

LISA I

RAVIMITE, RAVIMVORMI, TUGEVUSE, MANUSTAMISVIISI JA MÜÜGILOA HOIDJATE LOETELU LIIKMESRIIKIDES

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Tšehhi Vabariik	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 300 mg	300 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastav tablett	Suukaudne
Tšehhi Vabariik	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 500 mg	500 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastav tablett	Suukaudne
Saksamaa	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten	300 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastav tablett	Suukaudne
Saksamaa	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten	500 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastav tablett	Suukaudne
Itaalia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	300 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastav tablett	Suukaudne
Itaalia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	500 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastav tablett	Suukaudne
Luksemburg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten	300 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastav tablett	Suukaudne
Luksemburg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten	500 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastav tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Madalmaad	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 300 mg	300 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastav tablett	Suukaudne
Madalmaad	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 500 mg	500 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastav tablett	Suukaudne
Poola	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg	199,8 mg + 87 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastav tablett	Suukaudne
Poola	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg	333 mg + 145 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastav tablett	Suukaudne
Portugal	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	Toimeainet pikaajaliselt vabastav tablett	Suukaudne
Portugal	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	Toimeainet pikaajaliselt vabastav tablett	Suukaudne

<u>Liikmesriik</u>	<u>Müügiloa hoidja</u>	<u>Nimi</u>	<u>Tugevus</u>	<u>Ravimvorm</u>	<u>Manustamisviis</u>
Slovakkia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro ratiopharm Chrono	500 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastav tablett	Suukaudne
Ühendkuningriik	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 300 mg (prolonged release) tablets	300 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastav tablett	Suukaudne
Ühendkuningriik	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 500 mg (prolonged release) tablets	500 mg	Toimeainet pikaajaliselt vabastav tablett	Suukaudne

II LISA

EUROOPA RAVIMIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTETE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

RAVIMI VALPROATE-RATIOPHARM CHRONO 300/500 mg RETARDTABLETTEN JA SARNASTE NIMETUSTE (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Bipolaarne meeleoluhäire on raske vaimuhäire, mida iseloomustavad korduvad mania- ja depressioonepisoodid ning mis põhjustab korduva meeleoluhäirena tugevat rõhutuse tunnet ja ebanormaalselt käitumist. Bipolaarne meeleoluhäire kuulub 30 peamise puuet põhjustava haiguse hulka maailmas.

Bipolaarse meeleoluhäire ravi hõlmab hetkel olemasoleva meeleoluepisoodi ravi ja järgmiste meeleoluepisoodide ennetamist. Bipolaarse meeleoluhäire patogenees ei ole küll täiesti selge, kuid on teada, et meeleolu stabiliseerivate ravimite, näiteks valproaadi abil on selle haiguse kordumist võimalik ennetada.

Kõige kauem on meeleolu stabiliseerivatest ainetest kasutatud liitiumi, mis on seetõttu põhjendatult ka esimene ravivalik. Hiljutiste hinnangute kohaselt ei teki aga kuni 40%-l bipolaarse meeleoluhäirega patsientidest asjakohasele ja piisavale liitiumravile ravivastust või on ravivastus ebapiisav. Peale selle on märkimisväärne risk seoses toimeaine kitsa terapeutilise vahemikuga. Aina sagedamini kasutatakse alternatiivse ravimina antikonvulsante.

Valproaat on tuntud epilepsiavastane aine. Euroopa Liidu enamikus liikmesriikides on valproaat (valproehappe, naatriumvalproaadi, seminaatriumvalproaadina) heaks kiidetud ka bipolaarse meeleoluhäirega patsientide raviks (heaks kiidetud 25 Euroopa riigis, neist 21 riigis esmavaliku ravimina).

