

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ДЕПАКІН®
(DEPAKINE®)

Склад:

діюча речовина: вальпроат натрію;

1 мл сиропу містить вальпроату натрію 57,64 мг;

допоміжні речовини: метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), сахароза, сорбіту розчин, що кристалізується (Е 420), гліцерин, штучна смакова добавка вишня, кислота хлористоводнева концентрована або натрію гідроксид, вода очищена.

Лікарська форма. Сироп.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора сиропоподібна рідина блідо-жовтого кольору із запахом вишні.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні препарати. Код АТХ N03A G01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фармакологічна активність вальпроату спрямована переважно на центральну нервову систему. Він має протисудомні властивості щодо широкого спектра судом у тварин та епілепсії у людей. В експериментальних і клінічних дослідженнях було виявлено два механізми антиконвульсивної дії вальпроату.

Перший – прямий фармакологічний ефект, що залежить від концентрації вальпроату у плазмі крові та тканинах головного мозку.

Другий – непрямий – можливо, пов'язаний із метаболітами вальпроату, які залишаються в головному мозку, або з модифікаціями нейромедіаторів, або з прямою дією на мембрану.

Найімовірнішою є гіпотеза, що після введення вальпроату підвищується рівень гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК).

Вальпроат скорочує тривалість проміжної фази сну та одночасно подовжує фазу повільного сну.

Фармакокінетика.

У різних фармакокінетичних дослідженнях вальпроату було показано, що біодоступність у крові при пероральному застосуванні є близькою до 100 %. Об'єм розподілу переважно обмежений кров'ю та позаклітинними рідинами, що зазнають швидкого обміну. Вальпроат проникає у цереброспінальну рідину та тканини головного мозку. Період напіввиведення становить 15–17 годин. Мінімальна концентрація вальпроату в сироватці крові, необхідна для терапевтичного ефекту, зазвичай становить 40–50 мг/л; терапевтична ефективність проявляється у широкому діапазоні концентрацій — від 40 до 100 мг/л. У разі необхідності досягнення більш високої концентрації потрібно зважити очікувану користь та вірогідність розвитку побічних ефектів, особливо дозозалежних. При концентрації вальпроату вище 150 мг/л необхідно знизити дозу препарату. Рівноважна концентрація у плазмі крові досягається через 3–4 доби. Вальпроат значною мірою зв'язується з білками плазми крові. Зв'язування з білками плазми залежить від дози та є насичуваним. Основним шляхом метаболізму вальпроату є глюкуронування (~40%), яке відбувається переважно за участю ферментів UGT1A6, UGT1A9 і UGT2B7. Вальпроат виводиться головним чином із сечею, після метаболізму шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою та бета-окислення. Молекула вальпроату піддається діалізу, але гемодіаліз ефективний тільки стосовно вільної фракції вальпроату в крові (приблизно 10 %). Вальпроат не індукує ферменти метаболічної системи цитохрому P450; тому, на відміну від більшості інших протиепілептичних препаратів, він не прискорює ні своєї

власної деградації, ні деградації інших речовин, таких як естроген-прогестагенові засоби та пероральні антикоагулянти.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дорослі та діти. У вигляді монотерапії або в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами для

- лікування генералізованої епілепсії при таких типах нападів: клонічні, тонічні, тоніко-клонічні, абсанси, міоклонічні, атонічні та синдром Леннокса–Гасто;
- лікування фокальної епілепсії: фокальні напади із вторинною генералізацією або без неї.

Діти. Профілактика повторних нападів після одного або більше нападів ускладнених фебрильних судом, коли переривчаста профілактика бензодіазепінами неефективна.

Протипоказання.

Вагітність, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними чи погано переносяться (див. розділи «Особливості застосування» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Вальпроат протипоказаний жінкам репродуктивного віку, для яких не виконані умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Підвищена чутливість до вальпроату, солі вальпроєвої кислоти, вальпроміду або до будь-якого компонента препарату в анамнезі.

Гострий гепатит і хронічний гепатит. Тяжкий гепатит в анамнезі пацієнта або його родичів, особливо якщо він спричинений лікарськими препаратами.

Печінкова порфірія.

Вальпроат протипоказаний пацієнтам з відомими мітохондріальними розладами, спричиненими мутаціями в гені, що кодує мітохондріальний фермент полімерази гамма, наприклад із синдромом Альперса–Гуттенлохера, дітям віком до двох років, у яких підозрюється наявність розладу, пов'язаного з полімеразою гамма (див. розділ «Особливості застосування»).

Недостатність ферментів циклу сечовини (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Протипоказані комбінації.

Звіробій. Ризик зниження плазмових концентрацій і зменшення ефективності антиконвульсанту.

Нерекомендовані комбінації.

Ламотриджин. Підвищений ризик серйозних шкірних реакцій (токсичний епідермальний некроліз).

Крім того, можливе збільшення плазмових концентрацій ламотриджину (зниження його печінкового метаболізму вальпроатом натрію).

Якщо не можна уникнути одночасного застосування цих препаратів, потрібно здійснювати ретельний клінічний контроль за станом пацієнта.

Пенем. Ризик розвитку судом через швидке зниження плазмових концентрацій вальпроєвої кислоти, які можуть досягти рівнів, нижчих порога виявлення.

Комбінації, які вимагають особливих застережень при застосуванні.

Ацетазоламід. Посилення гіперамоніємії з підвищенням ризику розвитку енцефалопатії. Показаний регулярний контроль клінічних та лабораторних показників.

Азтреонам. Ризик виникнення судом через зниження концентрації вальпроєвої кислоти у плазмі крові. Необхідне клінічне спостереження за станом хворого, визначення концентрацій препаратів у плазмі крові та, можливо, корекція дози протисудомного препарату під час лікування антибактеріальним препаратом та після його відміни.

Карбамазепін. Збільшення плазмових концентрацій активного метаболіту карбамазепіну з ознаками передозування. Крім того, зниження плазмових концентрацій вальпроєвої кислоти

через посилення її печінкового метаболізму карбамазепіном. Показаний клінічний нагляд, визначення концентрацій препарату в плазмі крові та коригування дози обох антиконвульсантів.

