

I PRIEDAS

**MEDICININIŲ PRODUKTŲ PAVADINIMŲ, FARMAKOLOGINĖS FORMOS, STIPRUMO,
VARTOJIMO BŪDŲ BEI REGISTRAVIMO LIUDIJIMO TURĖTOJŲ VALSTYBĖSE
NARĖSE SĄRAŠAS**

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Čekija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 300 mg	300 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Peroralinis
Čekija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 500 mg	500 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Peroralinis
Vokietija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten	300 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Peroralinis
Vokietija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten	500 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Peroralinis
Italija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	300 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Peroralinis
Italija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	500 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Peroralinis
Liuksemburgas	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten	300 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Peroralinis
Liuksemburgas	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten	500 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Peroralinis

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Nyderlandai	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 300 mg	300 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Peroralinis
Nyderlandai	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 500 mg	500 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Peroralinis
Lenkija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg	199,8 mg + 87 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Peroralinis
Lenkija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg	333 mg + 145 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Peroralinis
Portugalija	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	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Peroralinis
Portugalija	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	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Peroralinis

<u>Valstybė narė</u>	<u>Registravimo liudijimo turėtojas</u>	<u>Pavadinimas</u>	<u>Stiprumas</u>	<u>Vaisto forma</u>	<u>Vartojimo būdas</u>
Slovakija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro ratiopharm Chrono	500 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Peroralinis
Jungtinė Karalystė	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 300 mg (prolonged release) tablets	300 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Peroralinis
Jungtinė Karalystė	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 500 mg (prolonged release) tablets	500 mg	Pailginto atpalaidavimo tabletė	Peroralinis

II PRIEDAS

EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKŲ PAKEITIMO PAGRINDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS

VALPROATE-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG RETARDTABLETTEN IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ VAISTŲ (žr. I priedą) MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA

Bipolinis afektinis sutrikimas yra sunkus psichikos sutrikimas, kuriuo sergantiems pacientams pasireiškia pasikartojantys manijos ir depresijos epizodai; ši grįžtamoji afektinė liga sukelia sunkius negalavimus ir funkcijų sutrikimus ir yra viena iš 30 pagrindinių neįgalumą sukeliančių priežasčių pasaulyje.

Bipolinio afektinio sutrikimo gydymas susideda iš esamo nuotaikos epizodo gydymo ir kitų nuotaikos epizodų pasikartojimo profilaktikos etapų. Nors bipolinio afektinio sutrikimo patogenezė neiški, žinoma, kad šio sutrikimo pasikartojimo galima išvengti, vartojant nuotaikos stabilizatorius, kaip antai valproatą.

Ličio preparatai yra ilgiausiai vartojami nuotaikos stabilizatoriai, todėl tai yra pagrįstai pirmiausiai pasirenkamas gydymo variantas. Tačiau neseniai nustatyta, kad iki 40 proc. bipoliniu afektiniu sutrikimu sergančių pacientų atitinkama ličio terapija nėra veiksminga arba yra nepakankamai veiksminga. Be to, dėl šios medžiagos siauro terapinio lango pacientams iškyla didelė rizika. Kaip pakaitinis variantas vis dažniau vartojami antikonvulsiniai vaistai.

Valproatas yra gerai žinoma antiepilepsinė medžiaga. Daugumoje ES valstybių narių valproatas (valpro rūgštis, natrio valproatas, natrio divalproatas) patvirtintas ir kaip preparatas bipoliniam afektiniam sutrikimui gydyti (rinkodaros teisė suteikta 25 Europos šalyse, 21 šalyje – pagal pirmos eilės gydymo indikaciją).

Abejones dėl veiksmingo ir saugaus Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (ir susijusių pavadinimų vaistų) vartojimo pagal bipoliniu afektiniu sutrikimu sergantiems pacientams pasireiškiančių manijos epizodų skubaus gydymo ir nuotaikos epizodų pasikartojimo profilaktikos indikaciją išreiškė Nyderlandai. Pabrėžta tai, kad nors tokia indikacija taikoma daugelyje valstybių narių, ilgalaikis preparato veiksmingumas – ir gydant ūmius manijos epizodus, ir taikant nuotaikos epizodų pasikartojimo profilaktiką – nebuvo aiškiai įrodytas, atliekant tinkamai suplanuotus klinikinius tyrimus, kurie atitiktų Patentinių vaistinių preparatų komiteto rekomendacijoje dėl bipolinio afektinio sutrikimo gydymui ir profilaktikai skirtų vaistinių preparatų klinikinio tyrimo (*CHMP Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder (CPMP/EWP/567/98)*) nustatytus reikalavimus.

