

LIITE I

**LUETTELO LÄÄKEVALMISTEEN NIMISTÄ, LÄÄKEMUODOSTA VAHVUUDESTA,
ANTOREITISTÄ, JA MYYNTILUVAN HALTIJOISTA JÄSENVALTIOISSA**

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Tšekki	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 300 mg	300 mg	Depottabletti	Suun kautta
Tšekki	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 500 mg	500 mg	Depottabletti	Suun kautta
Saksa	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten	300 mg	Depottabletti	Suun kautta
Saksa	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten	500 mg	Depottabletti	Suun kautta
Italia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	300 mg	Depottabletti	Suun kautta
Italia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	500 mg	Depottabletti	Suun kautta
Luxemburg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten	300 mg	Depottabletti	Suun kautta
Luxemburg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten	500 mg	Depottabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Alankomaat	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 300 mg	300 mg	Depottabletti	Suun kautta
Alankomaat	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 500 mg	500 mg	Depottabletti	Suun kautta
Puola	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg	199,8 mg + 87 mg	Depottabletti	Suun kautta
Puola	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg	333 mg + 145 mg	Depottabletti	Suun kautta
Portugali	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	Depottabletti	Suun kautta
Portugali	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	Depottabletti	Suun kautta

<u>Jäsenvaltio</u>	<u>Myyntiluvan haltija</u>	<u>Nimi</u>	<u>Vahvuus</u>	<u>Lääkemuoto</u>	<u>Antoreitti</u>
Slovakia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro ratiopharm Chrono	500 mg	Depottabletti	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 300 mg (prolonged release) tablets	300 mg	Depottabletti	Suun kautta
Yhdistynyt kuningaskunta	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 500 mg (prolonged release) tablets	500 mg	Depottabletti	Suun kautta

LIITE II

EMEA:N ESITTÄMÄT TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVETOJEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO LÄÄKEVALMISTEEN VALPROATE-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG RETARDTABLETTEN JA SEN RINNAKKAISNIMIEN (ks. liite I) TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA

Kaksisuuntainen mielialahäiriö on vakava mielenterveyden häiriö, jonka ominaispiirteitä ovat toistuvat maaniset jaksot ja masennusjaksot. Toistuvat mielialamuutokset aiheuttavat merkittävää ahdistusta ja toimintakyvyttömyyttä, ja sairaus on maailman kolmenkymmenen yleisimmän työkyvyttömyyden aiheuttajan joukossa.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon kuuluvat senhetkisen mielialamuutoksen hallinta ja seuraavien mielialamuutosten ehkäisy. Vaikka kaksisuuntaisen mielialahäiriön syntyä ei tunneta, sen uusiutumista voidaan ehkäistä mielialantasajilla, kuten valproaattilla.

Mielialantasajien osalta eniten kokemusta on litiumin käytöstä, joten se on perustellusti ensisijainen valinta. Viimeaikaisen arvion mukaan jopa 40 prosentilla kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavista ei kuitenkaan saada riittävää vastetta litiumhoidolla. Lisäksi litiumin kapea terapeutinen ikkuna aiheuttaa merkittävän riskin. Antikonvulsantteja käytetäänkin yhä useammin vaihtoehtona litiumille.

Valproaatti on hyvin tunnettu epilepsialääke. Valproaatti (valproiinihappona, natriumvalproaattina, valproaatti-seminatriumina) on hyväksytty useimmissa EU:n jäsenvaltioissa myös kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon (hyväksytty 25:ssä Euroopan maassa, joista 21:ssä ensisijaisena käyttöaiheena).

Alankomaat esitti huolenaiheensa Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtablettien -depottablettien (ja sen rinnakkaisnimien) tehosta ja turvallisuudesta kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden manian akuuttihoitona ja mielialamuutosten uusiutumisen ehkäisyssä. Alankomaat korosti, että vaikka kyseinen käyttöaihe on hyväksytty monissa jäsenvaltioissa, näiden valmisteiden pitkäaikaista tehoa akuutin manian hoidossa tai mielialamuutosten uusiutumisen ehkäisyssä ei ole osoitettu selvästi hyvin suunnitelluissa kliinisissä kokeissa, jotka täyttävät lääkevalmistekomitean ohjeiden "Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder" (CPMP/EWP/567/98) vaatimukset.