Madalmaad tõstasid küsimuse ravimi Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (ja sarnaste nimetuste) efektiivse ja ohutu kasutamise kohta meeleoluepisoodide akuutseks raviks ja meeleoluepisoodide kordumise ennetamiseks bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel. Rõhutati, et kuigi paljudes liikmesriikides on see näidustusena heaks kiidetud, ei ole põhjalikes kliinilistes uuringutes, mis vastavad ravimpreparaatide komitee bipolaarse meeleoluhäire raviks ja ennetamiseks kasutatavate ravimite kliinilise uurimise suunisele (*Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder*, CPMP/EWP/567/98), selgelt näidatud ravimi püsivat efektiivsust ägeda mania ravis ega korduvate meeleoluepisoodide ennetamisel.

1. Efektiivsus

1.1 Mania

Müügiloa hoidjad esitasid bipolaarse meeleoluhäire näidustuse toetuseks mitme avaldatud uuringu tulemused. Tõendid valproaadi efektiivsuse kohta bipolaarse meeleoluhäire ravis pärinevad 16 randomiseeritud võrdlevast topeltpimedast või avatud kliinilisest uuringust.

Uuringud hõlmasid ligi 2500 patsienti, kellest üle 1400 said valproaati. Seega on tegu ühe suurima kliinilistest uuringutest pärinevate andmete koguga bipolaarse meeleoluhäire farmakoteraapia kohta. Peale selle on valproaati kasutatud võrdlusravimina paljudes mania ravis ja ennetamiseks kasutatavate atüüpiliste antipsühhootikumide III faasi uuringutes.

Esitatud teaduskirjanduse põhjal võib järeldada, et on tõestatud valproaadi efektiivsus maniaepisoodide akuutseks raviks kolmenädalastes platseebokontrolliga uuringutes. On ka tõendeid ravitoime säilimise kohta ägedate maniaepisoodide ravis (kuni 12 nädala vältel), kuid 12-nädalastes uuringutes puudus platseeborühm, mida loetakse puuduseks. See tähendab, et tehtud uuringutes on küll näidatud valproaadi efektiivsust ägeda mania ravis 21 päeva jooksul, kuid andmeid ravitoime säilimise kohta 12 ravinädala vältel ei peeta piisavateks.

Vastavalt inimravimite komitee soovitusel ravimi Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtableten ja sarnaste nimetuste kohta tuleb näidustust kohandada järgmiselt, pidades silmas, et kliiniliste uuringute andmed on piiratud ja puudulikud:

„Bipolaarse meeleoluhäire korral esineva maaniaepisoodi ravi juhul, kui liitium on vastunäidustatud või patsient seda ei talu. Pärast maaniaepisoodi võib ravi jätkamist kaaluda patsientidel, kellel tekkis ägeda maania ravis valproaadile ravivastus.”

Nimetatud näidustuse kasulikkuse ja riski suhe on positiivne.

1.2 Meeleoluepisoodide kordumise ennetamine

Meeleoluepisoodide kordumise ennetamise korral põhinevad valproaadi efektiivsuse andmed peamiselt kahel topeletpimedal uuringul, mille säilitusravi kestus oli vastavalt 52 nädalat ja 20 kuud (Bowden *et al.* 2000; Calabrese *et al.* 2005).

Kuigi Bowdeni uuringus, milles kasutati liitiumi- ja platseebokontrolli, ei ilmnunud statistiliselt olulist erinevust esmase tulemusnäitaja osas (aeg mis tahes meeleoluepisoodi kordumiseni), olid valproaadiga ravitud patsientidel mitme teise tulemusnäitaja tulemused paremad kui liitiumi või platseebot saanud patsientidel. Pärast 12-kuulist ravi maania indeksepisoodi järel esines 41%-l valproaadiga ravitud patsientidest ikka veel remissioon, samas kui liitiumirühmas oli selliste patsientide osakaal 24% ja platseeborühmas 13%. Bowdeni laiaulatusliku uuringu põhjal tehti *post hoc*-analüüs. Kui algses analüüsis ei esinenud kolme ravirühma vahel mis tahes meeleolu- või depressiooniepisoodi kordumiseni kuluvas ajas olulist erinevust, siis *post hoc*-analüüs näitas, et valproaati manustanud patsiendid katkestasid uuringu mis tahes meeleoluepisoodi tõttu oluliselt harvem kui platseebot saanud patsiendid depressiooniepisoodi tõttu, samas kui vastav erinevus võrreldes liitiumravi saanud patsientidega ei olnud statistiliselt oluline.