1. Veiksmingumas

1.1 Manija

Siekdami pagrįsti bipolinio afektinio sutrikimo indikaciją, rinkodaros teisės turėtojai pateikė kelis viešai paskelbtus tyrimus. Duomenys, įrodantys valproato veiksmingumą, gydant bipolinį afektinį sutrikimą, gauti, atlikus šešiolika atsitiktinės atrankos, palyginamuosius, dvigubai koduotus arba atvirus klinikinius tyrimus.

Šiuose tyrimuose dalyvavo beveik 2 500 pacientų, iš kurių 1 400 vartojo valproatą. Tai yra vienas gausiausių klinikinių tyrimų duomenų rinkinių, susijusių su bipolinio afektinio sutrikimo farmakoterapija. Be to, valproatas buvo naudojamas kaip referencinė palyginamoji gydymo priemonė, atliekant daugelį atipinių antipsichozinių vaistų III fazės tyrimų, kurių metu buvo tiriamas šių vaistų poveikis, gydant maniją ir taikant jos profilaktiką.

Remiantis pateiktais literatūros šaltiniais, galima padaryti išvadą, jog valproato veiksmingumas, taikant skubų manijos epizodų gydymą, įrodytas, atlikus trijų savaičių trukmės placebo kontroliuojamus tyrimus. Be to, yra duomenų, įrodančių, kad ūmių manijos epizodų gydymo poveikis

išlieka iki 12 savaičių, nors atliekant šiuos 12 savaičių trukmės tyrimus, nebuvo sudaryta placebo grupė ir tai yra tyrimų duomenų trūkumas. Kitaip tariant, atlikti tyrimai įrodo valproato veiksmingumą, gydant ūmius manijos epizodus 21 dieną, tačiau duomenys, kuriais būtų galima įrodyti, kad gydymasis poveikis išlieka iki 12 gydymo savaičių, nėra išsamūs.

Pagal CHMP rekomendaciją dėl Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten ir susijusių pavadinimų vaistų dėl klinikinių tyrimų duomenų apribojimų ir trūkumų indikaciją reikėtų pakoreguoti taip:

„Manijos epizodų, sergant bipoliniu afektiniu sutrikimu, gydymas, kai ličio preparatai yra netoleruojami arba yra jų vartojimo kontraindikacijų. Pasibaigus manijos epizodui, galima apsvarstyti, ar gydymą tęsti pacientams, kurie reagavo į valproatą ūmių manijos epizodų metu“.

Pagal šią indikaciją vartojamo vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis yra palankus.

1.2 Nuotaikos epizodų pasikartojimo profilaktika

Dėl nuotaikos epizodų pasikartojimo profilaktikos – valproato veiksmingumas daugiausia pagrįstas dviem dvigubai koduotais tyrimais, kurių palaikomasis laikotarpis tęsėsi 52 savaites ir 20 mėnesių (Bowden et al., 2000 ir Calabrese et al., 2005).

Nors Bowden atliktu ličiu ir placebo kontroliuojamu tyrimu nepavyko įrodyti statistiškai reikšmingo pirminio gydymo rezultatų kriterijaus (laiko iki bet kokio nuotaikos epizodo pasikartojimo) skirtumo, kelių antrinių gydymo rezultatų rodiklių atžvilgiu valproatu gydytų pacientų gydymo rezultatai buvo geresni, negu ličio preparatais ar placebo gydytų pacientų grupėje. Praėjus 12 gydymo mėnesių nuo rodiklinio manijos epizodo, remisija toliau tęsėsi 41 % valproatu gydytų pacientų (palyginti su 24 % pacientų ličio grupėje ir 13 % – placebo grupėje). *Post-hoc* analizės atliktos, remiantis Bowden atlikto didžiojo tyrimo duomenimis. Nors atlikus pirminę analizę nustatytas laiko iki bet kokio nuotaikos epizodo arba depresijos epizodo pasikartojimo skirtumas trijose gydymo grupėse nebuvo reikšmingas, *post-hoc* analizės parodė, kad atitinkamai dėl nuotaikos epizodo ir depresijos epizodo valproatu gydyti pacientai iš tyrimo pasitraukė reikšmingai rečiau negu placebo gydyti pacientai, tačiau palyginti su ličio preparatais gydytais pacientais, susijęs skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas.