1. Tehokkuus

1.1 *Mania*

Myyntiluvan haltijat toimittivat useita julkaistuja tutkimuksia kaksisuuntaista mielialahäiriötä koskevan käyttöaiheen tueksi. Valproaatin teho kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa on osoitettu kuudessatoista satunnaistetussa vertailevassa kaksoissokkotutkimuksessa ja avoimessa kliinisessä tutkimuksessa.

Näihin tutkimuksiin osallistui lähes 2 500 potilasta, joista 1 400 sai valproaattia. Tutkimusten tulokset ovat laajimpia kliinisiä tietoja, joita kaksisuuntaisen mielialahäiriön lääkehoidosta on saatu. Lisäksi valproaattia on käytetty vertailuhoitona useissa vaiheen III tutkimuksissa, jotka koskivat epätyypillisten psykoosilääkkeiden käyttöä manian hoidossa ja ehkäisyssä.

Toimitettujen kirjallisuusviitteiden perusteella voidaan päätellä, että valproaatin teho maanisen vaiheen akuuttihoitossa on osoitettu kolme viikkoa kestäneissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Lisäksi on jotain näyttöä tehon säilymisestä pitkäaikaisessa käytössä (enintään 12 viikkoa) akuutin maanisen vaiheen hoidossa, joskin puutteeksi on laskettava, että 12 viikon tutkimuksissa ei ollut lumelääkettä saaneiden tutkimushaaraa. Toisin sanoen tehdyt tutkimukset osoittavat valproaatin tehon akuutin manian 21 vuorokautta jatkuvassa hoidossa, mutta todisteita hoidon tehon säilymisestä 12 viikon ajan ei pidetä kattavana.

Koska kliinisten kokeiden tiedot olivat vähäiset ja puutteelliset, lääkevalmistekomitea suosittelee, että Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtablettien -lääkevalmisteen ja sen rinnakkaisnimien käyttöaihetta muutetaan seuraavasti:

"Manian hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä, kun litium on vasta-aiheinen tai ei sovellu. Hoidon jatkamista maanisen vaiheen jälkeen voidaan harkita potilailla, jotka ovat reagoineet valproaattiin maanisen kohtausten aikana."

Hyöty-riskisuhde on myönteinen edellä mainitussa käyttöaiheessa.

1.2 Mielialamuutosten uusiutumisen ehkäisy

Osoitus valproaatin tehosta mielialamuutosten uusiutumisen ehkäisyssä perustuu lähinnä kahteen kaksoissokkotutkimukseen, joissa ylläpitohoitokausien pituudet olivat 52 viikkoa (Bowden *et al.*, 2000) ja 20 kuukautta (Calabrese *et al.*, 2005).