Фелбамат. Збільшення концентрацій вальпроєвої кислоти у сироватці крові з ризиком передозування.

На фоні терапії фелбаматом та після його відміни показаний клінічний нагляд, контроль лабораторних показників і, можливо, коригування дози вальпроату.

Естрогенвмісні препарати, в тому числі естрогенвмісні гормональні контрацептиви. Естрогени є індукторами ізоформ УДФ-глюкуронілтрансферази (УГТ), які беруть участь у глюкуронуванні вальпроату та можуть збільшувати кліренс вальпроату, що, як вважається, у свою чергу призводить до зниження концентрацій вальпроату в сироватці крові та потенційно може знизити ефективність вальпроату (див. розділ «Особливості застосування»). Слід розглянути можливість моніторингу рівнів вальпроату в сироватці крові. Навпаки, вальпроат не спричиняє індукції ферментів; як наслідок, вальпроат не знижує ефективність естроген-прогестагенових гормональних контрацептивів у жінок.

Німодипін (перорально та, як екстраполяція, парентерально). Ризик збільшення концентрацій німодипіну у плазмі крові на 50%. З огляду на це необхідно знизити дозу німодипіну пацієнтам з артеріальною гіпертензією.

Фенобарбітал і, як екстраполяція, примідон. Посилення гіперамоніємії з підвищенням ризику енцефалопатії. Показаний регулярний контроль клінічних та лабораторних показників.

Фенітоїн і, як екстраполяція, фосфенітоїн. Посилення гіперамоніємії з підвищенням ризику енцефалопатії. Показаний регулярний контроль клінічних та лабораторних показників.

Пропофол. Можливе збільшення рівня пропофолу в крові. При одночасному застосуванні з вальпроатом слід розглянути доцільність зниження дози пропофолу.

Рифампіцин. Ризик розвитку судом через посилення печінкового метаболізму вальпроату. На фоні терапії рифампіцином та після його відміни показаний клінічний нагляд, контроль лабораторних показників і, можливо, коригування дози антиконвульсанту.

Руфінамід. Можливе збільшення концентрацій руфінаміду, особливо у дітей з масою тіла менше 30 кг. Для дітей, маса тіла яких менше 30 кг, після титрування загальна доза не повинна перевищувати 600 мг/добу.

Топірамат. Збільшення гіперамоніємії та збільшення ризику розвитку енцефалопатії. Показаний регулярний контроль клінічних та лабораторних показників.

Зидовудин. Ризик збільшення побічних реакцій на зидовудин, особливо гематологічних, через зниження його метаболізму вальпроєвою кислотою. Показаний регулярний контроль клінічних та лабораторних показників. Протягом перших двох місяців комбінованого лікування необхідно виконувати загальний аналіз крові щодо наявності анемії.

Зонізамід. Посилення гіперамоніємії з підвищенням ризику розвитку енцефалопатії. Показаний регулярний контроль клінічних та лабораторних показників.

Інші види взаємодії.

Літій. Депакін® не впливає на рівень літію в сироватці крові.

Особливості застосування.

Програма запобігання вагітності.

Через високий тератогенний потенціал та високий ризик вроджених вад розвитку і порушень розвитку нервової системи у немовлят, які піддавались внутрішньоутробному впливу вальпроату, препарат Депакін® не слід застосовувати дітям жіночої статі і жінкам репродуктивного віку, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними або непереносимими. Якщо лікування іншими препаратами неможливе, вальпроат призначається відповідно до вимог Програми запобігання вагітності (див. розділ «Протипоказання» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Препарат Депакін® протипоказаний у таких ситуаціях:

- Під час вагітності, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними чи погано переносяться (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або

годування груддю»).
Жінкам репродуктивного віку, для яких не виконані умови Програми запобігання вагітності (див. розділи «Протипоказання» і «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
<u>Умови Програми запобігання вагітності.</u>
<u>Лікар, який призначає препарат, має:</u>
- кожного разу оцінювати індивідуальні обставини, залучати пацієнтку до обговорення, гарантувати її залучення, обговорювати варіанти лікування та забезпечити розуміння ризиків та заходів, необхідних для мінімізації ризиків; - оцінювати можливість настання вагітності у всіх пацієнток; - впевнитись, що пацієнтка зрозуміла та знає про ризики вроджених вад розвитку та порушень розвитку нервової системи, зокрема значимість цих ризиків для дітей, що зазнали внутрішньоутробного впливу вальпроату; - впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність проведення аналізу на вагітність перед початком лікування та у разі необхідності – протягом лікування; - порадити пацієнтці використовувати методи контрацепції та перевірити здатність пацієнтки дотримуватися безперервного застосування ефективних засобів контрацепції (додаткова інформація наведена у підрозділі «Контрацепція» цього виділеного рамкою застереження) протягом усього курсу лікування вальпроатом; - впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність регулярного (принаймні щорічного) перегляду лікування фахівцем, який має досвід лікування епілепсії; - впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність звернення до лікаря, якщо вона планує вагітність, для своєчасного обговорення цього питання та переходу на альтернативні методи лікування перед заплідненням та до початку припинення використання методів контрацепції; - впевнитись, що пацієнтка розуміє необхідність термінового звернення до свого лікаря у разі настання вагітності. - видати Інформаційний буклет для пацієнта; - впевнитись, що пацієнтка зрозуміла небезпеку та необхідні запобіжні заходи, пов'язані з використанням вальпроату (Форма щорічного інформування про ризики).
Ці умови також стосуються жінок, які наразі не є сексуально активними, за винятком тих випадків, коли, на думку лікаря, існують переконливі підстави стверджувати про відсутність ризику під час вагітності.
<u>Діти жіночої статі.</u>
- Лікар, який призначає препарат, має впевнитися у тому, що батьки/опікуни дітей жіночої статі розуміють необхідність звернутися до спеціаліста одразу ж після того, коли у дитини жіночої статі, яка приймає вальпроат, з'являться менструації. - Лікар, який призначає препарат, має впевнитися у тому, що батьки/опікуни дітей жіночої статі отримали вичерпну інформацію про ризики вроджених вад розвитку і порушень розвитку нервової системи, в тому числі ступінь цих ризиків для дітей, які зазнавали впливу вальпроату під час свого внутрішньоутробного розвитку. - У пацієнток, у яких вже почалися менструації, лікар, який призначає препарат, має щорічно виконувати переоцінку необхідності лікування вальпроатом та розглядати можливість призначення альтернативних засобів лікування. Якщо вальпроат є єдиним прийнятним засобом лікування, слід обговорити необхідність використання ефективних методів контрацепції та усі інші умови Програми запобігання вагітності. Спеціаліст має вжити усіх можливих заходів, щоб перевести дітей жіночої статі на альтернативні засоби лікування до досягнення ними періоду статевого дозрівання або дорослого віку.
<u>Аналіз на вагітність.</u> Перед початком терапії вальпроатом необхідно виключити вагітність. Лікування вальпроатом не можна починати жінкам репродуктивного віку, у яких не було отримано негативного результату аналізу на вагітність з використанням плазми крові з чутливістю щонайменше 25 мМО/мл, схваленого медичним працівником, щоб виключити непередбачене застосування препарату під час вагітності. Цей аналіз на вагітність необхідно

