

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΜΕ ΤΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ, ΤΗ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ, ΤΗΝ
ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΤΗΝ ΟΔΟ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΚΑΙ
ΤΟΥΣ ΚΑΤΟΧΟΥΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΣΤΑ ΚΡΑΤΗ ΜΕΛΗ**

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Τσεχική Δημοκρατία	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 300 mg	300 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Τσεχική Δημοκρατία	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 500 mg	500 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Γερμανία	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten	300 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Γερμανία	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten	500 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ιταλία	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	300 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ιταλία	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	500 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten	300 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Λουξεμβούργο	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten	500 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ολλανδία	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 300 mg	300 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ολλανδία	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 500 mg	500 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Πολωνία	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg	199,8 mg + 87 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Πολωνία	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg	333 mg + 145 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Quinta do Pinheiro - Edifício Tejo 6º Piso P-2790-143 Portugal	Ácido Valpróico Ratiopharm 300 mg Comprimidos de libertação prolongada	300 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Πορτογαλία	Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Quinta do Pinheiro - Edifício Tejo 6º Piso P-2790-143 Portugal	Ácido Valpróico Ratiopharm 500 mg Comprimidos de libertação prolongada	500 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Σλοβακία	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro ratiopharm Chrono	500 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση
Ηνωμένο Βασίλειο	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 300 mg (prolonged release) tablets	300 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση

<u>Κράτος μέλος</u>	<u>Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας</u>	<u>Επινοηθείσα Ονομασία</u>	<u>Περιεκτικότητα</u>	<u>Φαρμακοτεχνική μορφή</u>	<u>Οδός χορήγησης</u>
Ηνωμένο Βασίλειο	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 500 mg (prolonged release) tablets	500 mg	Δισκίο παρατεταμένης αποδέσμευσης	Από στόματος χρήση

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

**ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ
ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ
ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΜΕΑ**

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΟΥ VALPROATE-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG RETARDTABLETTEN ΚΑΙ ΣΥΝΑΦΕΙΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ (βλ. Παράρτημα Ι)

Η διπολική διαταραχή είναι σοβαρή πνευματική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζοντα επεισόδια μανίας και κατάθλιψης. Πρόκειται για υποτροπιάζουσα συναισθηματική νόσο αποτέλεσμα της οποίας είναι η σημαντική δυσχέρεια και η δυσλειτουργία, αξιολογείται δε ως μία εκ των 30 κορυφαίων αιτιών αναπηρίας σε ολόκληρο τον κόσμο.

Η θεραπεία της διπολικής διαταραχής συνίσταται στη διαχείριση του τρέχοντος επεισοδίου διακύμανσης της διάθεσης και στην πρόληψη της υποτροπής επεισοδίων με διακύμανση της διάθεσης. Παρά το ότι η παθογένεση της διπολικής διαταραχής παραμένει ασαφής, είναι γνωστό ότι οι σταθεροποιητές διάθεσης, όπως το βαλπροϊκό, μπορούν να αποτρέψουν την υποτροπή της.

Μεταξύ των σταθεροποιητών της διάθεσης, το λίθιο είναι αυτό με το πλέον μακρόχρονο ιστορικό σχετικά με τις επιδόσεις και, συνεπώς, αποτελεί εύλογα θεραπεία πρώτης επιλογής. Εντούτοις, πρόσφατες εκτιμήσεις δείχνουν ότι έως και το 40% των ασθενών με διπολική διαταραχή δεν αποκρίνονται ή αποκρίνονται μερικώς στη θεραπεία λιθίου. Επιπλέον, υπάρχει σημαντικός κίνδυνος λόγω του στενού θεραπευτικού εύρους της συγκεκριμένης ουσίας. Τα αντισπασμωδικά φάρμακα αποτελούν όλο και περισσότερο εναλλακτική θεραπεία.

Το βαλπροϊκό είναι μια ευρέως γνωστή αντιεπιληπτική ουσία. Στα περισσότερα κράτη μέλη της ΕΕ το βαλπροϊκό διαθέτει και άδεια κυκλοφορίας (ως βαλπροϊκό οξύ, βαλπροϊκό νάτριο, βαλπροϊκό ημινάτριο) για τη θεραπεία ασθενών με διπολική διαταραχή (εγκεκριμένο σε 25 ευρωπαϊκές χώρες, σε 21 εκ των οποίων με ένδειξη θεραπείας πρώτης γραμμής).