Bowdenin tutkimuksessa, joka oli litium- ja lumekontrolloitu, ei onnistuttu osoittamaan tilastollisesti merkitsevää eroa ensisijaisen päätetapahtuman kriteerin (minkä tahansa mielialamuutoksen uusiutumiseen kulunut aika) osalta, mutta useiden toissijaisten päätetapahtumien osalta tulokset olivat valproaattia saaneilla potilailla paremmat kuin litiumia tai lumelääkettä saaneilla. Kun potilaita oli hoidettu 12 kuukautta maanisen indeksitapahtuman jälkeen, elpymävaiheessa oli 41 prosenttia valproaattihoitoa saaneista potilaista, 24 prosenttia litiumia saaneista ja 13 prosenttia lumelääkettä saaneista. Laajasta Bowdenin tutkimuksesta tehtiin *post-hoc*-analyysit. Alkuperäisessä analyysissä minkä tahansa mielialamuutoksen tai masennusjakson uusiutumiseen kulunut aika ei eronnut merkittävästi kolmessa hoitoryhmässä, mutta *post-hoc*-analyysit osoittivat, että valproaattia saaneita potilaita jäi pois mielialamuutoksen vuoksi merkitsevästi vähemmän kuin lumelääkitystä saaneita. Suhteellinen ero litiumhoitoa saaneisiin potilaisiin ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Calabresen ja kumppaneiden kahden tutkimushaaran tutkimuksessa (2005) valproaattia saanut potilasryhmä selviytyi useilla tehokkuusparametreilla mitattuna paremmin kuin litiumryhmä (ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää), mutta erilaiset sivuvaikutukset (vapina, polyuria, polydipsia) olivat merkitsevästi yleisempiä litiumryhmässä. Myöhemmän tutkimuksen lumekontrollonin puutetta voidaan kritisoida, mutta litium on kuitenkin vakiintunut hoitomuoto kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä ja etenkin mielialamuutosten uusiutumisen ehkäisyssä.

Johtopäätös on, että manian uusiutumisen ehkäisyä ei ole osoitettu. Nämä kaksi uusiutumisen ehkäisyä koskevaa tutkimusta ovat riittävän pitkiä, ja niissä käytettiin aktiivista vertailulääkettä, kuten eurooppalaisessa ohjeistuksessa vaaditaan. Toisessa tutkimuksessa oli kuitenkin puutteena se, ettei lumelääkettä saaneiden tutkimushaaraa ollut, mikä asettaa tutkimuksen tulokset epäilyksenalaisiksi. Lisäksi manian uusiutumiseen kuluessa ajassa ei ilmennyt tilastollisesti merkitseviä eroja. Niinpä tehdyt kliiniset tutkimukset eivät täysin vakuuttavasti osoita valproaatin tehoa mielialamuutosten ehkäisyssä.

1.3 Valproaatin kemialliset muodot ja lääkemuodot

Toimitettujen tietojen perusteella ei voida päätellä, että valproaatin teho ehdotetussa käyttöaiheessa määräytyisi kemiallisen muodon tai lääkemuodon mukaan. Lisäksi kliinisen käytännön ja annossuositusten mukaan vuorokausiannos on mukautettava annetulla annosalueella potilaskohtaisesti kliinisen vasteen perusteella, ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen ehkäisyssä on käytettävä pienintä vaikuttavaa annosta. Hitaasti vapautuvien lääkemuotojen käyttö voi teoreettisista syistä olla suotuisaa niin hoitomyyntyvyyden vuoksi kuin siksi, että silloin voidaan välttää suuret pitoisuudet plasmassa ja niihin mahdollisesti liittyvät yleiset haittavaikutukset. Koska lääkesiirappeja ja oraalliliuoksia käytetään lähinnä epilepsian hoidossa, niiden käyttöä ei harkittu edellä mainitun käyttöaiheen osalta.

2 Turvallisuus

Saatavilla olevat tutkimukset valproaatin käytöstä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa ovat osoittaneet, että lääkettä siedetään hyvin, eikä odottamattomia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita tullut ilmi. Valproaatin turvallisuusprofiili tunnetaan hyvin, sillä valmistetta on käytetty epilepsian hoidossa neljäkymmentä vuotta. Tärkeimmät turvallisuuteen liittyvät mahdollisesti vakavat huolenaiheet koskevat maksan toimintahäiriöitä ja haimatulehdusta. Markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa ei ole havaittu odottamattomia seikkoja. Keskittyneet tutkimukset ovat osoittaneet valproaatin ja psykoosilääkkeiden yhteiskäytön turvalliseksi. Mitään tiettyjä turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ei myöskään tullut ilmi tutkimuksissa, joissa kaksisuuntaista mielialahäiriötä hoidettiin samanaikaisesti masennuslääkkeillä.