Calabrese *et al.* uuringus (2005), kus oli kaks ravirühma, olid valproaadirühma patsientidel mitu efektiivsusnäitajat paremad kui liitiumirühma patsientidel (statistiliselt mitteolulisel määral), kuid liitiumirühmas esines valproaadirühmaga võrreldes oluliselt enamatel patsientidel mitmesuguseid kõrvalnähte (treemor, poliüuria, polüipsia). Asjaolu, et selles uuringus ei kasutatud platseebokontrolli, võib pidada puuduseks; liitiumi kasutamine bipolaarse meeleoluhäire korral, eelkõige ennetamiseks, vastab siiski väljakujunenud standardravile.

Kokkuvõttes võib öelda, et maania ega depressiooni ennetamist ei ole tõendatud. Kaks episoodide kordumise ennetamise uuringut on piisava raviperioodiga ja kooskõlas Euroopa suunistega kasutatakse nendes aktiivset võrdlusravimit. Ühes uuringus puudub aga platseeborühm, mida loetakse puuduseks ja mis tekitab tulemuste paikapidavuse suhtes kahtlusi. Peale selle ei esinenud maania- ja depressiooniepisoodide kordumiseni kuluvas ajas erinevusi. Tõendid valproaadi efektiivsuse kohta meeleoluepisoodide ennetamisel ei ole seega üksnes tehtud kliiniliste uuringute põhjal lõplikult veenvad.

1.3 Valproaadi keemilised vormid ja ravimvormid

Esitatud andmete põhjal ei ole võimalik järeldada, et väljapakutud näidustuse korral sõltub valproaadi efektiivsus keemilisest vormist või ravimvormist. Kliinilise tava ja annustamissoovituste kohaselt tuleb ööpäevast annust sõltuvalt kliinilisest vastusest kindlas annusevahemikus ka individuaalselt kohandada ning bipolaarse meeleoluhäire kordumise ennetamiseks tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust. Teoreetilistel kaalutlustel võib olla vaja raviskeemi järgimise parandamiseks ja samuti suurte plasmakontsentratsioonide vältimiseks, millega võivad kaasneda sagedad kõrvalnähud, eelistada siiski toimeainet aeglaselt vabastavaid ravimvorme. Seetõttu soovitas inimravimite komitee ägedate episoodide raviks kasutada ainult valproaati modifitseeritud vabastavaid (tahkeid suukaudseid) ravimvorme.

2 Ohutus

Olemasolevad valproaadi kasutamise uuringud bipolaarse meeleoluhäirega patsientide ravis on näidanud, et ravimit talutakse üldiselt hästi ja selle kasutamisel ei ilmnenud ootamatuid ohutusprobleeme. Valproaadi ohutusomadusi on 40-aastase epilepsiaravis kasutamise vältel põhjalikult kirjeldatud. Peamised võimalikud suured ohutusprobleemid on seotud maksatalitluse häirete ja pankreatiidiga. Müügiloo andmise järgse järelevalve käigus ei ole ootamatuid kõrvalnähte tuvastatud. Eriuuringutes on näidatud, et valproaadi kasutamine koos antipsühhootikumidega on ohutu. Samuti ei ole spetsiifilisi ohutusprobleeme täheldatud uuringutes, kus bipolaarse meeleoluhäirega patsientide raviks on samaaegselt kasutatud antidepressante.