Οι Κάτω Χώρες ήγειραν ανησυχίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφαλή χρήση του Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (και τις συναφείς ονομασίες) για την οξεία θεραπεία μανιακών επεισοδίων και την πρόληψη της υποτροπής επεισοδίων με διακύμανση της διάθεσης σε ασθενείς με διπολική διαταραχή. Επισημάνθηκε ότι ενώ η ένδειξη υπάρχει σε πολλά κράτη μέλη, η συνεχής αποτελεσματικότητα στην οξεία μανία και στην πρόληψη της υποτροπής των επεισοδίων με διακύμανση της διάθεσης δεν έχει καταδειχθεί σαφώς σε καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες που πληρούν τις απαιτήσεις του επεξηγηματικού σημειώματος της CHMP σχετικά με την κλινική διερεύνηση φαρμακευτικών προϊόντων για τη θεραπεία και την πρόληψη της διπολικής διαταραχής (CPMP/EWP/567/98).

1. Αποτελεσματικότητα

1.1 Μανία

Για την υποστήριξη της ένδειξης περί διπολικής διαταραχής οι ΚΑΚ υπέβαλαν διάφορες δημοσιευμένες μελέτες. Τα αποδεικτικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού στη θεραπεία της διπολικής διαταραχής προέρχονται από δεκαέξι τυχαιοποιημένες συγκριτικές, διπλές-τυφλές ή ανοικτές κλινικές μελέτες.

Στις συγκεκριμένες μελέτες μετείχαν περίπου 2.500 ασθενείς, εκ των οποίων πάνω από 1.400 έλαβαν βαλπροϊκό. Συνεπώς, η συγκεκριμένη μελέτη αντιπροσωπεύει μία από τις μεγαλύτερες βάσεις δεδομένων κλινικής μελέτης που σχετίζεται με τη φαρμακοθεραπεία της διπολικής διαταραχής. Επιπλέον, το βαλπροϊκό χρησιμοποιείται ως συγκριτική θεραπεία αναφοράς σε πολλές μελέτες φάσης ΙΙΙ που αφορούν άτυπα αντιψυχωτικά φάρμακα για τη θεραπεία και την πρόληψη της μανίας.

Σύμφωνα με τις βιβλιογραφικές αναφορές που υποβλήθηκαν και βάσει μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, διάρκειας τριών εβδομάδων, μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η

αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού στην οξεία θεραπεία των μανιακών επεισοδίων είναι τεκμηριωμένη. Υπάρχουν επίσης ορισμένα αποδεικτικά στοιχεία για τη διατήρηση της επίδρασης της θεραπείας οξέος μανιακού επεισοδίου (έως 12 εβδομάδες), παρά το ότι οι μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων στερούνται σκέλους εικονικού φαρμάκου, κάτι που αποτελεί μειονέκτημα. Με άλλα λόγια, οι μελέτες που διενεργήθηκαν καταδεικνύουν την αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού στη θεραπεία της οξείας μανίας για περισσότερο από 21 ημέρες, τα αποδεικτικά στοιχεία όμως για τη διατήρηση της θεραπευτικής επίδρασης έως και 12 εβδομάδες θεωρούνται ανεπαρκή.

Λόγω των περιορισμένων και ανεπαρκών δεδομένων από τις κλινικές μελέτες, σύμφωνα με τη σύσταση της CHMP για το Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten και τις συναφείς ονομασίες, η ένδειξη πρέπει να προσαρμοστεί ως εξής:

«Θεραπεία του μανιακού επεισοδίου στη διπολική διαταραχή όταν το λίθιο αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτό. Η συνέχιση της θεραπείας μετά το μανιακό επεισόδιο θα μπορούσε να εξεταστεί σε ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στο βαλπροϊκό για την οξεία μανία».

Η σχέση οφέλους-κινδύνου σχετικά με την προαναφερθείσα ένδειξη είναι θετική.

