

## **I. PIELIKUMS**

**ZĀĻU NOSAUKUMI, ZĀĻU FORMAS, STIPRUMI,  
LIETOŠANAS VEIDS, UN REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKI DALĪBVALSTĪS**

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Čehija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 300 mg	300 mg	ilgstošas darbības tablete	Perorāli
Čehija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 500 mg	500 mg	Ilgstošas darbības tablete	Perorāli
Vācija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten	300 mg	Ilgstošas darbības tablete	Perorāli
Vācija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten	500 mg	Ilgstošas darbības tablete	Perorāli
Itālija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	300 mg	Ilgstošas darbības tablete	Perorāli
Itālija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	500 mg	Ilgstošas darbības tablete	Perorāli
Luksemburga	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten	300 mg	Ilgstošas darbības tablete	Perorāli
Luksemburga	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten	500 mg	Ilgstošas darbības tablete	Perorāli

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Nīderlande	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 300 mg	300 mg	Ilgstošas darbības tablete	Perorāli
Nīderlande	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 500 mg	500 mg	Ilgstošas darbības tablete	Perorāli
Polija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg	199,8 mg + 87 mg	Ilgstošas darbības tablete	Perorāli
Polija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg	333 mg + 145 mg	Ilgstošas darbības tablete	Perorāli
Portugāle	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	Ilgstošas darbības tablete	Perorāli
Portugāle	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	Ilgstošas darbības tablete	Perorāli

<u>Dalībvalsts</u>	<u>Reģistrācijas apliecības īpašnieks</u>	<u>Nosaukums</u>	<u>Stiprums</u>	<u>Zāļu forma</u>	<u>Lietošanas veids</u>
Slovākija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro ratiopharm Chrono	500 mg	Ilgstošas darbības tablete	Perorāli
Apvienotā Karaliste	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 300 mg (prolonged release) tablets	300 mg	Ilgstošas darbības tablete	Perorāli
Apvienotā Karaliste	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 500 mg (prolonged release) tablets	500 mg	Ilgstošas darbības tablete	Perorāli

## **II PIELIKUMS**

**ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA IZMAIŅĀM, KO  
IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AGENTŪRA (*EMA*)**

## ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

### **RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG RETARDTABLETTEN UN RADNIECĪGO NOSAUKUMU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS** (skatīt I pielikumu)

Bipolāri traucējumi ir smaga psihiska slimība, kam raksturīgas recidivējošas mānijas un depresijas epizodes un kas kā recidivējoša emocionāla slimība izraisa nozīmīgu distresu un disfunkciju, kas ir viens no 30 biežākajiem darba nespējas cēloņiem pasaulē.

Bipolāro traucējumu ārstēšana ietver pašreizējās garastāvokļa epizodes ārstēšanu un nākamo garastāvokļa svārstību atkārtotās novēršanu. Lai gan bipolāro traucējumu patoģenēze nav skaidra, zināms, ka garastāvokli stabilizējoši līdzekļi, piemēram, valproāts, var novērst recidīvus.

No garastāvokli stabilizējošiem līdzekļiem lielākā lietošanas pieredze ir par litiju, tādēļ tas uzskatāms par pamatotu pirmās izvēles līdzekli. Tomēr nesen aprēķināts, ka līdz 40 % pacientu ar bipolāriem traucējumiem nereaģē uz piemērotu litija terapiju vai šī atbildes reakcija ir nepietiekama. Turklāt šaurā terapeitiskās darbības intervāla dēļ šī viela izraisa nozīmīgu risku. Aizvien biežāk par alternatīvu kļūst pretkrampju līdzekļi.

Valproāts ir labi zināms pretepilepsijas līdzeklis. Lielākajā daļā ES dalībvalstu valproāts ir apstiprināts (kā valproiskābe, nātrija valproāts, valproāta seminātrija sāls) bipolāru traucējumu ārstēšanai (apstiprināts 25 Eiropas valstīs, 21 valstī tā norādīta kā pirmās rindas indikācija).

