმუნური სისტემის ფუნქციის დარღვევების ძალიან იშვიათი შემთხვევები, მისი გამოყენების პოტენციური სარგებელი უნდა იქნას შედარებული პრეპარატის გამოყენების პოტენციურ რისკთან სისტემური წითელი მგლურას მქონე პაციენტებში.

### წონის მომატება

საჭიროა პაციენტის გაფრთხილება მკურნალობის დასაწყისში წონის მომატების რისკის შესახებ, და აგრეთვე შესაბამისი ზომების მიღება, ძირითადად, დიეტის დანიშვნის სახით, იმისათვის, რომ ეს მოვლენა მინიმუმამდე იქნას შემცირებული.

### პაციენტები შაქრიანი დიაბეტით

კუჭქვეშა ჯირკვალზე ვალპროის მჟავის არასასიკეთო ზემოქმედების შესაძლებლობის გათვალისწინებით, შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში პრეპარატის გამოყენებისას საჭიროა სისხლში გლუკოზის კონცენტრაციის გულდასმითი მონიტორინგი. შაქრიანი დიაბეტის მქონე პაციენტებში კეტონური სხეულების არსებობაზე შარდის ანალიზის აღებისას შესაძლებელია ცრუ დადებითი შედეგების მიღება, რადგან ვალპროის მჟავა გამოიყოფა თირკმელებით, ნაწილობრივ კეტონური სხეულების სახით.

### ადამიანის იმუნოდეფიციტის ვირუსით (აივ) ინფიცირებული პაციენტები

*In vitro* კვლევებით დადგენილია, რომ ვალპროის მჟავა ასტიმულირებს აივ რეპლიკაციას გარკვეულ ექსპერიმენტულ პირობებში. ამ ფაქტის კლინიკური მნიშვნელობა ცნობილი არ არის. გარდა ამისა, დადგენილი არ არის *in vitro* კვლევებით მიღებული ამ მონაცემების მნიშვნელობა პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებათ მაქსიმალური სუპრესიული ანტირეტროვირუსული თერაპია. მაგრამ, აღნიშნული მონაცემები უნდა იქნას გათვალისწინებული ვირუსული დატვირთვის მუდმივი მონიტორინგის შედეგების ინტერპრეტაციისას აივ-ინფიცირებულ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ვალპროის მჟავას.

II ტიპის კარნიტინ პალმიტოილტრანსფერაზის (კპტ) უკმარისობის მქონე პაციენტები  
პაციენტები II ტიპის კარნიტინ პალმიტოილტრანსფერაზის (კპტ) უკმარისობით უნდა იყვნენ გაფრთხილებული რაბდომიოლიზის განვითარების უფრო მაღალი რისკის შესახებ ვალპროის მჟავის მიღების შემთხვევაში.

ეთანოლი

ვალპროის მჟავით მკურნალობის დროს ეთანოლის მიღება რეკომენდებული არ არის.

სხვა განსაკუთრებული მითითება

პრეპარატის (ხანგრძლივი გამოთავისუფლების პრეპარატის) ინერტული მატრიცა მისი დამხმარე ნივთიერებების ბუნებასთან დაკავშირებით არ აბსორბირდება კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში; აქტიური ნივთიერებების გამოთავისუფლების შემდეგ ინერტული მატრიცა გამოიყოფა ნაწლავის საშუალებით.

**ზემოქმედება სატრანსპორტო საშუალებების მართვის და მექანიზმებთან მუშაობის უნარზე**

სატრანსპორტო საშუალებების მართვა უკუნაჩვენებია.

**გამოშვების ფორმა**

300 მგ ნაწლავში ხსნადი გარსით დაფარული ტაბლეტები.

10 ტაბლეტი პვქ/პე/პვდქ/ალ ბლისტერში. 10 ბლისტერი გამოყენების ინსტრუქციასთან ერთად მუყაოს კოლოფში.

**შენახვის პირობები**

პრეპარატი ინახება არაუმეტეს 25°C ტემპერატურაზე.

პრეპარატი შეინახეთ ბავშვებისათვის მიუწვდომელ ადგილზე.

**ვარგისობის ვადა**

3 წელი.

პრეპარატი არ გამოიყენება შეფუთვაზე მითითებული ვარგისობის ვადის გასვლის შემდეგ.

**გაცემის პირობა**

გაიცემა რეცეპტით.

**იურიდიული პირი, რომელზეც გაცემულია სარეგისტრაციო მოწმობა**

სანოფი ვინტროპ ინდუსტრია, საფრანგეთი.

**მწარმოებელი**

- 1) სანოფი ვინტროპ ინდუსტრია, 1 რუ დე ლა ვიერჟ, ამბარეს-ე-ლაგრავი, 33565, კარბონ-ბლან სედექსი, საფრანგეთი.
- 2) სანოფი-ავენტის ს.ა., სტრა. ს-35 (ლა ბატლორია-ჰოსტალრიკ, კმ 63, 09), რიელს I ვიაბრეა, 17404, ჟერონა, ესპანეთი.

**მომხმარებელთა პრეტენზიები წარადგინეთ რუსეთში მისამართზე:**

სს “სანოფი რუსეთი“: 125009, ქ. მოსკოვი, ტვერის ქ. 22.

ტელეფონი: (495) 721-14-00; ფაქსი: (495) 721-14-11.

**ბარათი პაციენტისთვის, რომელიც იღებს ვალპროის მჟავის შემცველ პრეპარატს/  
კონტრაცეფცია და ორსულობა.  
რა უნდა იცოდეთ\*?**

- ვალპროის მჟავის შემცველი პრეპარატები წარმოადგენს ეპილეფსიის და ბიპოლარული აშლილობის სამკურნალო ეფექტიან საშუალებას.
- ორსულობის პერიოდში ვალპროის მჟავის შემცველი პრეპარატების მიღებამ შეიძლება სერიოზული ზიანი მიაყენოს მომავალ ბავშვს.
- ყოველთვის მუდმივად გამოიყენეთ კონტრაცეფციის ეფექტური მეთოდი ვალპროის მჟავის შემცველი პრეპარატებით მკურნალობის კურსის განმავლობაში.
- მიმართეთ ექიმს სულ მცირე წელიწადში ერთხელ.
- გამოყენებამდე გაეცანით სამედიცინო გამოყენების ინსტრუქციას.
- არასდროს შეწყვიტოთ ვალპროის მჟავის შემცველი პრეპარატების მიღება ექიმთან კონსულტაციის გარეშე, ვინაიდან ამ შემთხვევაში თქვენი მდგომარეობა შეიძლება გაუარესდეს.
- თუ გეგმავთ დაორსულებას, არ შეწყვიტოთ ვალპროის მჟავის შემცველი პრეპარატების მიღება დამოუკიდებლად და კონტრაცეფციური საშუალებების მიღება თქვენს ექიმთან კონსულტაციის გარეშე.
- თუ ფიქრობთ, რომ ხართ ორსულად, დაუყოვნებლივ მიმართეთ მკურნალ ექიმს.
- მოსთხოვეთ თქვენს მკურნალ ექიმს დეტალური ინფორმაცია პრეპარატის შესახებ.

*\* ინფორმაცია ეხება შეილოსნობის პოტენციალის მქონე ყველა გოგონას და ქალს, რომელიც იღებს ვალპროის მჟავის შემცველ პრეპარატებს. შეინახეთ ეს ინფორმაცია, რათა გადაიკითხოთ საჭიროების შემთხვევაში.*