1.2 Πρόληψη υποτροπής επεισοδίων με διακύμανση της διάθεσης

Σε ό,τι αφορά με την πρόληψη της υποτροπής των επεισοδίων με διακύμανση της διάθεσης, τα αποδεικτικά στοιχεία για την αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού βασίζονται κυρίως σε δύο διπλές-τυφλές μελέτες με διάρκεια διατήρησης 52 εβδομάδων και 20 μηνών αντίστοιχα (Bowden et al., 2000 και Calabrese et al., 2005).

Οι μετρήσεις διαφόρων δευτερευόντων αποτελεσμάτων είχαν καλύτερη έκβαση σε ασθενείς που έλαβαν βαλπροϊκό σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν λίθιο ή εικονικό φάρμακο, ενώ η μελέτη κατά Bowden που ήταν ελεγχόμενη με λίθιο και εικονικό φάρμακο δεν κατέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς το κριτήριο πρωτεύοντος αποτελέσματος (χρόνος έως την υποτροπή οποιουδήποτε επεισοδίου με διακύμανση της διάθεσης). Μετά από 12 μήνες θεραπείας, κατόπιν της εκδήλωσης μανιακού επεισοδίου, το 41% των ασθενών που έλαβαν βαλπροϊκό ήταν ακόμα σε φάση ύφεσης σε σύγκριση με το 24% των ασθενών που έλαβαν λίθιο και το 13% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Για τη μεγάλη μελέτη κατά Bowden διενεργήθηκαν εκ των υστέρων αναλύσεις. Ενώ στην αρχική ανάλυση ο χρόνος έως την υποτροπή οποιουδήποτε επεισοδίου με διακύμανση της διάθεσης ή επεισοδίου κατάθλιψης αντίστοιχα δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός μεταξύ των τριών ομάδων θεραπείας, οι εκ των υστέρων αναλύσεις καταδεικνύουν ότι η συχνότητα διακοπής της θεραπείας λόγω επεισοδίου με διακύμανση της διάθεσης και λόγω επεισοδίου κατάθλιψης, αντίστοιχα, στους ασθενείς που έλαβαν βαλπροϊκό ήταν σημαντικά μικρότερη σε σύγκριση με του ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Η αντίστοιχη διαφορά στους ασθενείς που έλαβαν λίθιο δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Στη μελέτη δύο σκελών κατά Calabrese και συνεργάτες (2005) οι ασθενείς που έλαβαν βαλπροϊκό είχαν καλύτερες επιδόσεις σε διάφορες παραμέτρους αποτελεσματικότητας συγκριτικά προς τους ασθενείς που έλαβαν λίθιο (στατιστικά μη σημαντική διαφορά). Εντούτοις, σημαντικά περισσότεροι ασθενείς που έλαβαν λίθιο παρουσίασαν διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες (τρόμο, πολυουρία, πολυδιψία) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν βαλπροϊκό. Η έλλειψη ελέγχου με εικονικό φάρμακο στην τελευταία μελέτη αποτελεί αρνητικό στοιχείο. Παρόλα αυτά, η χρήση του λιθίου στη διπολική διαταραχή, ιδίως για την πρόληψη της υποτροπής, αποτελεί την καθιερωμένη μέθοδο θεραπείας.

Συμπερασματικά, η πρόληψη υποτροπής τόσο της μανίας όσο και της κατάθλιψης δεν έχει καταδειχθεί. Οι δύο μελέτες πρόληψης της υποτροπής είναι επαρκούς διάρκειας και διαθέτουν ενεργό συγκριτή, σύμφωνα με τις ευρωπαϊκές κατευθυντήριες γραμμές. Εντούτοις, η μια μελέτη δεν διαθέτει σκέλος εικονικού φαρμάκου βραχείας διάρκειας, κάτι που θεωρείται μειονέκτημα και εγείρει αμφιβολίες σχετικά με την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, δεν καταδείχθηκαν διαφορές σχετικά με το χρόνο που μεσολαβεί έως την υποτροπή των μανιακών επεισοδίων. Επομένως, η

αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού στην πρόληψη των επεισοδίων με διακύμανση της διάθεσης δεν είναι πλήρως τεκμηριωμένη βάσει των κλινικών μελετών που διεξήχθησαν.