Nīderlandei radās iebildumi par valproiskābi/valproātu saturošo līdzekļu efektīvu un drošu lietošanu akūtai mānijas epizožu ārstēšanai un garastāvokļa svārstību recidīvu novēršanai pacientiem ar bipolāriem traucējumiem. Tika uzsvērts, ka, lai gan šāda indikācija ir apstiprināta daudzās dalībvalstīs, stabils iedarbīgums akūtas mānijas ārstēšanā un garastāvokļa svārstību recidīvu profilaksē nav skaidri pierādīts labi plānotos klīniskos pētījumos, kas atbilst CPMP dokumentā "Piezīmes norādījumiem par bipolāru traucējumu ārstēšanai un profilaksei paredzētu zāļu klīnisko izpēti" (CPMP/EWP/567/98) norādītajām prasībām.

## **1. Iedarbīgums**

### **1.1 Mānija**

Lai atbalstītu bipolāro traucējumu ārstēšanas indikāciju, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza informāciju par vairākiem publicētiem pētījumiem. Pierādījumi valproāta iedarbīgumam bipolāru traucējumu ārstēšanā iegūti sešpadsmit nejausinātos, salīdzinošos dubultmaskētos vai atklātos klīniskos pētījumos.

Šajos pētījumos piedalījās gandrīz 2500 pacientu, no kuriem 1400 saņēma valproātu. Līdz ar to šis ir viens no lielākajiem klīnisko pētījumu datu kopumiem, kas attiecas uz bipolāro traucējumu farmakoterapiju. Turklāt valproāts kā salīdzinošs atsauces līdzeklis izmantots daudzos III fāzes pētījumos par atipisko antipsihotisko līdzekļu lietošanu mānijas ārstēšanā un profilaksē.

Pamatojoties uz iesniegtajām literatūras atsaucēm, var izdarīt secinājumus, ka ir iegūti pierādījumi par valproāta iedarbīgumu akūtā mānijas epizodes ārstēšanā, kas pierādīts trīs nedēļas ilgos placebo kontrolētos pētījumos. Ir arī daži pierādījumi par ietekmes saglabāšanos, ārstējot akūtu mānijas epizodi (līdz 12 nedēļām), lai gan 12 nedēļu ilgajos pētījumos nebija placebo grupas, kas uzskatāms par trūkumu. Citiem vārdiem sakot, veiktie pētījumi pierāda valproāta iedarbīgumu akūtas mānijas ārstēšanā 21 dienu garumā, bet pierādījumi par ārstēšanas efekta saglabāšanos līdz 12 nedēļām ilgi uzskatāmi par nepilnīgiem.

Saskaņā ar CHMP ieteikumu *Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten* un radniecīgo nosaukumu zālēm jāapstiprina šāda indikācija, ņemot vērā klīnisko pētījumu datu ierobežojumus un trūkumus:

*“Mānijas epizodes ārstēšana bipolāru traucējumu gadījumā, kad litija preparāti ir kontrindicēti vai pacients tos nepanes. Attiecībā uz pacientiem, kuriem novērota atbildreakcija pret valproātu lietošanu akūtas mānijas ārstēšanai, jāapsver ārstēšanas turpināšana pēc mānijas epizodes.”*

Attiecībā uz minēto indikāciju konstatēta pozitīva ieguvumu un riska attiecība.

## 1.2 *Garastāvokļa svārstību recidīvu profilakse*

Attiecībā uz garastāvokļa svārstību recidīvu profilaksi pierādījumi par valproāta iedarbīgumu ir balstīti galvenokārt uz diviem dubultmaskētiem pētījumiem ar balstterapijas periodu attiecīgi 52 nedēļas un 20 mēneši (*Bowden et al., 2000* un *Calabrese et al., 2005*).