повторювати через регулярні проміжки часу протягом лікування. Контрацепція. Жінки репродуктивного віку, яким призначається вальпроат, повинні використовувати ефективні методи контрацепції безперервно протягом усього періоду лікування вальпроатом. Цим пацієнткам необхідно надати вичерпну інформацію з питань запобігання вагітності та направити їх для консультації з питань контрацепції, якщо вони не використовують ефективні методи контрацепції. Слід використовувати принаймні один ефективний засіб контрацепції (бажано незалежну від користувача форму, таку як внутрішньоматковий пристрій або імплант) або два взаємодоповнюючі засоби контрацепції, один з яких має бути бар'єрним. При виборі методу контрацепції у кожному випадку необхідно оцінити індивідуальні обставини із залученням пацієнтки до обговорення, щоб забезпечити її активну участь та дотримання вибраних запобіжних заходів. Навіть якщо у пацієнтки відмічається аменорея, вона має виконувати усі рекомендації з ефективної контрацепції.
Естрогенвмісні препарати. Одночасне застосування вальпроату з препаратами, що містять естрогени, в тому числі з естрогенвмісними гормональними контрацептивами, потенційно може знизити ефективність вальпроату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Лікарі, які призначають цей препарат, мають здійснювати контроль клінічної відповіді (контроль перебігу епілепсії) на початку застосування естрогенвмісних засобів або у разі їхньої відміни. Навпаки, вальпроат не знижує ефективність гормональних контрацептивів.
Щорічний перегляд лікування спеціалістом. Спеціаліст повинен принаймні щорічно переоцінювати, чи є вальпроат найбільш прийнятним засобом лікування для цієї пацієнтки. Спеціаліст має обговорювати Форму щорічного інформування про ризики на початку лікування та під час кожного щорічного перегляду лікування і впевнитися у тому, що пацієнтка розуміє наведену у ній інформацію. Форма щорічного інформування про ризики має бути належним чином заповнена і підписана лікарем, який призначає препарат, і пацієнткою (або її законним представником).
Планування вагітності. Якщо жінка планує завагітніти, спеціаліст, досвідчений у веденні епілепсії, повинен виконати переоцінку лікування вальпроатом та розглянути можливість застосування альтернативних засобів лікування. Необхідно вжити усіх можливих заходів, щоб перевести пацієнтку на прийнятні альтернативні засоби лікування до зачаття дитини та до припинення застосування методів контрацепції (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). Якщо таке переведення неможливе, необхідно надати додаткові консультації стосовно ризиків, пов'язаних з вальпроатом, для ненародженої дитини, щоб забезпечити жінку належною інформацією для прийняття інформованого рішення стосовно планування сім'ї.
Вагітність. Якщо жінка, яка приймає вальпроат, завагітніє, її необхідно негайно направити до спеціаліста для переоцінки лікування вальпроатом та розгляду можливості застосування альтернативних засобів лікування. Вагітних пацієнток, які отримували вальпроат під час вагітності, та їхніх партнерів слід направити до спеціаліста з досвідом у тератології для проведення оцінки та консультування щодо лікування препаратом під час вагітності (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
Провізор має впевнитися, що:
• при кожному відпуску вальпроату пацієнтці надається картка пацієнта і пацієнтка розуміє наведену у ній інформацію; • пацієнткам рекомендується не припиняти прийом вальпроату і негайно звернутися до спеціаліста у разі запланованої або підозрюваної вагітності.
Навчальні матеріали. Для допомоги медичним працівникам і пацієнтам з питань уникнення застосування вальпроату під час вагітності власник реєстраційного посвідчення надає навчальні матеріали для звернення додаткової уваги на застереження щодо тератогенності (здатності викликати вроджені вади розвитку) і фетотоксичності (здатності викликати порушення розвитку нервової системи) вальпроату та для ознайомлення з інструкціями щодо застосування вальпроату жінкам репродуктивного віку та з детальною інформацією про вимоги Програми

запобігання вагітності. Інформаційний буклет для пацієнта та картка пацієнта мають бути видані усім жінкам репродуктивного віку, які застосовують вальпроат.

Необхідно використовувати та належним чином заповнювати і підписувати Форму щорічного інформування про ризики на момент початку лікування та при кожному щорічному перегляді лікування вальпроатом спеціалістом і пацієнткою (або її законним представником).

Посилення судом. Як і при застосуванні будь-яких протиепілептичних засобів, прийом вальпроату, замість покращення стану, може призводити до оборотного посилення частоти і тяжкості судом (в тому числі епілептичного статусу) або до появи нового типу судом. Пацієнтам необхідно рекомендувати негайно звернутися до свого лікаря у разі посилення судом (див. розділ «Побічні реакції»).