Calabrese ir bendradarbių (2005) atlikto dviejų gydymo grupių tyrimo metu valproatu gydytų pacientų grupėje nustatyti keli veiksmingumo parametrai buvo (statistiškai nereikšmingai) geresni, negu ličio grupėje, tačiau ličio grupėje buvo gerokai daugiau pacientų, kuriems pasireiškė įvairūs nepageidaujami reiškiniai (drebulys, poliurija, polidipsija). Pastarąjį tyrimą būtų galima kritikuoti už tai, kad jo metu nebuvo sudaryta placebo kontrolės grupė; tačiau ličio preparatai yra pripažįstamas tipinis bipolinio afektinio sutrikimo gydymo būdas, ypač taikant pasikartojimo profilaktiką.

Taigi, manijos ir depresijos pasikartojimo profilaktika neįrodyta. Šių dviejų pasikartojimo profilaktikos tyrimų trukmė yra pakankama, ir jų metu tiriamasis preparatas buvo lyginamas su kitu veikliuoju preparatu, kaip ir reikalaujama pagal europines gaires. Tačiau atliekant vieną tyrimą, nebuvo sudaryta trumpa placebo grupė, o tai yra tyrimo trūkumas, keliantis abejonių dėl rezultatų pagrįstumo. Be to, nenustatyta statistiškai reikšmingų laiko iki manijos ir depresijos epizodų pasikartojimo skirtumų. Todėl vien atliktų klinikinių tyrimų duomenys įtikinamai neįrodo nuotaikos epizodų profilaktikai skiriamo valproato veiksmingumo.

1.3 Valproato cheminės formos ir sandara

Remiantis pateiktais duomenis, negalima padaryti išvados, kad valproato veiksmingumas pagal deklaruojamą indikaciją priklauso nuo cheminės formos ar sandaros. Be to, vadovaujantis klinicine praktika ir rekomendacijomis dėl preparato dozavimo, preparato paros dozę reikėtų pritaikyti individualiai, atsižvelgiant į klinikinį gydymo poveikį ir neperžengiant tam tikrų dozės intervalo ribų, o taikant bipolinio afektinio sutrikimo pasikartojimo profilaktiką, reikėtų skirti mažiausią veiksmingą dozę. Vis dėlto dėl teorinių priežasčių, ilgo atpalaidavimo farmacinės formos preparatai galėtų būti naudingi atitiktis tikslais, taip pat siekiant išvengti didelės preparato koncentracijos kraujo plazmoje

susidarymo, dėl kurio gali pasireikšti dažni nepageidaujami reiškiniai. Todėl CHMP rekomendavo ūmių manijos epizodų gydymo indikaciją patvirtinti tik modifikuoto atpalaidavimo (kietos konsistencijos geriamiesiems) valproato preparatams.

2 Saugumas

Esami valproato poveikio bipoliniu afektiniu sutrikimu sergantiems pacientams tyrimai parodė, kad šis vaistas apskritai buvo gerai toleruojamas, ir neatskleidė jokių nenumatytų abejonių dėl preparato saugumo. Valproato saugumo charakteristikos gerai žinomos dėl per keturiasdešimt metų sukauptos epilepsijos gydymo patirties. Didžiausią galimą rimtą rūpestį dėl preparato saugumo kelia kepenų funkcijos sutrikimai ir pankreatitas. Preparato stebėjimo po pateikimo į rinką laikotarpiu nenustatyta jokių nenumatytų pavojaus ženklų. Specialūs tyrimai parodė, kad valproatą saugu vartoti su antipsichoziniais vaistais. Be to, atliekant tyrimus, kurių metu maniakine depresija sergantiems pacientams kartu buvo skiriami ir antidepresantai, nenustatyta jokių specifinių saugumo problemų.