1.3 Χημικοί τύποι και σκευάσματα βαλπροϊκού

Σύμφωνα με τα δεδομένα που υποβλήθηκαν, δεν τεκμηριώνεται στην αιτούμενη ένδειξη η εξάρτηση της αποτελεσματικότητας του βαλπροϊκού από τη χημική μορφή ή το σκεύασμα. Επιπλέον, σύμφωνα με την κλινική πρακτική και τις συστάσεις για τη δόση, η ημερήσια δόση πρέπει να προσαρμόζεται εντός συγκεκριμένου εύρους δόσεων, ανάλογα με την κλινική απόκριση του ατόμου, ενώ για την πρόληψη της υποτροπής της διπολικής διαταραχής πρέπει να χρησιμοποιείται η χαμηλότερη αποτελεσματική δόση. Ωστόσο, για θεωρητικούς λόγους, τα σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης μπορούν να υπερτερούν ως προς τη συμμόρφωση αλλά και ως προς την αποφυγή υψηλών μέγιστων τιμών στο πλάσμα, οι οποίες συχνά συνοδεύονται από ανεπιθύμητες ενέργειες. Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγήθηκε για τη θεραπευτική ένδειξη οξέων επεισοδίων τη χρήση βαλπροϊκού μόνο σε στερεά σκευάσματα, χορηγούμενα από το στόμα, ελεγχόμενης αποδέσμευσης.

2 Ασφάλεια

Οι διαθέσιμες μελέτες σχετικά με τη χρήση του βαλπροϊκού για τη θεραπεία ασθενών με διπολική διαταραχή υποδεικνύουν ότι το φάρμακο ήταν γενικά καλώς ανεκτό, ενώ δεν παρατηρήθηκαν μη αναμενόμενες ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια. Βάσει της εμπειρίας σαράντα ετών στη θεραπεία της επιληψίας, το προφίλ ασφάλειας του βαλπροϊκού είναι επαρκώς χαρακτηρισμένο. Οι κύριες δυνητικά σοβαρές ανησυχίες που αφορούν την ασφάλεια σχετίζονται με τη δυσλειτουργία του ήπατος και την παγκρεατίτιδα. Δεν εντοπίστηκαν μη αναμενόμενες περιπτώσεις ανησυχίας κατά τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας. Ειδικές μελέτες υποδεικνύουν ότι η χρήση του βαλπροϊκού σε συνδυασμό με αντιψυχωτικά φάρμακα είναι ασφαλής. Επιπλέον, δεν προσδιορίστηκαν συγκεκριμένα ζητήματα ασφάλειας σε μελέτες συγχορήγησης αντικαταθλιπτικού φαρμάκου σε ασθενείς με διπολική ασθένεια.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία που υποβλήθηκε καθώς και την εμπειρία από τη φάση που έπεται της χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, στην παράγραφο 4.8 «Ανεπιθύμητες ενέργειες» της περίληψης χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) προτείνεται η προσθήκη των ανεπιθύμητων ενεργειών «ναυτία», «καταστολή» και «εξωπυραμидικές διαταραχές». Οι ΚΑΚ πρέπει να εξετάσουν τις αντίστοιχες βάσεις δεδομένων σχετικά με την ασφάλεια και να προσθέσουν στις προαναφερθείσες πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες τη συχνότητα εμφάνισής τους.

Χημικοί τύποι και σκευάσματα βαλπροϊκού

Σε ό,τι αφορά τα σκευάσματα, υπάρχουν κάποια αποδεικτικά στοιχεία ότι τα γαστροανθεκτικά δισκία ενδέχεται να έχουν ορισμένα πλεονεκτήματα ως προς την ασφάλεια σε σύγκριση με το σκεύασμα άμεσης αποδέσμευσης.

Εγκυμοσύνη

Η χρήση του βαλπροϊκού σε έγκυες γυναίκες σχετίζεται με κίνδυνο τερατογένεσης καθώς και με την πιθανότητα καθυστέρησης της διανοητικής ανάπτυξης κατόπιν ενδομήτριας έκθεσης στο βαλπροϊκό. Επομένως, το βαλπροϊκό δεν πρέπει να χορηγείται για τη θεραπεία των μανιακών επεισοδίων σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός εάν οι ασφαλέστερες εναλλακτικές λύσεις είναι ανεπαρκείς ή μη ανεκτές. Οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη.