Haittavaikutukset

Esitetyn kirjallisuuden ja markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella ehdotetaan, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 Haittavaikutukset lisätään ”pahoinvointi”, ”sedaatio” ja ”tahdosta riippumattomat liikehäiriöt”. Myyntiluvan haltijoiden on tarkasteltava turvallisuustietokantojaan ja lisättävä edellä mainittujen haittavaikutusten esiintymistiheys.

Valproaatin kemialliset muodot ja lääkemuodot

Lääkemuodon osalta on osoitettu, että enterokapseleilla saattaa olla joitakin turvallisuuteen liittyviä etuja verrattuna nopeasti vapautuvaan lääkemuotoon.

Raskaus

Kohdussa tapahtuneen valproaattialistuksen perusteella on todettu, että raskaana olevilla naisilla valproaatin käyttöön liittyy teratogeeninen riski, mahdollinen älyllisen kehityksen viivästyminen mukaan lukien. Niinpä valproaattia voi käyttää manian hoitoon raskaana olevilla tai raskautta suunnittelevilla naisilla vain, jos turvallisemmat vaihtoehdot ovat tehottomia tai eivät sovellu. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Suisidaalisuus

Vuonna 2008 lääkevalvontatyöryhmä tuli Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) epilepsialääkkeiden klinisiä tutkimustietoja koskevan meta-analyysin sekä spontaanien ja tieteellisten raporttien perusteella siihen tulokseen, että kaikkiin epilepsialääkkeisiin voi liittyä pieni itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riski. Lääkevalvontatyöryhmän käytettävissä olevien todisteiden pohjalta päätettiin, että kaikkien Euroopan unionissa käytettävien epilepsialääkkeiden valmisteyhteenvedoihin on lisättävä suisidaalisuuteen liittyvä varoitus.

2.2 Riskinhallintasuunnitelma

Riskinhallintasuunnitelman tarvetta käsiteltiin myyntiluvan haltijoiden kanssa. Koska kaikkien EU:n eri jäsenvaltioissa hyväksytyjen valproaattivalmisteiden käyttöaiheena ei ole kaksisuuntaisen mielialahäiriö, lääkevalmistekomitea ehdottaa seuraavaa:

Niiden valproiinihappoa/valproaattia sisältävien hyväksytyjen lääkevalmisteiden myyntiluvan haltijoiden, jotka lisäävät uuden käyttöaiheen, on toimitettava riskinhallintasuunnitelma asianomaisten jäsenvaltioiden kansallisille toimivaltaisille viranomaisille. Myyntiluvan haltija ja kansallinen toimivaltainen viranomainen käsittelevät yhdessä riskinhallintasuunnitelman sisältöä, tavoitteita ja toteutusta.

VALMISTEYHTEENVETOJEN MUUTTAMISEN PERUSTEET

Ottaen huomioon, että

- komitea käsitteli Alankomaiden toimittaman, muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyynnön Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtablettien - lääkevalmisteesta (ja sen rinnakkaisnimistä).
- komitea tarkasteli kaikkia saatavissa olevia tietoja Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtablettien –lääkevalmisteen (ja sen rinnakkaisnimien) tehosta ja turvallisuudesta, kun kyseisiä valmisteita käytetään kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvän manian hoidossa ja mielialamuutosten uusiutumisen ehkäisyssä
- komitea tuli siihen tulokseen, että Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtablettien - depottablettien (ja sen rinnakkaisnimien) hyöty-riskisuhde on myönteinen käyttöaiheen seuraavan ehdotetun muutoksen yhteydessä: "Manian hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä, kun litium on vasta-aiheinen tai ei sovellu. Hoidon jatkamista maanisen vaiheen jälkeen voidaan harkita potilailla, jotka ovat reagoineet valproaattiin akuutin manian aikana."
- Komitea katsoi, että kaikkien Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtablettien – depottablettien (ja sen rinnakkaisnimien) tuotetietoihin on lisättävä tieto muutetusta käyttöaiheesta, jonka mukaan lääkevalmistetta voidaan käyttää manian hoidossa kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä, kun litium on vasta-aiheinen tai ei sovellu, joten komitea suositteli valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen kyseisten kohtien muuttamista tämän mukaisesti.