Ці судоми необхідно диференціювати з тими, що можуть спостерігатися внаслідок фармакокінетичної взаємодії (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), токсичність (ураження печінки або енцефалопатія, див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції») або передозування.

Оскільки цей лікарський засіб метаболізується до вальпроєвої кислоти, його не можна комбінувати з іншими лікарськими засобами, що зазнають такої ж трансформації, для уникнення передозування вальпроєвої кислоти (наприклад із вальпроатом семінатрію, вальпромідом).

Захворювання печінки.

Умови виникнення. Відзначено виняткові випадки ураження печінки із тяжкими, а іноді летальними клінічними наслідками. Найвищий ризик, спостерігається у немовлят і дітей віком до 3 років з тяжкою епілепсією, зокрема це стосується дітей з ураженням головного мозку, розумовою відсталістю та/або генетично зумовленими метаболічними або дегенеративними захворюваннями.

У дітей віком від 3 років цей ризик значно знижується і поступово зменшується з віком.

У більшості випадків таке ураження печінки відзначалося протягом перших 6 місяців лікування, зазвичай протягом 2–12 тижнів, та найчастіше – при комплексній протиепілептичній терапії.

Ознаки, на які слід звернути увагу. Ранній діагноз базується на клінічній картині. Зокрема, слід враховувати симптоми, що можуть передувати жовтяниці, особливо у пацієнтів групи ризику (див. вище «Умови виникнення»):

- неспецифічні симптоми, якіщо з'являються раптово, наприклад астения, анорексія, летаргія, сонливість, які іноді пов'язані з повторними випадками блювання та болу у животі;
- у пацієнтів з епілепсією – рецидив епілептичних нападів, незважаючи на належне дотримання рекомендацій з терапії.

Пацієнта (або його рідних, якщо пацієнт – дитина) слід поінформувати про необхідність негайно звернутися по медичну допомогу при появі таких симптомів. Необхідно негайно обстежити пацієнта, включаючи проведення клінічних обстежень та лабораторних досліджень функції печінки.

Виявлення. Дослідження функції печінки слід провести до початку терапії, а потім регулярно протягом перших 6 місяців лікування, особливо у пацієнтів групи підвищеного ризику. Необхідно наголосити, що на фоні застосування препарату, як і при застосуванні більшості протиепілептичних препаратів, може виникати окреме і транзиторне підвищення рівнів трансаміназ без клінічних ознак, особливо на початку терапії. У такому випадку рекомендується виконати більш розгорнуте лабораторне дослідження (зокрема, із визначенням протромбінового часу), переглянути за необхідності дозування препарату і повторювати аналізи з огляду на динаміку показників. Крім звичайних досліджень, найбільш інформативними є дослідження, що відображують синтез білка, особливо ПЧ (протромбіновий час). У разі підтвердження патологічно низького рівня ПЧ, особливо у зв'язку з іншими біологічними патологічними показниками (значне зниження рівнів фібриногену та факторів коагуляції, підвищення рівня білірубину та печінкових ферментів) необхідно негайно припинити терапію препаратом Депакін®. Як застережний захід та при одночасній терапії саліцилатами слід також припинити їх застосування, оскільки вони мають такий самий метаболічний шлях.

Панкреатит. Дуже рідко спостерігалися випадки панкреатиту, іноді з летальним наслідком. Він може виникати незалежно від віку пацієнта та тривалості лікування, особливо високий цей ризик у дітей раннього віку. Панкреатит з несприятливим клінічним наслідком, як правило, спостерігається у дітей молодшого віку або у пацієнтів з тяжкою епілепсією, ураженням головного мозку або у тих, хто отримує політерапію протиепілептичними препаратами.

Якщо панкреатит розвивається на тлі печінкової недостатності, то ризик виникнення летальних випадків значно зростає.

У разі виникнення гострого болю в животі або таких шлунково-кишкових симптомів, як нудота, блювання та/або відсутність апетиту, слід зважити діагноз панкреатиту і пацієнтам з підвищеними рівнями ферментів підшлункової залози необхідно відмінити препарат та вжити необхідних заходів альтернативної терапії.

Дітям віком до 3 років препарат Депакін® слід застосовувати лише як монотерапію. Пацієнтам цієї вікової групи терапію слід розпочинати лише після порівняння клінічних переваг та ризику ураження печінки або розвитку панкреатиту.

Рекомендується виконувати аналізи крові (розгорнутий загальний аналіз крові із визначенням вмісту тромбоцитів, оцінка часу кровотечі і показників зсідання крові) до призначення препарату, потім через 15 днів та при завершенні лікування, а також перед проведенням будь-яких хірургічних втручань і у разі виникнення гематом або спонтанних кровотеч (див. розділ «Побічні реакції»).

Слід уникати одночасного призначення дітям похідних саліцилатів у зв'язку з ризиком гепатотоксичності і ризиком кровотеч.

У пацієнтів з нирковою недостатністю слід враховувати підвищені концентрації вальпроєвої кислоти в кровообігу і відповідним чином знижувати дозу препарату.

Цей лікарський засіб протипоказаний до застосування пацієнтам з недостатністю ферментів циклу сечовини. У таких пацієнтів було описано декілька випадків гіперамоніємії зі ступором або комою (див. розділ «Протипоказання»).

Дітям, в анамнезі яких є печінкові та шлунково-кишкові розлади нез'ясованого походження (відсутність апетиту, блювання, гострі епізоди цитолізу), епізоди летаргії або коми, затримка розумового розвитку або у сімейному анамнезі яких відмічаються випадки смерті новонародженого або немовляти, перед початком будь-якої терапії вальпроатом необхідно виконати аналізи з оцінкою метаболічних показників та особливо тести з оцінки вмісту аміаку в крові натще і після прийому їжі.

Хоча відомо, що цей лікарський засіб обумовлює імунологічні розлади лише у виняткових випадках, пацієнтам із системним червоним вовчаком слід зважити співвідношення користь/ризик.