Lai gan *Bowden* veiktajā ar litiju un placebo kontrolētajā pētījumā neizdevās pierādīt statistiski nozīmīgu primārā iznākuma kritērija (laika līdz garastāvokļa svārstību recidīvam) atšķirību, ar valproātu ārstētiem pacientiem bija labāki iznākumi nekā ar litiju vai placebo ārstētajiem pacientiem, vērtējot vairākus sekundāros iznākumus. 12 mēnešus pēc pirmās mānijas epizodes ārstēšanas 41 % ar valproātu ārstēto pacientu aizvien bija remisija, salīdzinot ar 24 % litija grupā un 13 % placebo grupā. Plašajā *Bowden* pētījumā tika veikta *post-hoc* analīze. Lai gan sākotnējā analīzē laiks līdz garastāvokļa svārstību recidīvam vai depresijas epizodei starp trim terapijas grupām būtiski neatšķīrās, *post hoc* analīze parādīja, ka ar valproātu ārstētie pacienti no pētījuma garastāvokļa svārstību dēļ izstājās nozīmīgi retāk nekā ar placebo ārstētie pacienti, lai gan šī atšķirība nebija statistiski nozīmīga, salīdzinot ar pacientiem, kas ārstēti ar litiju.

*Calabrese* un līdzstrādnieku (2005. gadā) veiktajā divu grupu pētījumā pacientiem valproāta grupā vairāki iedarbīguma parametri bija labāki, salīdzinot ar litija grupu (statistiski nenozīmīgi), tomēr, salīdzinot ar valproāta grupu, litija grupā nozīmīgi vairāk pacientiem radās dažādas blakusparādības (trīce, poliūrija, polidipsija). Var iebilst, ka pēdējais pētījums nebija placebo kontrolēts, tomēr litija lietošana bipolāru traucējumu gadījumā, jo īpaši recidīvu profilaksei, ir apstiprināts aprūpes standarts.

Jāsecina, ka nav pierādīta mānijas recidīva novēršanas spēja. Abi recidīvu novēršanas pētījumi ir pietiekami ilgi un tajos izmantotas aktīvas salīdzinājuma zāles, kā to nosaka Eiropas vadlīnijas. Tomēr vienā pētījumā nav īstermiņa placebo grupas, kas uzskatāms par trūkumu un izraisa šaubas par rezultātu derīgumu. Turklāt, vērtējot laiku līdz mānijas epizodes recidīvam, statistiski nozīmīgas atšķirības nav konstatētas. Tādējādi, ņemot vērā veikto klīnisko pētījumu datus, valproāta iedarbīguma pierādījumi garastāvokļa svārstību novēršanā nav pilnībā pārliecinoši.

## 1.3 *Valproāta ķīmiskās formas un zāļu formas*

Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, nav iespējams secināt, ka valproāta iedarbīgums ierosinātās indikācijas gadījumā ir atkarīgs no ķīmiskās formas vai zāļu formas. Turklāt saskaņā ar klīnisko praksi un ieteikumiem par devām dienas deva jāpielāgo individuāli, ņemot vērā klīnisko atbildes reakciju specifiskā devu diapazonā, un bipolāru traucējumu recidīva profilaksei jālieto mazākā efektīvā deva. Tomēr teorētisku apsvērumu dēļ ilgstošas darbības zāļu formām varētu būt priekšrocības labākas saderības dēļ un tādēļ, ka, tās lietojot, iespējams izvairīties no augstiem koncentrācijas pīķiem plazmā, kas bieži var izraisīt blakusparādības. Tomēr CHMP ieteica, ka akūtu epizožu ārstēšanai drīkst izmantot tikai cietās iekšķīgi lietojamās valproāta zāļu formas ar ilgstošu iedarbību.

## 2 **Drošums**

Pieejamie pētījumi par valproāta lietošanu pacientu ar bipolāru traucējumu ārstēšanā pierādīja, ka zāļu panesamība kopumā ir laba, un tajos neatklāja negaidītas drošuma problēmas. Valproāta drošuma īpašības ir labi raksturotas, jo tā lietošanas pieredze epilepsijas ārstēšanā ir četrdesmit gadu ilga.