Nepageidaujami reiškiniai

Atsižvelgiant į pateiktą literatūrą bei preparato vartojimo patirtį po jo pateikimo į rinką, preparato charakteristikos santraukos 4.8 skyrių „Nepageidaujamas poveikis“ siūloma papildyti šiais nepageidaujamais reiškiniais: „pykinimas“, „sedacija“ ir „ekstrapiramidiniai sutrikimai“. Rinkodaros teisės turėtojai turėtų išanalizuoti sukauptus susijusius saugumo duomenis ir nurodyti tinkamą pirmiau minėtų papildomų nepageidaujamų reiškinių dažnį.

Valproato cheminės formos ir sandara

Sandaros klausimu yra duomenų, įrodančių, kad skrandyje neirios tabletės gali turėti tam tikrų privalumų saugumo atžvilgiu, palyginti su paprasto atpalaidavimo formos tabletėmis.

Nėštumo laikotarpis

Atlikus tyrimus, nustatyta su valproato vartojimu nėštumo laikotarpiu susijusi teratogeninė rizika, įskaitant galimą sulėtėjusios protinės raidos riziką dėl valproato poveikio gimdoje. Todėl planuojančioms pastoti moterims negalima vartoti valproato manijos epizodams gydyti, nebent saugesnės pakaitinės gydymo priemonės yra neveiksmingos arba netoleruojamos. Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Polinkis į savižudybę

Atsižvelgdama į JAV Maisto ir vaistų administracijos atliktos antiepilepsinių vaistų klinikinių tyrimų duomenų metaanalizės rezultatus ir savo iniciatyva parengtas bei literatūroje skelbiamas ataskaitas, 2008 m. Farmakologinio budrumo darbo grupė (PhVWP) padarė išvadą, kad gydymas bet kuriuo antiepilepsiniu vaistu gali būti susijęs su nedidele minčių apie savižudybę ir bandymų nusižudyti rizika. Atsižvelgiant į PhVWP turimus įrodymus, pritarta, kad visose Europos Sąjungos šalyse patvirtintas visų antiepilepsinių vaistų preparato charakteristikų santraukas reikėtų pakoreguoti, jas papildant įspėjimu dėl polinkio į savižudybę.

2.2 Rizikos valdymo planas

Poreikio parengti rizikos valdymo planą klausimas buvo aptartas su rinkodaros teisės turėtojais. Atsižvelgdamas į tai, kad skirtingose ES valstybėse narėse valproato preparatų rinkodaros teisės gali būti suteiktos pagal bipolinio afektinio sutrikimo indikaciją arba ne pagal šią indikaciją, CHMP siūlo:

Patvirtintų preparatų, kurių sudėtyje yra valproato, rinkodaros teisės turėtojai, pateikę paraišką dėl naujos indikacijos, turėtų kreiptis į valstybių narių nacionalines kompetentingas institucijas ir pateikti rizikos valdymo planą. Susijęs rinkodaros teisės turėtojas rizikos valdymo plano turinį, tikslus ir įgyvendinimą turėtų aptarti su nacionaline kompetentinga institucija, dėl jo sutarti ir jį įgyvendinti.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKŲ PAKEITIMO PAGRINDAS

Kadangi

- komitetas apsvaustė Nyderlandų pradėtą kreipimosi procedūrą pagal Komisijos Reglamento (EB) Nr. 1084/2003 6 straipsnį dėl Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (ir susijusių pavadinimų vaistų);
- komitetas apsvaustė visus turimus duomenis apie Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (ir susijusių pavadinimų vaistų) veiksmingumą ir saugumą, gydant bipoliniu sutrikimu sergantiems pacientams pasireiškiančią maniją ir taikant nuotaikos epizodų pasikartojimo profilaktiką;
- komitetas padarė išvadą, kad Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (ir susijusių pavadinimų vaistų) naudos ir rizikos santykis yra palankus pagal pateiktą svarstyti iš dalies pakeistą indikaciją dėl manijos gydymo sergant bipoliniu sutrikimu, kai ličio preparatai yra netoleruojami arba yra jų vartojimo kontraindikacijų. Pasibaigus manijos epizodui, galima apsvaustyti, ar gydymą tęsti pacientams, kurie reagavo į šį vaistinių preparatų ūmių manijos epizodų metu;
- komitetas padarė išvadą, kad reikėtų iš dalies pakeisti visų Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (ir susijusių pavadinimų vaistų) informacinius dokumentus, juos papildant informacija apie sergant bipoliniu sutrikimu pasireiškiančios manijos gydymą, kai ličio preparatai netoleruojami arba yra jų vartojimo kontraindikacijų, todėl rekomendavo atitinkamai iš dalies pakeisti susijusių preparatų charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyrius;