На початку лікування слід проінформувати пацієнта про ризик збільшення маси тіла, і для зведення цього ефекту до мінімуму необхідно вжити відповідних заходів, які мають стосуватися переважно раціону харчування.

Суїцидальні думки і поведінка. Повідомлялося про випадки виникнення суїцидальних думок і поведінки у пацієнтів, що лікувалися протиепілептичними препаратами за декількома показаннями. Метааналіз даних, отриманих у ході рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень протиепілептичних препаратів, також показав невелике збільшення ризику появи суїцидальних думок і поведінки. Механізм цього ефекту невідомий, і доступні на сьогодні дані не дають можливості виключити підвищення цього ризику на фоні застосування вальпроату.

У зв'язку з цим слід спостерігати за станом пацієнтів для своєчасного виявлення суїцидальних думок та поведінки і призначати належну терапію. Пацієнтів (та осіб, які за ними доглядають) слід попереджати, що при появі ознак суїцидальних думок або поведінки слід негайно звернутися по медичну допомогу.

Пацієнти з відомим або підозрюваним мітохондріальним захворюванням. Вальпроат може провокувати або погіршувати клінічні ознаки існуючих мітохондріальних захворювань, викликаних мутаціями мітохондріальної ДНК, а також ядерного гена, що кодує мітохондріальний фермент полімерази гамма (POLG).

Зокрема, у пацієнтів зі спадковими нейрометаболічними синдромами, викликаними мутаціями у гені POLG (наприклад із синдромом Альперса – Гуттенлохера), повідомлялося про випадки спричиненої вальпроатом гострої печінкової недостатності та випадки смерті через порушення функції печінки. Пов'язані з POLG порушення слід підозрювати у пацієнтів, які мають випадки пов'язаних з POLG порушень у родинному анамнезі або у яких є симптоми, що вказують на існування такого порушення, в тому числі (але не обмежуючись нижченаведеним) енцефалопатію нез'ясованого походження, рефрактерну епілепсію (вогнищева, міоклонічна), епілептичний статус на момент обстеження, відставання у розвитку, регресію психомоторних функцій, аксональну сенсомоторну нейропатію, міопатію, мозочкову атаксію, офтальмоплегію або ускладнену мігрень з потиличною аурую. Дослідження на наявність мутації POLG слід виконувати відповідно до поточної клінічної практики діагностичної оцінки таких порушень (див. розділ «Протипоказання»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Цей лікарський засіб не рекомендується призначати одночасно з ламотриджином і пенемами (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Оскільки цей лікарський засіб містить сахарозу і сорбітол, не рекомендується застосовувати його пацієнтам з непереносимістю фруктози, синдромом мальабсорбції глюкози і галактози або недостатністю сахарази-ізомальтази (рідкісні спадкові захворювання).

Цей лікарський засіб містить 13,88 мг натрію на 100 мг вальпроату натрію. Це необхідно брати до уваги пацієнтам, що дотримуються суворої дієти з низьким вмістом натрію.

Цей лікарський засіб містить парагідроксибензоати і може викликати алергічні реакції (можливо, сповільненого типу).

Когнітивні або екстрапірамідні розлади. Когнітивні або екстрапірамідні розлади можуть супроводжуватися ознаками атрофії головного мозку за даними візуалізаційних обстежень. Через це цей тип клінічної картини може помилково інтерпретуватися як деменція або хвороба Паркінсона. Ці розлади є оборотними після відміни препарату (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнтів із супутнім дефіцитом карнітин-пальмітоїлтрансферази (КПТ) типу II слід попередити про підвищений ризик розвитку рабдоміолізу при прийомі вальпроату.

Алкоголь. Під час лікування вальпроатом не слід вживати алкогольні напої.

Вплив на діагностичні методи. Оскільки вальпроат виводиться в основному нирками, частково у формі кетонових тіл, аналіз сечі на кетонові тіла може дати хибнопозитивний результат у пацієнтів з цукровим діабетом.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вальпроат протипоказаний (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»):
- під час вагітності, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними чи погано переносяться;
- жінкам репродуктивного віку, для яких не виконані умови Програми запобігання вагітності.

Вагітність.

Тератогенність і вплив на розвиток нервової системи.

Застосування вальпроату у формі монотерапії або у складі політерапії асоціюється з несприятливими клінічними наслідками вагітності. Доступні дані свідчать про те, що політерапія протиепілептичними лікарськими засобами, до яких входить вальпроат, асоціюється з підвищенням ризику вроджених вад розвитку у порівнянні з монотерапією вальпроатом.

Вроджені вади розвитку.

Дані, отримані при метааналізі, в який було включено дослідження-реєстри та когортні дослідження, показали, що у 10,73 % дітей, народжених жінками з епілепсією, які отримували монотерапію вальпроатом під час вагітності, були вроджені вади розвитку (95 % ДІ: 8,16 – 13,29). Такий ризик найбільш частих вад розвитку є вищим, ніж в загальній популяції, де ризик становить приблизно 2–3 %. Цей ризик є дозозалежним, проте встановити граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається.

Наявні дані свідчать про збільшену частоту малих та значних вад розвитку. Найбільш часті вади розвитку включають дефекти розвитку нервової трубки (приблизно 2–3 %), лицевий дизморфізм, незрощення верхньої губи та піднебіння, краніостеноз, дефекти розвитку серця, нирок та сечостатевої системи (особливо гіпоспадія), дефекти розвитку кінцівок (в тому числі білатеральну аплазію променевої кістки) та множинні аномалії різних систем організму.

Порушення розвитку нервової системи.

Наявні дані свідчать про те, що внутрішньоутробна експозиція вальпроату збільшує ризик виникнення порушень розвитку нервової системи у дітей, які піддавались його впливу. Цей ризик, ймовірно, є дозозалежним, проте встановити на підставі наявних даних граничне значення дози, нижче якого ризик відсутній, не вдається. Точний період вагітності, під час якого існує ризик даних ефектів, не визначений, і можливість ризику впродовж усього періоду вагітності не може бути виключена.