Kõrvalnähud

Nii esitatud kirjandusandmete kui ka müügiloo andmise järgse kogemuse põhjal tehakse ettepanek lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 järgmised kõrvalnähud: iiveldus, sedatsioon ja ekstrapüramidaalhäired. Müügiloo hoidjatel tuleb uurida oma ohutusandmebaase ja lisada mainitud kõrvalnähtude kohta nende esinemissagedus.

Valproaadi keemilised vormid ja ravimvormid

Ravimvormi osas on andmeid, et gastroresistentsetel tablettidel võib olla toimeainet kiiresti vabastava ravimvormiga võrreldes ohutuseeliseid.

Rasedus

Valproaadi kasutamisega rasedatel kaasneb teratogeensuse risk, sealhulgas võimalik vaimse arengu peetus üasisese kokkupuute tõttu valproaadiga. Seetõttu ei tohi raseduda kavatsevatel naistel valproaati maniaepisoodide raviks kasutada, välja arvatud juhul, kui ohutumad ravimid ei ole efektiivsed või patsient neid ei talu. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid kontratseptsioonimeetodeid.

Suitsiidirisk

Võttes arvesse USA toidu- ja raviameti (FDA) antiepileptikumide kliiniliste uuringute andmete metaanalüüsi tulemusi ning arstide esitatud kirjatistes ja kirjanduses avaldatud andmeid, jõudis ravimiohutuse järelevalve töörühm 2008. aastal järeldusele, et kõik antiepileptikumid võivad vähesel määral suurendada suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise riski. Ravimiohutuse järelevalve töörühmale kättesaadavate andmete alusel otsustati, et kõikide Euroopa Liidus turustatavate antiepileptikumide omaduste kokkuvõtteid tuleb muuta, lisades hoiatuse suitsiidiriski kohta.

2.2 Riskijuhtimiskava

Müügiloo hoidjatega arutati riskijuhtimiskava vajalikkust. Võttes arvesse, et kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides ei pruugi müügiloo valproaati sisaldavad ravimid olla bipolaarse meeleoluhäire raviks näidustatud, teeb inimravimite komitee järgmise ettepaneku:

Valproaati sisaldava ravimi müügiloo hoidja, kes taotleb uut näidustust, peab vastava liikmesriigi raviametile esitama riskijuhtimiskava. Kava sisu, eesmärgid ja rakendusala lepatakse kokku asjaomase müügiloo hoidja ja raviameti vaheliste läbirääkimiste käigus, sellega peavad mõlemad pooled nõustuma ja seda peab järgima.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTETE MUUTMISE ALUSED

Võttes arvesse, et

- inimravimite komitee vaatas läbi muudetud direktiivi 1084/2003/EÜ artikli 6 kohase Madalmaade tehtud esildise ravimi Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtableten ja seotud nimetuste kohta;
- inimravimite komitee vaatas läbi kõik kättesaadavad andmed, mis esitati ravimi Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtableten ja seotud nimetuste efektiivsuse ja ohutuse kohta bipolaarse meeleoluhäire korral esineva maania ravis ja korduvate meeleoluepisoodide ennetamises;
- inimravimite komitee jõudis järeldusele, et ravimi Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtableten ja seotud nimetuste kasulikkus on väljapakutud muudetud näidustuse „*Bipolaarse meeleoluhäire korral esineva maania ravi juhul, kui liitium on vastunäidustatud või patsient seda ei talu. Pärast maaniaepisoodi võib ravi jätkamist kaaluda patsientidel, kellel tekkis ägeda maania ravis valproaadile ravivastus*” korral suurem kui nendega kaasnevad riskid;
- inimravimite komitee jõudis järeldusele, et kõikide ravimi Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtableten ja seotud nimetuste ravimi omaduste kokkuvõtteid tuleb muuta, lisades teabe muudetud näidustuse, bipolaarse meeleoluhäire korral esineva maania ravi kohta juhul, kui liitium on vastunäidustatud või patsient seda ei talu, ning seetõttu soovitas vastavalt muuta ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavaid lõike.