Kun ehdotettu käyttöaihe on hyväksytty, myyntiluvan haltijoiden on lisäksi toimitettava riskinhallintasuunnitelma kansallisten toimivaltaisten viranomaisten arvioitavaksi.

Tämän seurauksena lääkevalmistekomitea suositteli myyntiluvan pitämistä voimassa liitteessä I mainittujen lääkevalmisteiden osalta. Niiden valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asiaankuuluvien osien muutokset on esitetty liitteessä III liitteessä IV esitettyjen ehtojen mukaisesti.

Lääkevalmistekomitea suositteli Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtablettien - lääkevalmisteen (ja sen rinnakkaisnimien) (ks. liite I) liitteessä III esitettyyn valmisteyhteenvetoon ja pakkausselosteeseen tehtävien muutosten hyväksymistä.

LIITE III

MUUTOKSET VALMISTEYHTEENVETOON JA PAKKAUSSELOSTEESEEN

Huomautus: Nämä valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen muutokset ovat voimassa komission päätöksen ajankohtana.
Komission päätöksen jälkeen jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset saattavat tuotetiedot ajan tasalle vaatimusten mukaisesti.

VALMISTEYHTEENVETO

MUUTOKSET, JOTKA ON SISÄLLYTETTÄVÄ VALMISTEYHTEENVEDON ASIAANKUULUVIIN KOHTIIN [KAUPPANIMI] 300/500 MG DEPOTTABLETEILLE JA RINNAKKAISNIMILLE

4.1 Käyttöaiheet

[...]

Maanisen jakson hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä, kun litium on vasta-aiheinen tai ei siedetty. Hoidon jatkamista maanisen jakson jälkeen voidaan harkita potilailla, jotka ovat reagoineet akuutin manian hoitoon määrättyyn valproaattiin.

[...]

4.2 Annostus ja antotapa

Maaniset jaksot kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä:

Aikuiset:

Hoitavan lääkärin on määrättävä vuorokausiannos ja valvottava sitä potilaskohtaisesti.

Suosittelut vuorokausiannos on aluksi 750 mg. Lisäksi kliinisissä tutkimuksissa alkuannos 20 mg valproaattia / painokilo on myös osoittautunut turvallisuusprofiililtaan hyväksyttäväksi. Depotformulaatioita voidaan antaa kerran tai kahdesti vuorokaudessa. Annosta tulee lisätä mahdollisimman nopeasti, jotta saadaan pienin terapeutinen annos, jolla saadaan haluttu kliininen vaikutus. Vuorokausiannosta on säädettävä hoitovasteen mukaisesti, jotta saadaan pienin tehokas annos yksittäiselle potilaalle. Keskimääräinen vuorokausiannos on yleensä välillä 1 000 – 2 000 mg valproaattia. Potilaita, jotka saavat suurempia vuorokausiannoksia kuin 45 mg/painokilo/vrk, on seurattava tarkasti.

Manian jatkohoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä tulee sovittaa yksilöllisesti käyttäen pienintä tehoavaa annosta.

Lapset ja nuoret:

{Kauppanimi} turvallisuutta ja tehoa maanisten jaksojen hoidossa kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä ei ole arvioitu alle 18-vuotiailla potilailla.

[...]

Antotapa ja annon kesto:

Depottabletit otetaan mieluiten 1 tunti ennen ateriaa (tyhjään mahaan aamulla). Mikäli hoito aiheuttaa haittavaikutuksia ruoansulatuskanavassa, depottabletit tulee ottaa aterian aikana tai sen jälkeen. Ne tulee niellä kokonaisina tai puolikkaina, ei pureskellen, ja ne tulee ottaa runsaan nesteen kera (esim. lasillinen vettä).

Hoidon keston päättää hoitava lääkäri.