Αυτοκτονικότητα

Το 2008, λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των δεδομένων της κλινικής μελέτης για τα αντιεπιληπτικά από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ, καθώς

και τις αυθόρμητες και τις βιβλιογραφικές αναφορές, η Ομάδα Εργασίας για τη Φαρμακοεπαγρύπνηση (PhVWP) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οποιοδήποτε αντιεπιληπτικό φάρμακο μπορεί να συνδέεται με χαμηλό κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και συμπεριφοράς. Με βάση τα αποδεικτικά στοιχεία που υποβλήθηκαν στην PhVWP, συμφωνήθηκε να τροποποιηθούν οι ΠΧΠ σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση για όλα τα αντιεπιληπτικά σε σχέση με την αυτοκτονικότητα, με την προσθήκη προειδοποίησης.

2.2 Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου

Η ανάγκη για σχέδιο διαχείρισης κινδύνου συζητήθηκε με τους ΚΑΚ. Λαμβάνοντας υπόψη ότι στα διάφορα κράτη μέλη της ΕΕ τα εγκεκριμένα προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό ενδέχεται να φέρουν ή να μη φέρουν την ένδειξη για τη διπολική διαταραχή, η CHMP πρότεινε την ακόλουθη διατύπωση:

Για τα εγκεκριμένα προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό και φέρουν τη νέα ένδειξη, οι ΚΑΚ πρέπει να υποβάλουν σχέδιο διαχείρισης κινδύνου στις εθνικές αρμόδιες αρχές των αντίστοιχων κρατών μελών. Το περιεχόμενο, οι στόχοι και η εφαρμογή του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου πρέπει να συζητηθούν μεταξύ των ενδιαφερόμενων ΚΑΚ και των εθνικών αρμόδιων αρχών και πρέπει να εγκριθούν και να εφαρμοστούν.

ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΠΕΡΙΛΗΨΕΩΝ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Εκτιμώντας ότι

- η CHMP εξέτασε την παραπομπή που πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το άρθρο 6 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1084/2003 της Επιτροπής για το Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (και τις συναφείς ονομασίες) και την οποία εκκίνησαν οι Κάτω Χώρες.
- Η επιτροπή εξέτασε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (και τις συναφείς ονομασίες), ως προς τη θεραπεία της μανίας στη διπολική διαταραχή, καθώς και την πρόληψη της υποτροπής των επεισοδίων με διακύμανση της διάθεσης.
- Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (και οι συναφείς ονομασίες) παρουσιάζει θετική σχέση οφέλους/κινδύνου για την αιτούμενη τροποποιημένη ένδειξη «Θεραπεία μανιακού επεισοδίου στη διπολική διαταραχή όταν το λίθιο αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτό. Η συνέχιση της θεραπείας μετά το μανιακό επεισόδιο θα μπορούσε να εξεταστεί σε ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στο βαλπροϊκό για την οξεία μανία».
- Η επιτροπή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι στις πληροφορίες προϊόντος του Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (και τις συναφείς ονομασίες) πρέπει να συμπεριληφθούν πληροφορίες σχετικά με την τροποποιημένη ένδειξη για τη θεραπεία της μανίας στη διπολική διαταραχή όταν το λίθιο αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτό και, ως εκ τούτου, συνέστησε τις τροποποιήσεις των σχετικών παραγράφων της ΠΧΠ και του φύλλου οδηγιών χρήσης αντίστοιχα.

Επιπλέον, κατόπιν χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για την προτεινόμενη ένδειξη, οι ΚΑΚ πρέπει να υποβάλουν σχέδιο διαχείρισης κινδύνου στις εθνικές αρμόδιες αρχές για αξιολόγηση.

Ως εκ τούτου, η CHMP εισηγήθηκε τη διατήρηση των αδειών κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που αναφέρονται στο Παράρτημα I, για τα οποία οι τροποποιήσεις των αντίστοιχων παραγράφων της περίληψης χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης περιγράφονται στο Παράρτημα III και συμμορφώνονται προς τους όρους που ορίζονται στο παράρτημα IV.