Peale selle tuleb müügiloa hoidjatel taotletava näidustuse heakskiitmisel esitada riikide raviametitele hindamiseks riskijuhtimiskava.

Seetõttu soovib inimravimite komitee säilitada I lisas loetletud ravimite müügiload. Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohastes punktides tehtavad muudatused on loetletud III lisas ja müügiloa tingimused IV lisas.

Tulemusena soovib inimravimite komitee muuta ravimi Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtableten ja seotud nimetuste (vt I lisa) müügiluba. Ravimite ravimiomaduste kokkuvõtte, märgistus ja pakendi infoleht on esitatud III lisas.

LISA III

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTTE JA PAKENDI INFOLEHE MUUTUSED

Märkus: Euroopa Komisjoni otsuse tegemise ajal kehtisid need ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe muudatused.
Pärast komisjoni otsust ajakohastavad liikmesriikide pädevad asutused ravimiteabe vastavalt vajadusele.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

[KAUBANIMI] 300/500 MG TOIMEAINET PROLONGEERITULT VABASTAVATE TABLETTIDE JA SARNASTE NIMETUSTEGA RAVIMITE RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTETE ASJAKOHASTESSE LÕIKUDESSE LISATAVAD MUUDATUSED

4.1 NÄIDUSTUSED

[...]

Bipolaarse häire maaniaepisoodi ravi, kui liitium on vastunäidustatud või patsient seda ei talu. Maaniaepisoodi ravi jätkamist tuleb kaaluda patsientidel, kelle äge maaniaepisood on <valproaat>ravile reageerinud.

[...]

4.2 ANNUSTAMINE JA MANUSTAMISVIIS

Bipolaarse häire maaniaepisoodi ravi

Täiskasvanutel

Raviarst määrab ööpäevase annuse ja reguleerib seda iga patsiendi jaoks individuaalselt. Soovitatav algannus on 750 mg. Lisaks sellele on kliinilistes uuringutes näidatud aktsepteeritavat ohutusprofiili ka <valproaadi> algannuse 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta kasutamisel. Toimeainet prolongeeritud vabastavaid preparaate võib manustada üks või kaks korda ööpäevas. Annust tuleb nii kiiresti kui võimalik suurendada väikseima terapeutilise annuseni, millega saadakse soovitud kliiniline toime. Ööpäevast annust tuleb kohandada vastavalt kliinilisele ravivastusele, et konkreetse patsiendi jaoks välja selgitada väikseim tõhus annus. <Valproaadi> keskmine ööpäevane annus on tavaliselt vahemikus 1000 mg kuni 2000 mg. Patsiente, kelle ööpäevane annus on suurem kui 45 mg kehakaalu kilogrammi kohta, tuleb hoolikalt jälgida. Bipolaarse häire maaniaepisoodide ravi jätkamine tuleb kohandada iga patsiendi jaoks eraldi, kasutades väikseimat tõhusat annust.

Lapsed ja noorukid

{Väljamõeldud nimetuse} ohutust ja tõhusust bipolaarse häire maaniaepisoodide raviks ei ole alla 18aastastel patsientidel hinnatud.

[...]

Annustamise viis ja kestus

Toimeainet prolongeeritult vabastavaid tablette tuleb eelistatavalt sisse võtta 1 tund enne söögikorda (või tühja kõhuga hommikul). Ravist tingitud seedetrakti kõrvalnähtude esinemisel tuleb toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid sisse võtta söögi ajal või pärast sööki. Tablett tuleb rohke vedelikuga (nt klaasitäie veega) alla neelata tervena või poolitatuna, kuid seda ei tohi närida.

Ravikestuse määrab raviarst.

Krambid

Antiepileptiline ravi on alati pikaajaline.