Epilepsia-kohtaukset:

Antiepileptinen hoito on aina pitkäaikaista.

Erikoislääkärin (neurologi, neurologiaan erikoistunut lastenlääkäri) on päätettävä annoksen titraamisesta, hoidon kestosta ja [KAUPPANIMI] käytön lopettamisesta potilaskohtaisesti. Yleensä epilepsia-kohtausten hoidossa lääkkeen annoksen pienentäminen tai lääkkeen käytön lopettamista ei tule yrittää, ennen kuin potilas on ollut epilepsia-kohtauksista vapaa ainakin kahdesta kolmeen vuoteen. Lääkkeen käytön lopettaminen on tehtävä vähentämällä annosta asteittain 1–2 vuoden aikana. Lasten annoksessa voidaan tehdä muutoksia annoksessa painokiloa kohti ikään perustuvan annoksen säätämisen sijasta, jolloin EEG-löydösten ei pitäisi pahentua.

Kokemuksia [KAUPPANIMI] pitkäaikaisesta käytöstä on vain vähän, erityisesti alle 6-vuotiailla lapsilla.

[...]

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Epilepsialääkkeillä hoidetuilla potilailla on useissa käyttöaiheissa raportoitu itsemurha-ajatuksia ja itsetuhoista käyttäytymistä. Meta-analyysi epilepsialääkkeillä tehdyistä satunnaistetuista lumekontrolloiduista tutkimuksista on myös osoittanut itsemurha-ajatusten ja itsemurhakäyttäytymisen riskin suurentuneen hieman. Tämän riskin mekanismia ei tunneta ja käytettävissä olevat tiedot eivät sulje pois mahdollisuutta, että <vaikuttava aine> lisää riskiä. Näin ollen potilaita on seurattava itsemurha-ajatusten ja itsemurhakäyttäytymisen merkkien varalta ja asianmukaista hoitoa on harkittava. Potilaita (ja heidän huoltajiaan) on neuvottava kääntymään lääkärin puoleen, jos ilmenee merkkejä itsemurha-ajatuksista tai itsemurhakäyttäytymisestä.
[...]

4.6 Raskaus ja imetys

Maaniset jaksot kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä:

Tätä lääkettä ei tule käyttää raskauden aikana eikä hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, ellei tämä ole selvästi välttämätöntä (eli tilanteissa, joissa muut hoidot ovat tehottomia tai ei siedettyjä). Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Pahoinvointi, sedaatio, ekstrapyramidaaliset häiriöt.

PAKKAUSSELOSTE

MUUTOKSET, JOTKA ON SISÄLLYTETTÄVÄ PAKKAUSSELOSTEEN ASIAANKUULUVIIN KOHTIIN [KAUPPANIMI] 300/500 MG DEPOTTABLETEILLE JA RINNAKKAISNIMILLE

1. MITÄ {KAUPPANIMI} ON JA MIHIN SITÄ KÄYTETÄÄN

{Kauppanimi} on lääke [...] ja manian hoitoon.

{Kauppanimi} käytetään [...] hoitoon

~~—akuutti mania ja uusiutumisen ehkäisy potilailla, joilla on kaksisuuntainen mielialahäiriö~~
- Mania, jossa voit tuntea olosi hyvin kiihtyneeksi, haltioituneeksi, levottomaksi, innokkaaksi tai yliaktiiviseksi. Mania ilmenee sairaudessa, jota kutsutaan ”kaksisuuntaiseksi mielialahäiriöksi”. {Kauppanimi} voidaan käyttää, kun litiumia ei voida käyttää.

2. ENNEN KUIN OTAT {KAUPPANIMI}

Ole erityisen varovainen {KAUPPANIMI} suhteen

Pienellä määrällä epilepsialääkkeillä, kuten <vaikuttava aine> hoidetuista potilaista on ollut ajatuksia itsensä vahingoittamisesta tai itsemurha-ajatuksia Jos sinulla on missään vaiheessa näitä ajatuksia, ota heti yhteys lääkäriin.