Κατά συνέπεια, η CHMP εισηγήθηκε την αποδοχή της τροποποίησης για την οποία η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και το φύλλο οδηγιών χρήσης παρατίθενται στο παράρτημα III για το Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten και τις συναφείς ονομασίες (βλ. Παράρτημα I).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΔΙΟΡΘΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΦΥΛΛΩΝ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Σημείωση: Οι εν λόγω τροποποιήσεις της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης ισχύουν κατά τον χρόνο έκδοσης της απόφασης από την Επιτροπή. Μετά την έκδοση της απόφασης από την Επιτροπή, οι αρμόδιες εθνικές αρχές θα προβούν σε επικαιροποίηση των πληροφοριών προϊόντος, όπως απαιτείται.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΕΝΟΤΗΤΕΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΓΙΑ ΤΟ [ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ] 300/500 MG ΔΙΣΚΙΑ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ

4.1 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

[...]

Θεραπεία επεισοδίων μανίας στο πλαίσιο διπολικής διαταραχής, όταν το λίθιο αντενδείκνυται ή δεν γίνεται ανεκτό. Το ενδεχόμενο συνέχισης της θεραπείας μετά από επεισόδιο μανίας μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς που έδειξαν απόκριση στο <valproate> για την οξεία μανία.

[...]

4.2 ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Επεισόδια μανίας στο πλαίσιο διπολικής διαταραχής:

Ενήλικες:

Η ημερήσια δόση πρέπει να καθιερώνεται και να ελέγχεται εξατομικευμένα από τον θεράποντα ιατρό. Η συνιστώμενη αρχική ημερήσια δόση είναι 750 mg. Επιπλέον, σε κλινικές δοκιμές φάνηκε πως μία εναρκτήρια δόση 20 mg <valproate>/kg σωματικού βάρους έχει επίσης αποδεκτό προφίλ ασφάλειας. Παρασκευάσματα παρατεταμένης αποδέσμευσης μπορούν να χορηγούνται μία ή δύο φορές ημερησίως. Η δόση θα πρέπει να αυξάνεται όσο το δυνατόν ταχύτερα για την επίτευξη της ελάχιστης θεραπευτικής δόσης που επιφέρει το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα. Η ημερήσια δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται στην κλινική απόκριση για την καθιέρωση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης για τον εκάστοτε ασθενή. Η μέση ημερήσια δόση κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 1000 και 2000 mg <valproate>. Ασθενείς που λαμβάνουν ημερήσιες δόσεις υψηλότερες από 45mg/kg/ημέρα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά. Η συνέχιση της θεραπείας επεισοδίων μανίας στη διπολική διαταραχή θα πρέπει να προσαρμόζεται εξατομικευμένα με χρήση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης.

Παιδιά και έφηβοι:

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του {επινοηθείσα ονομασία} για τη θεραπεία επεισοδίων μανίας στο πλαίσιο διπολικής διαταραχής δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών.

[...]

Μέθοδος και διάρκεια χορήγησης:

Τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης θα πρέπει να λαμβάνονται κατά προτίμηση 1 ώρα πριν από γεύμα (με άδειο στομάχι το πρωί). Εάν εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες από το γαστρεντερικό σύστημα λόγω της θεραπείας, τα δισκία παρατεταμένης αποδέσμευσης θα πρέπει να λαμβάνονται κατά τη διάρκεια ή μετά από γεύμα. Θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα ή μισά, να μη μασώνται και να λαμβάνονται με άφθονο υγρό (π.χ. ένα ποτήρι νερό).

Η διάρκεια της θεραπείας καθορίζεται από το θεράποντα ιατρό.