Annuse tiitrimise, ravikestuse ja [KAUBANIME] kasutamise lõpetamise otsustab igal konkreetsel juhul eriarst (neuroloog, lasteneuroloog). Krampide ravimisel ei tohi ravimi annust vähendada ega ravi lõpetada enne, kui patsient on olnud krambivaba vähemalt kaks kuni kolm aastat. Ravi lõpetamine peab toimuma annuse järkjärgulise vähendamisega ühe kuni kahe aasta jooksul. Lastel tuleb vanusega seotud annuse kohandamise asemel lasta välja kasvada kehakaalu kilogrammi järgi annustamisest, mille käigus EEG leid ei tohiks halveneda.

[KAUBANIME] pikaajalise kasutamise kogemus on piiratud, eriti alla 6aastastel lastel.

[...]

4.4 HOIATUSED JA ETTEVAATUSABINÕUD KASUTAMISEL

Antiepileptilise ravimitega kasutamisel erinevatel näidustustel on patsientidel kirjeldatud suitsiidimõtteid ja -käitumist. Antiepileptiliste ravimite randomiseeritud näiva ravimiga kontrollitud uuringute metaanalüüs on samuti näidanud suitsiidimõtete ja -käitumise riski vähest suurenemist. Riski mehhanism ei ole teada ja kättesaadavad andmed ei välista <toimeainest> põhjustatud riski suurenemise võimalust. Seega tuleb patsiente jälgida suitsiidimõtete ja -käitumise suhtes ning kaaluda asjakohase ravi rakendamist. Patsiente (ja patsientide hooldajaid) tuleb õpetada pöörduma arsti poole, kui tekivad suitsiidimõtted- või käitumine. [...]

4.6 RASEDUS JA IMETAMINE

Bipolaarse häire maaniaepisoodi ravi

Ravimite ei tohi kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kui see ei ole hädavajalik (nt olukordades, kus teised ravimid ei ole tõhusad või ei ole patsiendi jaoks talutavad). Fertiilsed naised peavad ravi ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

4.8 KÕRVALTOIMED

Iiveldus, sedatsioon, ekstrapüramidaalhäired.

PAKENDI INFOLEHT

[KAUBANIMI] 300/500 MG TOIMEAINET PROLONGEERITULT VABASTAVATE TABLETTIDE JA SARNASTE NIMETUSTEGA RAVIMITE PAKENDI INFOLEHTEDE ASJAKOHASTESSE LÕIKUDESSE LISATAVAD MUUDATUSED

1. MIS RAVIM ON {VÄLJAMÕELDUD NIMETUS} JA MILLEKS SEDA KASUTATAKSE {Väljamõeldud nimetus} on [...] ja maania raviks ette nähtud ravim.

{Väljamõeldud nimetust} kasutatakse järgmiste seisundite raviks.

[...]

~~– äge maania ja retsidiivi ennetamine bipolaarse häirega patsientidel~~
– Maania, mille korral tunnete end väga elevil, heatujulise, erutatu, entusiastliku või üliaktiivse. Maania tekib sellise haiguse korral, mida nimetatakse bipolaarseks häireks. {Väljamõeldud nimetust} võib kasutada juhtudel, kui ei saa kasutada liitiumi.

2. MIDA ON VAJA TEADA ENNE {VÄLJAMÕELDUD NIMETUSE} VÕTMIST

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga {VÄLJAMÕELDUD NIMETUS}

Väikesel arvul patsientidest, keda ravitakse epilepsiaavastaste ravimitega, näiteks <toimeaine>, on esinenud enesekahjustamise või enesetapumõtteid. Kui teil tekivad mingil ajahetkel need mõtted, võtke kohe ühendust oma arstiga.

Lapsed ja noorukid

Lapsed ja alla 18aastased noorukid

{Väljamõeldud nimetust} ei tohi kasutada maania raviks lastel ja alla 18aastaste noorukitel.