Lapset ja nuoret

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret:

{Kauppanimi} ei tule käyttää lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla manian hoitoon.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Maaniset jaksot kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä

Sinun ei tule ottaa tätä lääkettä, jos olet raskaana tai hedelmällisessä iässä oleva nainen, ellei lääkäri nimen omaan tähän kehota. Jos olet hedelmällisessä iässä oleva nainen, sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon ajan.

Imetys

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä raskauden tai imetyksen aikana.

Valproiinihappo menee äidinmaitoon. Koska kuitenkin havaitaan vain hyvin pieniä määriä, nämä eivät yleensä ole riski lapselle ja vieroitus ei yleensä ole tarpeen.

3. MITEN {KAUPPANIMI} OTETAAN

Mania

Lääkärin on määrättävä vuorokausiannos ja valvottava sitä potilaskohtaisesti. ~~Päivittäisannos määritetään iän ja painon mukaan.~~

Alkuannos

Suosittelun vuorokausiannos on aluksi 750 mg. Lisäksi kliinisissä tutkimuksissa alkuannos 20 mg natriumvalproaattia / painokilo on myös osoittautunut turvallisuusprofiililtaan hyväksyttäväksi.

haluttu kliininen vaikutus.

Keskimääräinen vuorokausiannos

Suosittelavat vuorokausiannokset ovat yleensä välillä 1 000 mg ja 2 000 mg.

<[KAUPPANIMI] 300 DEPOTTABLETIT>

Suosittelavat vuorokausiannokset ovat yleensä välillä 1 000 mg ja 2 000 mg (3 ½ ja 6 ½ tablettia).

Vuorokausiannosta on säädettävä yksilöllisesti hoitovasteen mukaisesti, jotta saadaan pienin tehokas yksittäisen potilaan annos yksittäiselle potilaalle.

<[KAUPPANIMI] 500 DEPOTTABLETIT>

Suosittelavat vuorokausiannokset ovat yleensä välillä 1 000 mg ja 2 000 mg (2 ja 4 tablettia).

Vuorokausiannosta on säädettävä yksilöllisesti hoitovasteen mukaisesti, jotta saadaan pienin tehokas yksittäisen potilaan annos yksittäiselle potilaalle.

~~Manian ehkäisevä hoito sovitetaan yksilöllisesti käyttäen pienintä tehoavaa annosta.~~

~~Lääkäri määrittää tarvittavan tarkan annoksen potilaskohtaisesti.~~

~~Noudata lääkärin ohjeita; muutoin et saa lääkkeestä täyttä hyötyä.~~

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret:

[...] ei tule käyttää lapsilla ja alle 18-vuotiailla nuorilla manian hoitoon.

4. MAHDOLLISET HAITTAVAIKUTUKSET

Pahoinvointi, sedaatio, ekstrapyramidaaliset häiriöt.

LIITE IV
MYYNTELUVAN EHDOT

MYYNTELUPUIEN EHDOT

Viitejäsenvaltion koordinoimina kansallisten toimivaltaisten viranomaisten on varmistettava, että myyntiluvan haltijat täyttävät seuraavat ehdot:

Valmisteyhteenveto ja pakkausseloste.

Myyntiluvan haltijan on päivitettävä tuotetietoja lääkevalmistekomitean käyttöaiheen muuttamiseksi koskevan suosituksen mukaisesti. Tämän mukaan lääkevalmistetta voidaan käyttää manian hoidossa kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä, kun litium on vasta-aiheinen tai ei sovellu. Hoidon jatkamista manisen vaiheen jälkeen voidaan harkita potilailla, jotka ovat reagoineet valproaattiin akuutin manian aikana.

Riskinhallintasuunnitelma

Euroopan komission päätöksen mukaisesti kaikkien uusien hakemusten, jotka koskevat käyttöaiheen laajentamista kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvään manian hoitoon, mukana on toimitettava riskinhallintasuunnitelma.