Дослідження з участю дітей дошкільного віку, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, показали, що приблизно в 30–40 % випадків відзначались затримки їхнього розвитку, такі як затримка розвитку мовлення та ходьби, зниження інтелектуальних функцій, недостатні мовні навички (розмовна мова та розуміння мови) та порушення пам'яті.

Коефіцієнт інтелекту (IQ), що визначався у дітей шкільного віку (віком 6 років), які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, був у середньому на 7–10 балів нижчим, ніж у дітей, які піддавались впливу інших протиепілептичних засобів. Хоча роль інших факторів не може бути виключена, є доказові дані про те, що ризик зниження інтелектуальних функцій у дітей, які піддавались впливу вальпроату, може не залежати від материнського рівня IQ.

Дані щодо довгострокових наслідків є обмеженими.

Наявні дані свідчать, що у дітей, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, існує підвищений ризик розладів аутистичного спектра (приблизно в 3 рази) та дитячого аутизму (приблизно в 5 разів) у порівнянні із загальною досліджуваною популяцією.

Обмежені дані свідчать, що у дітей, які при внутрішньоутробному розвитку піддавались впливу вальпроату, з більшою ймовірністю можуть розвинути симптоми синдрому порушення уваги з гіперактивністю.

Жінки репродуктивного віку. Препарат Депакін® не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку, за винятком випадків, коли інші засоби лікування є неефективними або погано переносяться пацієнткою. У разі неможливості застосування інших засобів лікування препарат Депакін® можна призначити лише за умови дотримання вимог Програми запобігання вагітності (див. розділ «Особливості застосування»), зокрема:

- пацієнтка не є вагітною (негативні результати аналізу на вагітність з використанням плазми крові з чутливістю щонайменше 25 мМО/мл на початку лікування та періодично під час лікування);
- пацієнтка використовує принаймні один ефективний метод контрацепції;
- пацієнтка поінформована про ризики застосування вальпроату під час вагітності.

Жінкам репродуктивного віку необхідно виконувати повторну оцінку співвідношення користь/ризик через регулярні інтервали часу на фоні лікування (принаймні щорічно).

Естрогенвмісні препарати. Препарати, що містять естрогени, в тому числі естрогенвмісні гормональні контрацептиви, можуть збільшувати кліренс вальпроату, що, як вважається, у свою чергу призводить до зниження концентрацій вальпроату в сироватці крові та потенційно може знизити ефективність вальпроату (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Якщо жінка планує вагітність. Лікування вальпроатом жінок, які планують завагітніти або які є вагітними, необхідно переоцінити спеціалісту, досвідченому у лікуванні епілепсії. По можливості потрібно вжити всіх заходів щодо заміни препарату жінкам, які планують завагітніти, відповідним альтернативним методом лікування перед заплідненням та до припинення застосування методів контрацепції (див. розділ «Особливості застосування»). Якщо таке переведення неможливе, необхідно надати додаткову консультацію стосовно ризику

застосування вальпроату для ненародженої дитини, щоб забезпечити жінку належною інформацією для прийняття інформованого рішення стосовно планування сім'ї.

Прийом препаратів фолієвої кислоти до вагітності та на початку вагітності може знизити ризик виникнення дефектів нервової трубки, які є частими при усіх вагітностях. Проте наявні дані не підтверджують, що це запобігає пологовим дефектам чи вадам розвитку через експозицію вальпроату.

Вагітні жінки. Застосування вальпроату для лікування епілепсії протипоказано під час вагітності, за винятком випадків, коли відсутнє відповідне альтернативне лікування (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Якщо жінка, яка приймає вальпроат, завагітніє, її необхідно негайно направити до спеціаліста для розгляду можливості застосування альтернативних засобів лікування.

Під час вагітності тоніко-клонічні напади та епілептичний статус з гіпоксією у жінки можуть супроводжуватися особливим ризиком смерті вагітної і плода.

Якщо незважаючи на відомі ризики застосування вальпроату під час вагітності та після ретельного розгляду можливості застосування альтернативних засобів лікування у виняткових обставинах вагітна жінка має отримувати вальпроат для лікування епілепсії, рекомендується нижчезазначене.

Слід застосовувати найнижчу ефективну дозу та розділити добову дозу вальпроату на кілька доз для прийому впродовж дня. Застосування лікарської форми з пролонгованою дією більш прийнятне у порівнянні з іншими лікарськими формами для уникнення високих пікових концентрацій в плазмі крові (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Усіх вагітних пацієнток, які отримували вальпроат під час вагітності, та їхніх партнерів слід направити до спеціаліста з досвідом у тератології для проведення оцінки та консультування щодо лікування препаратом під час вагітності.

Необхідно проводити спеціалізований пренатальний моніторинг з метою виявлення можливих дефектів розвитку нервової трубки плода чи інших вад розвитку.

Перед пологами. Перед пологами у вагітної слід виконати аналізи з оцінкою показників згортання крові, включаючи, зокрема, визначення вмісту тромбоцитів, рівнів фібриногену та часу згортання крові (активованій частковий тромбопластиновий час, аЧТЧ).

Ризик в неонатальний період. Дуже рідко повідомлялося про випадки геморагічного синдрому в новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час вагітності. Даний геморагічний синдром пов'язаний з тромбоцитопенією, гіпофібриногенемією та/або зниженням рівня інших факторів згортання крові. Також повідомлялось про афібриногенемію, що може призвести до летального наслідку. Проте потрібно відрізнити цей синдром від зниження рівня вітаміну К, спричиненого фенобарбіталом та індукторами ферментів. Нормальні результати оцінки показників гемостазу у матері не дають можливості виключити порушення гемостазу у її новонародженої дитини. У зв'язку з цим у новонароджених потрібно визначити кількість тромбоцитів, рівень фібриногену в плазмі крові, провести коагуляційні проби та визначити фактори згортання крові одразу після народження.

Повідомлялося про випадки гіпоглікемії в новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час третього триместру вагітності.

Повідомлялося про випадки гіпотиреозу в новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час вагітності.