Taip pat, suteikus rinkodaros teisę pagal pasiūlytą indikaciją, rinkodaros teisės turėtojams reikės pateikti rizikos valdymo planą įvertinti nacionalinėms kompetentingoms institucijoms.

Todėl CHMP rekomendavo palikti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių preparatų charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelių susijusių skyrių pakeitimai pateikiami III priede, rinkodaros teisės IV priede nurodytomis sąlygomis.

Todėl CHMP rekomendavo patvirtinti pakeitimą, kurio preparatų charakteristikų santrauka ir pakuotės lapelis nustatyti Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten ir susijusių pavadinimų vaistų (žr. I priedą) III priede.

III PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS IR PAKUOTĖS LAPELIO PATAISOS

Pastaba: šie preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio pakeitimai galioja Komisijos sprendimo priėmimo metu. Komisijai priėmus sprendimą, nacionalinės kompetentingos institucijos informaciją apie preparatą atnaujins, kaip nurodyta.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

PATAISOS, KURIOS TURI BŪTI ĮTRAUKTOS Į ATITINKAMUS VALPROATE-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG RETARDTABLETTEN IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS SKYRIUS

4.1 Terapinės indikacijos

[...]

Manijos epizodų, sergant bipoliniu afektiniu sutrikimu, gydymas, kai ličio preparatai yra netoleruojami arba yra jų vartojimo kontraindikacijų. Pasibaigus manijos epizodui, galima apsvarstyti ar gydymą tęsti pacientams, kurie reagavo į < valproatą > ūmių manijos epizodų metu.

[...]

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Manijos epizodai, sergant bipoliniu afektiniu sutrikimu:

Suaugusiesiems

Paros dozę kiekvienam pacientui individualiai turi nustatyti ir kontroliuoti gydantis gydytojas.

Rekomenduojama pradinė paros dozė yra 750 mg. Be to, klinikiniais tyrimais taip pat nustatyta, kad 20 mg/kg kūno svorio pradinė <valproato> dozė yra pakankamai saugi. Pailginto atpalaidavimo farmacinės formos galima vartoti vieną arba du kartus per parą. Dozę reikia didinti kaip įmanoma greičiau, kol bus pasiekta mažiausia terapinė dozė, sukelianti pageidaujamą klinikinį poveikį. Paros dozė kiekvienam pacientui individualiai nustatoma atsižvelgiant į klinikinį poveikį taip, kad būtų parinkta mažiausia veiksminga dozė.

Vidutinė <valproato> paros dozė paprastai yra nuo 1000 iki 2000 mg. Pacientus, kurie vartoja didesnę kaip 45 mg/kg kūno svorio paros dozę, reikia atidžiai stebėti.

Manijos epizodų, pasireiškiančių sergant bipoliniu afektiniu sutrikimu, gydymą galima tęsti vartojant individualiai nustatytą mažiausią veiksmingą dozę.

Vaikams ir paaugliams

{Sugalvotas pavadinimas} saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų amžiaus pacientams, gydant manijos epizodus, sergant bipoliniu afektiniu sutrikimu, nenustatytas.

[...]

Vartojimo metodas ir trukmė

Pailginto atpalaidavimo tabletes geriau išgerti 1 valandą prieš valgį (iš ryto dar nevalgius). Jei gydymo metu pasireiškia nepageidaujamas poveikis virškinimo traktui, pailginto atpalaidavimo tabletes reikia vartoti valgio metu arba po valgio. Tabletę reikia nuryti nesmulkintą arba padalintą pusiau, nekramtant ir gausiai užsigeriant skysčiais (pvz., stikline vandens).