Rasedus ja imetamine

Rasedus

Bipolaarse häire maaniaepisoodid

Ärge võtke seda ravimit, kui olete rase või viljastumisvõimelises eas naine, kui arst ei ole seda teile spetsiaalselt määranud. Kui te olete viljastumisvõimelises eas naine, peate ravi ajal kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Valproehape läheb rinnapiima. Rinnapiimas esineb ravimit siiski väga väikeses koguses, mis üldiselt last ei ohusta ning mille tõttu ei ole tavaliselt vajalik rinnapiimast võõrutamine.

3. KUIDAS {VÄLJAMÕELDUD NIMETUST} VÕTTA

Maania

Arst määrab ööpäevase annuse ja reguleerib seda iga patsiendi jaoks individuaalselt. ~~Ööpäevane annus määratakse vastavalt vanusele ja kehakaalule.~~

Algannus

Soovitatav algannus on 750 mg. Lisaks sellele on kliinilistes uuringutes näidatud aktsepteeritavat ohutusprofiili ka naatriumvalproaadi algannuse 20 mg kehakaalu kilogrammi kohta kasutamisel. Annust tuleb nii kiiresti kui võimalik suurendada väikseima terapeutilise annuseni, millega saadakse soovitud kliiniline toime.

Keskmine ööpäevane annus

Soovitatav keskmine ööpäevane annus on tavaliselt vahemikus 1000 mg kuni 2000 mg.

<[KAUBANIMI] 300 TOIMEAINET PROLONGEERITULT VABASTAVAD TABLETID>

Soovitatav keskmine ööpäevane annus on tavaliselt vahemikus 1000 mg kuni 2000 mg (3½ kuni 6½ tabletti). Ööpäevast annust tuleb kohandada individuaalselt vastavalt kliinilisele ravivastusele, et konkreetse patsiendi jaoks välja selgitada väikseim efektiivannus.

<[KAUBANIMI] 500 TOIMEAINET PROLONGEERITULT VABASTAVAD TABLETID>

Soovitatav keskmine ööpäevane annus on tavaliselt vahemikus 1000 mg kuni 2000 mg (2 kuni 4 tabletti). Ööpäevast annust tuleb kohandada individuaalselt vastavalt kliinilisele ravivastusele, et konkreetse patsiendi jaoks välja selgitada väikseim efektiivannus.

Maania ennetav ravi kohandatakse individuaalselt, kasutades väikseimat efektiivannust.

Teie arst määrab individuaalselt täpse nõutava annuse.

Järgige arsti juhiseid, sest vastasel korral ei saa te ravimist täielikku kasu.

Lapsed ja alla 18aastased noorukid

[...] ei tohi kasutada maania raviks lastel ja alla 18aastaste noorukitel.

4. VÕIMALIKUD KÕRVALTOIMED

Iiveldus, uimasus, ekstrapüramidaalhaired.

IV LISA
MÜÜGILOA TINGIMUSED

MÜÜGILUBADE TINGIMUSED

Riikide pädevad asutused, mida koordineerib viiteliikmesriik, tagavad, et müügiloa hoidja täidab järgmised tingimused.

Ravimi omaduste kokkuvõte ja pakendi infoleht

Müügiloa hoidjad peavad uuendama ravimiteabe asjakohaseid lõike vastavalt inimravimite komitee ettepanekule, mis käsitleb muudetud näidustust „Bipolaarse meeleoluhäire korral esineva maania ravi juhul, kui liitium on vastunäidustatud või patsient seda ei talu. Pärast maaniaepisoodi võib ravi jätkamist kaaluda patsientidel, kellel tekkis ägeda maania ravis valproaadile ravivastus”.

Riskijuhtimiskava

Euroopa Komisjoni otsuse kohaselt tuleb riskijuhtimiskava esitada kõikide uute taotluste korral, millega soovitakse laiendada näidustust seoses bipolaarse meeleoluhäire korral esineva maania raviga.