У новонароджених, чиї матері приймали вальпроат під час останнього триместру вагітності, може розвинути синдром відміни (зокрема, у вигляді нервового збудження, роздратованості, підвищеної збудливості, підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, гіперкінезії, тонічних розладів, тремору, судом та розладів смоктання).

Контроль стану новонароджених/дітей старшого віку. У дітей, які зазнали впливу вальпроату під час свого внутрішньоутробного розвитку, слід здійснювати ретельний контроль показників нервово-психічного розвитку і за необхідності якомога раніше призначити відповідне лікування.

Годування груддю. Вальпроат екскретується в грудне молоко людини в концентрації, що становить від 1 до 10 % його рівня у плазмі крові матері. У новонароджених/немовлят, чиї

матері отримували лікування цим препаратом, спостерігались розлади з боку крові (див. розділ «Побічні реакції»).

Рішення щодо того, припинити годування груддю чи припинити/утриматись від прийому препарату Депакін®, слід приймати з огляду на користь грудного вигодовування для дитини та користь лікування для жінки.

Фертильність.

Були повідомлення про випадки аменореї, полікістозу яєчників та підвищення рівнів тестостерону в жінок, які приймали вальпроат (див. розділ «Побічні реакції»). Застосування вальпроату може також призвести до порушення фертильної функції в чоловіків (зокрема, до зниження рухливості сперматозоїдів) (див. розділ «Побічні реакції»). У випадках, про які було повідомлено, зазначається, що фертильна дисфункція є оборотною та зникає після припинення лікування препаратом.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Пацієнтів, особливо тих, що керують автомобілем або використовують інші механізми, необхідно попередити про небезпеку виникнення сонливості, особливо у разі комбінованої протиепілептичної терапії або у разі комбінації препарату з іншими лікарськими засобами, які спричиняють сонливість.

Спосіб застосування та дози.

Діти жіночої статі, жінки репродуктивного віку.

Лікування вальпроатом повинно бути ініційоване та контролюватися спеціалістом, який має досвід лікування епілепсії.

Вальпроат не слід застосовувати дітям жіночої статі і жінкам репродуктивного віку, за винятком випадків, коли інші методи лікування є неефективними або непереносимими. В цьому випадку вальпроат призначається відповідно до вимог Програми запобігання вагітності (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»).

Препарат призначений для перорального застосування. Для відкриття флакона необхідно натиснути на кришку та повернути її. Після застосування препарату флакон необхідно ретельно закрити. Сироп слід приймати лише за допомогою шприца для перорального введення (з поршнем білого кольору), що постачається в коробці з препаратом. Доза на одне введення вказана на поршні шприца (дозуючого пристрою). Дозу можна побачити безпосередньо на шкалі, що нанесена на дозуючий пристрій, з градуюванням кожні 20 мг від 10 мг до 260 мг та проміжним градуюванням 10 мг. Для проміжних доз дозу, що призначається в міліграмах, слід розрахувати, а потім округлити до найближчої відповідної позначки градуювання з урахуванням половини між позначками градуювання.

Препарат бажано приймати під час їди, розділивши добову дозу

- на 2 прийоми – для дітей віком до 1 року,
- на 3 прийоми – для дітей віком від 1 року.

Середня добова доза становить:

- *немовлята та діти*: 30 мг/кг маси тіла (перевагу при застосуванні слід надавати сиропу, пероральному розчину або гранулам пролонгованої дії);
- *підлітки та дорослі*: 20–30 мг/кг маси тіла (перевагу при застосуванні слід надавати таблеткам, таблеткам пролонгованої дії або гранулам пролонгованої дії).

Цей лікарський засіб має призначатися у міліграмах.

Флакон із сиропом укомплектований шприцом (дозуючий пристрій) для перорального введення препарату.

Початок лікування. Оптимальної дози для пацієнта, який вже застосовує протиепілептичні засоби, що замінюються препаратом Депакін®, слід досягати поступово, приблизно протягом 2 тижнів. Потім, залежно від ефективності лікування, зменшувати дозу іншого протиепілептичного засобу.

Для пацієнта, який не застосовує інші протиепілептичні препарати, дозу збільшувати поступово кожні 2–3 дні, щоб досягти оптимальної дози приблизно протягом тижня.

У разі необхідності комбінованого лікування з іншими протиепілептичними препаратами їх додавати поступово (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти. Препарат можна застосовувати в педіатричній практиці.

З лікарських форм для перорального застосування для призначення дітям віком до 11 років найкраще підходить сироп.

Передозування. Клінічна картина тяжкого гострого передозування зазвичай включає більш або менш глибоку кому без збудження з гіпотонією м'язів, гіпорексисом, міозом, ослабленням автономної дихальної функції та метаболічним ацидозом, артеріальною гіпотензією та судинним колапсом/шоком.

Описано декілька випадків розвитку внутрішньочерепної гіпертензії, пов'язаної з набряком мозку.

Невідкладна допомога в стаціонарі повинна включати: у разі необхідності – промивання шлунка, забезпечення ефективного діурезу, постійне спостереження стану серцево-судинної та дихальної систем. У дуже тяжких випадках при необхідності слід проводити екстрауренальне очищення крові.

Загалом прогноз такого передозування є сприятливим. Однак відомі декілька випадків з летальним наслідком.

Наявність вмісту натрію у складі вальпроату може призвести до гіпернатріємії при передозуванні.

Побічні реакції.

Побічні ефекти класифікуються залежно від частоти розвитку: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$); дуже рідко ($\geq 1/10\,000$), частота невідома (не можна оцінити за доступними даними).

Вроджені, родинні та генетичні розлади. Вроджені вади розвитку та порушення розвитку нервової системи (див. розділ «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Розлади з боку крові та лімфатичної системи.

Часто: анемія, тромбоцитопенія.

Повідомлялося про випадки дозозалежної тромбоцитопенії, які, як правило, виявлялися у систематичному порядку і не мали жодних клінічних наслідків.

У пацієнтів з асимптомною тромбоцитопенією просте зниження дози лікарського засобу, якщо можливо, з урахуванням рівня тромбоцитів і контролю захворювання, зазвичай призводить до усунення тромбоцитопенії.