Gydymo trukmę nustato gydantis gydytojas.

Traukuliai

Gydymas nuo epilepsijos visada trunka ilgai.

Gydytojas specialistas (neurologas, vaikų neurologas) turi kiekvienam pacientui individualiai nustatyti laipsnišką dozės pritaikymą, gydymo trukmę ar spręsti dėl gydymo *Valproinsäure-ratiopharm chrono* nutraukimo. Paprastai, gydant traukulius, nereikia mažinti vaisto dozės arba nutraukti jo vartojimo bent du ar tris metus, kurių metu pacientui nebūna traukulių. Vaisto vartojimą reikia nutraukti palaipsniui per vienerių arba dvejų metų laikotarpį. Vaikams dozė, kuri koreguojama priklausomai nuo amžiaus, galima keisti doze kg kūno svorio, kurią taikant EEG rodikliai neturėtų pablogėti.

Valproinsäure-ratiopharm chrono ilgalaikio vartojimo vaikams patirties yra nedaug, ypač vaikams iki 6 metų amžiaus.

[...]

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Minčių apie savižudybę ir bandymų nusižudyti buvo užregistruota pacientams, kurie buvo gydomi antiepilepsiniais vaistinėmis preparatais esant įvairioms indikacijoms. Atsitiktinių imčių placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų metaanalizės duomenys taip pat parodė šiek tiek padidėjusią minčių apie savižudybę ir bandymo nusižudyti riziką. Šios rizikos mechanizmas nėra aiškus, ir turimi duomenys neatmeta padidėjusios rizikos galimybės <veikliajai medžiagai>. Taigi, pacientai turi būti stebimi dėl minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių ir atitinkamas gydymas turi būti apsvarstytas. Pacientus (ir jų globėjus) reikia įspėti, kad kreiptųsi į gydytoją dėl patarimo, jei pasireiškia minčių apie savižudybę bei bandymo nusižudyti požymių.

[...]

4.6 Nėštumo ir žindymo laikotarpis

Manijos epizodai, sergant bipoliniu afektiniu sutrikimu

Šio vaisto nėštumo metu bei vaisingo amžiaus moterims vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus (t.y. kai kitoks gydymas yra neveiksmingas arba netoleruojamas). Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Pykinimas, sedacija, ekstrapiramidiniai sutrikimai.

PAKUOTĖS LAPELIS

PATAISOS, KURIOS TURI BŪTI ĮTRAUKTOS Į ATITINKAMUS VALPROATE-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG RETARDTABLETTEN IR SUSIJUSIŲ PAVADINIMŲ PAKUOTĖS LAPELIO SKYRIUS

1. KAS YRA {SUGALVOTAS PAVADINIMAS} IR KAM JIS VARTOJAMAS

{SUGALVOTAS PAVADINIMAS} YRA VAISTAS, VARTOJAMAS [...] IR MANIJAI GYDYTI.

{Sugalvotas pavadinimas} yra vartojamas gydyti

[...]

~~ūmiai manijai ir ligos pasikartojimų profilaktikai pacientams, sergantiems bipoliniu afektiniu sutrikimu.~~

- Manijai, kurios metu Jūs galite jaustis labai susijaudinę ar sujaudinti, pakilios nuotaikos, entuziastingi arba pernelyg aktyvūs. Manija pasireiškia sergant liga, vadinama „bipoliniu afektiniu sutrikimu“. {Sugalvotas pavadinimas} gali būti vartojamas, kai negalima vartoti ličio preparatų.

2. KAS ŽINOTINA PRIEŠ VARTOJANT {SUGALVOTAS PAVADINIMAS}

Specialių atsargumo priemonių reikia:

NEDAUGELIS ŽMONIŲ, KURIE BUVO GYDOMI ANTIEPILEPSINIAIS VAISTAIS, TOKIAIS KAIP <VEIKLIOJI MEDŽIAGA>, TURĖJO MINČIŲ APIE SAVĘS ŽALOJIMĄ AR SAVIŽUDYBĘ. JEIGU BET KURIUO METU TURITE TOKIŲ MINČIŲ, NEDELSIANT KREIPKITĖS Į GYDYTOJĄ.