Επιληπτικές κρίσεις:

Η αντιεπιληπτική θεραπεία είναι πάντοτε μία μακροχρόνια θεραπεία. Ένας ειδικός ιατρός (νευρολόγος, παιδονευρολόγος) θα πρέπει να αποφασίζει σχετικά με την τιτλοποίηση της δόσης, τη διάρκεια της θεραπείας και τη διακοπή του [ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ] ξεχωριστά για κάθε ασθενή. Γενικά στη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων δεν θα πρέπει να επιχειρείται μείωση δόσης ή διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος εάν ο ασθενής δεν έχει συμπληρώσει τουλάχιστον δύο ή τρία χρόνια χωρίς να παρουσιάσει κρίση. Η διακοπή θα πρέπει να γίνεται με τη μορφή σταδιακής μείωσης της δόσης σε περίοδο ενός ή δύο ετών. Για τα παιδιά ενδεχομένως να επιτρέπεται η μη προσαρμογή της δόσης στο αυξανόμενο σωματικό βάρος αντί να προσαρμόζεται η δόση σε σχέση με την ηλικία. Τα ευρήματα ΗΕΓ δεν θα πρέπει ωστόσο να παρουσιάζουν επιδείνωση.

Η μακροπρόθεσμη εμπειρία με το **[ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ]** είναι περιορισμένη, ιδιαίτερα σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών.

[...]

4.4 ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Έχει αναφερθεί αυτοκτονικός ιδεασμός και αυτοκτονική συμπεριφορά σε ασθενείς που λάμβαναν αντιεπιληπτικούς παράγοντες για διάφορες ενδείξεις. Μία μετά-ανάλυση τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο, δοκιμών με αντιεπιληπτικά φάρμακα έδειξε επίσης ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικής συμπεριφοράς. Ο μηχανισμός αυτού του κινδύνου δεν είναι γνωστός και τα διαθέσιμα δεδομένα δεν αποκλείουν το ενδεχόμενο αυξημένου κινδύνου για το <δραστική ουσία>. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία αυτοκτονικού ιδεασμού και αυτοκτονικών συμπεριφορών ενώ πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης ενδεδειγμένης θεραπείας. Οι ασθενείς (και οι περιθάλπτοντες των ασθενών) θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με την αναζήτηση ιατρικής συμβουλής σε περίπτωση εμφάνισης σημείων αυτοκτονικού ιδεασμού ή αυτοκτονικής συμπεριφοράς.

[...]

4.6 ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΓΑΛΟΥΧΙΑ

Επεισόδια μανίας στο πλαίσιο διπολικής διαταραχής:

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας εκτός και αν είναι απολύτως απαραίτητο (δηλ. όταν άλλες θεραπείες δεν είναι αποτελεσματικές ή δεν γίνονται ανεκτές). Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

4.8 ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Ναυτία, καταστολή, εξωπυραμидικές διαταραχές.

ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΣΥΜΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΕΝΟΤΗΤΕΣ ΤΟΥ ΦΥΛΛΟΥ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟ [ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ] 300/500 MG ΔΙΣΚΙΑ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ ΚΑΙ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΟΝΟΜΑΣΙΕΣ

1. ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΟ {ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ} ΚΑΙ ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ

Το {επινοηθείσα ονομασία} είναι ένα φάρμακο για τη θεραπεία του/της [...] και της μανίας.

Το {επινοηθείσα ονομασία} χρησιμοποιείται στη θεραπεία του/της

[...]

—οξεία μανία και για την πρόληψη της επανεμφάνισής σε ασθενείς με διπολική διαταραχή
- Μανία, που σημαίνει ότι αισθάνεστε ιδιαίτερη έξαρση, ευφορία, διέγερση, ενθουσιασμό ή υπερενεργητικότητα. Η μανία συμβαίνει στο πλαίσιο μία ασθένειας που ονομάζεται «διπολική διαταραχή». Το {επινοηθείσα ονομασία} μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί το λίθιο.

2. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΤΕ ΠΡΙΝ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ {ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ}

Προσέξτε ιδιαίτερα με το {ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ}

Μικρός αριθμός ανθρώπων που έλαβαν θεραπεία με αντιεπιληπτικά φάρμακα, όπως το <δραστική ουσία> είχαν σκέψεις αυτοτραυματισμού ή αυτοκτονίας. Εάν οποιαδήποτε στιγμή έχετε αυτές τις σκέψεις, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.

Παιδιά και έφηβοι

Παιδιά και έφηβοι κάτω των 18 ετών:

Το {επινοηθείσα ονομασία} δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία της μανίας.