Нечасто: лейкопенія, панцитопенія.

Рідко: аплазія кісткового мозку або еритроцитарна аплазія, агранулоцитоз, макроцитарна анемія, макроцитоз.

Результати досліджень.

Часто: збільшення маси тіла*.

Рідко: зниження рівня факторів коагуляції (щонайменше одного), патологічні результати тестів на коагуляцію (наприклад подовження протромбінового часу, подовження активованого часткового тромбoplastинного часу, подовження тромбінового часу, підвищення показника міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС)) (див. розділи «Особливості застосування» та «Застосування у період вагітності або годування груддю»), дефіцит вітаміну В8 (біотину) / дефіцит біотинідази.

* Оскільки збільшення маси тіла є фактором ризику для синдрому полікістозу яєчників, слід ретельно контролювати масу тіла пацієнток (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку нервової системи.

Дуже часто: тремор.

Часто: екстрапірамідні розлади**, ступор*, седація, судоми*, погіршення пам'яті, головний біль, ністагм, нудота або запаморочення.

Нечасто: кома*, енцефалопатія*, летаргія*, оборотний синдром паркінсонізму**, атаксія, парестезія.

Рідко: диплопія, когнітивні порушення з поступовим початком та прогресуючим розвитком (що можуть прогресувати аж до повної деменції), які були оборотними протягом кількох тижнів або кількох місяців після відміни препарату**.

** Повідомлялося про випадки ступору або летаргії, що іноді призводили до транзиторної коми (енцефалопатії) після відміни препарату або зниження його дози. Найчастіше такі стани виникають при комплексному лікуванні (особливо із застосуванням фенобарбіталу або топірамату) або після різкого збільшення дози вальпроату натрію.*

*** Ці симптоми можуть супроводжуватися ознаками атрофії головного мозку за даними візуалізаційних обстежень.*

Розлади з боку органів слуху та вушного каналу.

Часто: втрата слуху.

Розлади з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння.

Нечасто: плевральний випіт.

Шлунково-кишкові розлади.

Дуже часто: нудота.

Часто: блювання, захворювання ясен (в основному гіперплазія ясен), стоматит, біль в епігастральній ділянці, діарея, які можуть спостерігатися на початку лікування та зазвичай минають через кілька днів без необхідності відмінити препарат.

Нечасто: панкреатит, іноді з летальним наслідком, який вимагає негайної відміни препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку нирок та сечовивідного тракту.

Часто: нетримання сечі.

Нечасто: ниркова недостатність.

Рідко: енурез, тубулоінтерстиційний нефрит.

Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Часто: транзиторне та/або дозозалежне випадіння волосся, ураження нігтів та нігтьового ложа.

Нечасто: ангіоневротичний набряк, шкірні реакції, ураження волосся (такі як незвичайна текстура волосся, зміна кольору волосся, аномальний ріст волосся).

Рідко: токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, мультиформна еритема, синдром гіперчутливості до препарату, DRESS-синдром (синдром медикаментозного висипання з еозинofilією та системною симптоматикою) або синдром медикаментозної гіперчутливості до препарату.

Ендокринні розлади.

Нечасто: синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, гіперандрогенія (гірсутизм, вірилізм, акне, андрогенна алопеція та/або збільшення рівнів андрогенних гормонів).

Рідко: гіпотиреоз (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Метаболічні та аліментарні розлади.

Часто: гіпонатріємія.

Рідко: гіперамоніємія* (див. розділ «Особливості застосування»), ожиріння.

** Повідомлялося про поодинокі випадки помірної гіперамоніємії без будь-яких істотних змін у результатах стандартних тестів з оцінки функції печінки, особливо на фоні політерапії. При відсутності клінічних симптомів припинення лікування не є необхідним. Однак якщо гіперамоніємія супроводжується неврологічними симптомами (що можуть навіть прогресувати до коми), необхідні додаткові обстеження (див. також розділ «Особливості застосування»).*

Доброякісні, злоякісні та невизначені новоутворення(в тому числі кісти та поліпи).

Рідко: мієлодиспластичні синдроми.

Розлади з боку судин.

Часто: кровотеча (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальні розлади.

Нечасто: гіпотермія, нетяжкі периферичні набряки.

Гепатобіліарні розлади.

Часто: ураження печінки (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Часто: дисменорея.

Нечасто: аменорея.

Рідко: вплив на сперматогенез (зокрема зниження рухливості сперматозоїдів) (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»), полікістозні яєчники.

Розлади з боку опорно-рухового апарату, сполучної тканини та кісток.

Нечасто: зниження мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенія, остеопороз, переломи у пацієнтів, які отримували тривале лікування вальпроатом. Механізм, за допомогою якого вальпроат впливає на метаболізм кісткової тканини, не визначений.

Рідко: гострий системний червоний вовчак (див. розділ «Особливості застосування»), рабдоміоліз (див. розділ «Особливості застосування»).

Розлади з боку психіки.

Часто: сплутаність свідомості, галюцинації, агресія*, збудження*, синдром дефіциту уваги*.

Рідко: поведінкові розлади*, психомоторна гіперактивність*, труднощі з навчанням*.

** Ці ефекти спостерігаються переважно у дітей.*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Цей лікарський засіб підлягає додатковому моніторингу. Це дасть змогу швидко ідентифікувати нову інформацію з безпеки.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після схвалення лікарського засобу дозвоільними органами є важливою процедурою. Це дає змогу здійснювати постійний моніторинг співвідношення користь/ризик застосування цього лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про усі підозрювані побічні реакції через національну систему повідомлень.

Термін придатності. 2 роки.

Термін придатності після відкриття флакона – 1 місяць.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C.

Упаковка. № 1: по 150 мл у флаконі; по 1 флакону з дозуючим пристроєм в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Юнітер Ліквід Мануфекчурінг, Франція.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

1-3, але де ля Нест, З.І. ен Сігал, 31770 КОЛОМЬ'Є, Франція

Заявник. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Україна.