Vaikai ir paaugliai

Vaikai ir paaugliai iki 18 metų

{Sugalvotas pavadinimas} negalima vartoti manijai gydyti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Manijos epizodai, sergant bipoliniu afektiniu sutrikimu

Jeigu esate nėščia arba vaisingo amžiaus moteris, šio vaisto vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai vaistą vartoti aiškiai pataria gydytojas. Jeigu esate vaisingo amžiaus moteris, turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu.

Žindymo laikotarpis

Prieš vartojant bet kokią vaistą, būtina pasitarti su gydytoju.

Valproinė rūgštis patenka į motinos pieną. Kadangi motinos piene nustatytas tik labai nedidelis vaisto kiekis, tai paprastai jokio pavojaus vaikui nesukelia ir žindymo nutraukti nereikia.

3. KAIP VARTOTI {SUGALVOTAS PAVADINIMAS}

Manija

Paros dozę kiekvienam ligoniui individualiai turi nustatyti ir kontroliuoti gydantis gydytojas. ~~Paros dozė bus nustatyta priklausomai nuo amžiaus ir kūno svorio.~~

Pradinė dozė

Rekomenduojama pradinė paros dozė yra 750 mg. Be to, klinikiniais tyrimais taip pat nustatyta, kad 20 mg/kg kūno svorio pradinė natrio valproato dozė yra pakankamai saugi. Dozę reikia didinti kaip įmanoma greičiau, kol bus pasiekta mažiausia terapinė dozė, sukelianti pageidaujamą klinikinį poveikį.

Vidutinė paros dozė

Rekomenduojama paros dozė paprastai yra nuo 1 000 iki 2 000 mg.

<Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten>

Rekomenduojama paros dozė paprastai yra nuo 1 000 mg (3 ½ tabletės) iki 2 000 mg (6 ½ tabletės). Paros dozė kiekvienam pacientui ~~individualiai~~ nustatoma atsižvelgiant į klinikinį poveikį taip, kad būtų parinkta mažiausia veiksminga dozė.

<Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten>

Rekomenduojama paros dozė paprastai yra nuo 1 000 mg (2 tablečių) iki 2 000 mg (4 tablečių). Paros dozė kiekvienam pacientui ~~individualiai~~ nustatoma atsižvelgiant į klinikinį poveikį taip, kad būtų parinkta mažiausia veiksminga dozė.

~~Profilaktinis manijos gydymas bus pritaikytas individualiai, vartojant mažiausią veiksmingą dozę. Jūsų gydytojas nustatys tikslią reikiamą dozę kiekvienam pacientui. Laikykites jo nurodymų, antraip negausite visos šio vaisto teikiamos naudos.~~

Vaikai ir paaugliai iki 18 metų:

[...] negalima vartoti manijai gydyti vaikams ir paaugliams iki 18 metų.

4. GALIMAS ŠALUTINIS POVEIKIS

Pykinimas, nuraminimas (sedacija), ekstrapiramidiniai sutrikimai.

IV PRIEDAS
RINKODAROS TEISĖS SĄLYGOS

RINKODAROS TEISIŲ SĄLYGOS

Nacionalinės kompetentingos institucijos, kurių veiklą prireikus koordinuoja referencinė valstybė narė, užtikrina, kad rinkodaros teisės turėtojai įvykdytų šias sąlygas:

Preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio santrauka.

Rinkodaros teisės turėtojai turi pakeisti informaciją apie vaistinį preparatą ir įtraukti atitinkamus CHMP pasiūlytus skyrius dėl pasiūlytos iš dalies pakeistos indikacijos apie sergant bipoliniu sutrikimu pasireiškiančios manijos gydymą, kai ličio preparatai netoleruojami arba yra jų vartojimo kontraindikacijų. Pasibaigus manijos epizodui, galima apsvarstyti, ar gydymą tęsti pacientams, kurie reagavo į šį vaistinį preparatą ūmių manijos epizodų metu.

Rizikos valdymo planas

Vadovaujantis Europos Komisijos sprendimu, rizikos valdymo planą reikia pateikti kartu su bet kokia nauja paraiška dėl indikacijos, susijusios su manijos gydymu, sergant bipoliniu afektiniu sutrikimu, išplėtimo.