Κύηση και θηλασμός

Κύηση

Επεισόδια μανίας στο πλαίσιο διπολικής διαταραχής

Δεν θα πρέπει να παίρνετε αυτό το φάρμακο εάν είστε έγκυος ή γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, εκτός και εάν σας έχει συσταθεί ρητά από το γιατρό σας. Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, πρέπει να λαμβάνετε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Θηλασμός

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

Το βαλπροϊκό οξύ περνά στο μητρικό γάλα. Ανευρίσκονται ωστόσο ελάχιστες μόνο ποσότητες, οι οποίες γενικά δεν αποτελούν κίνδυνο για το παιδί και ο απογαλακτισμός δεν είναι συνήθως απαραίτητος.

3. ΠΩΣ ΝΑ ΠΑΡΕΤΕ ΤΟ {ΕΠΙΝΟΗΘΕΙΣΑ ΟΝΟΜΑΣΙΑ}

Μανία

Η ημερήσια δόση πρέπει να καθιερώνεται και να ελέγχεται εξατομικευμένα από το γιατρό σας. Η ημερήσια δόση θα καθοριστεί σύμφωνα με την ηλικία και το σωματικό βάρος.

Αρχική δόση

Η συνιστώμενη αρχική ημερήσια δόση είναι 750 mg. Επιπλέον, σε κλινικές δοκιμές φάνηκε πως μία εναρκτήρια δόση 20 mg βαλπροϊκού νατρίου/kg σωματικού βάρους έχει επίσης αποδεκτό προφίλ

θεραπευτικής δόσης που επιφέρει το επιθυμητό κλινικό αποτέλεσμα.

Μέση ημερήσια δόση

Οι συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις κυμαίνονται συνήθως μεταξύ 1000 mg και 2000 mg.

<[ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ] 300 ΔΙΣΚΙΑ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ >

Οι συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις κυμαίνονται συνήθως μεταξύ 1000 mg και 2000 mg (3 ½ και 6 ½ δισκία). Η ημερήσια δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ~~εξατομικευμένα~~ στην κλινική απόκριση για την καθιέρωση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης για τον εκάστοτε ασθενή.

<[ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ] 500 ΔΙΣΚΙΑ ΠΑΡΑΤΕΤΑΜΕΝΗΣ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗΣ >

Οι συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις κυμαίνονται συνήθως μεταξύ 1000 mg και 2000 mg (2 και 4 δισκία). Η ημερήσια δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται ~~εξατομικευμένα~~ στην κλινική απόκριση για την καθιέρωση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης για τον εκάστοτε ασθενή.

~~Η προληπτική θεραπεία της μανίας θα προσαρμοστεί εξατομικευμένα με χρήση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης.~~

~~Ο γιατρός σας θα καθορίσει την ακριβή δόση που απαιτείται σε εξατομικευμένη βάση.~~

~~Παρακαλείσθε να ακολουθήσετε τις οδηγίες του, διαφορετικά δεν θα επωφεληθείτε πλήρως από το φάρμακό σας.~~

Παιδιά και έφηβοι κάτω των 18 ετών:

Το [...] δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών για τη θεραπεία της μανίας.

4. ΠΙΘΑΝΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Ναυτία, καταστολή, εξωπυραμидικές διαταραχές.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΟΡΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ΟΡΟΙ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Υπό τον συντονισμό του κράτους μέλους αναφοράς, οι εθνικές αρμόδιες αρχές οφείλουν να διασφαλίσουν ότι οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας πληρούν τις παρακάτω προϋποθέσεις:

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και φύλλο οδηγιών χρήσης.

Οι ΚΑΚ πρέπει να επικαιροποιήσουν τις πληροφορίες για το προϊόν ώστε να συμπεριλάβουν τις σχετικές παραγράφους που προτείνει η CHMP σχετικά με την τροποποιημένη ένδειξη για τη θεραπεία της μανίας στη διπολική διαταραχή όταν το λίθιο αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτό. Η συνέχιση της θεραπείας μετά το μανιακό επεισόδιο θα μπορούσε να εξεταστεί σε ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στο βαλπροϊκό για την οξεία μανία».

Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου

Σύμφωνα με την απόφαση της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, το σχέδιο διαχείρισης κινδύνου πρέπει να υποβάλλεται με κάθε νέα αίτηση παράτασης της ένδειξης σχετικά με τη θεραπεία της μανίας και της διπολικής διαταραχής.