Lielākās potenciāli nopietnās drošuma problēmas ir saistītas ar aknu darbības traucējumiem un pankreatītu. Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā nav saņemti negaidīti ziņojumi. Šim nolūkam paredzētos pētījumos pierādīts, ka valproātu kombinācijā ar antipsihotiskām zālēm var lietot droši. Turklāt pētījumos, kuros pacientiem ar bipolāriem traucējumiem vienlaikus lietoja arī antidepresantus, specifiskas drošuma problēmas nekonstatēja.

### Nevēlamas blakusparādības

Pamatojoties uz iesniegtajām publikācijām, kā arī pēcreģistrācijas pieredzi, izteikts ierosinājums zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā “Nevēlamās blakusparādības” iekļaut tādas nevēlamas blakusparādības kā “slikta dūša”, “sedācija” un “ekstrapiramidāli traucējumi”. Reģistrācijas apliecības īpašniekiem jāpārskata savas drošuma datu bāzes un jāpievieno atbilstošs iepriekšminēto papildu nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums.

### Valproāta ķīmiskās formas un zāļu formas

Attiecībā uz zāļu formu ir pierādījumi, ka kuņģī nešķīstošas tabletes varētu būt izdevīgākas drošuma ziņā, salīdzinot ar tūlītējas iedarbības zāļu formām.

### Grūtniecība

Pēc pakļaušanas valproāta iedarbībai intrauterīnajā periodā konstatēts teratogenitātes risks, ko izraisa valproāta lietošana grūtniecēm, un tas ietver arī aizkavētas intelektuālās attīstības iespējamību. Tādēļ sievietēm, kuras plāno grūtniecību, valproātu mānijas epizožu ārstēšanai nedrīkst lietot, izņemot gadījumus, kad drošāki alternatīvie līdzekļi ir neefektīvi vai pacients tos nepanes. Reproductīvā vecuma sievietēm jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

### Domas par pašnāvību

2008. gadā, ņemot vērā ASV Pārtikas un zāļu pārvaldes (*FDA*) veiktās pretepilepsijas līdzekļu klīnisko pētījumu datu meta-analīzes rezultātus un spontānos un literatūrā publicētos ziņojumus, *PhVWP* (Farmakovigilances darba grupa) secināja, ka jebkurš pretepilepsijas līdzeklis var būt saistīts ar nelielu pašnāvniecisku domu un rīcības risku. Pamatojoties uz *PhVWP* pieejamiem pierādījumiem, tika panākta vienošanās, ka visā Eiropas Savienībā jāveic izmaiņas visu pretepilepsijas līdzekļu zāļu aprakstos, pievienojot brīdinājumu par iespējamām domām par pašnāvību.

## **2.2 Riska pārvaldības plāns**

Ar reģistrācijas apliecības īpašniekiem tika apspriesta riska pārvaldības plāna nepieciešamība. Ņemot vērā, ka dažādās Eiropas Savienības dalībvalstīs reģistrētajām valproāta zālēm var būt un var nebūt apstiprināta indikācija bipolāro traucējumu ārstēšanai, *CHMP* ir šāds ierosinājums:

reģistrēto valproiskābes/valproāta zāļu, kam tiks pievienota jauna indikācija, reģistrācijas apliecības īpašniekiem attiecīgo valstu kompetentajām iestādēm jāiesniedz riska pārvaldības plāns. Riska pārvaldības plāna saturs, mērķi un īstenošana jāapspriež attiecīgajam reģistrācijas apliecības īpašniekam un valsts kompetentajai iestādei.



## PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTU IZMAIŅĀM

Tā kā

- Komiteja ņēma vērā pārskatīšanas procedūru, kas veikta saskaņā ar Komisijas Regulas (EK) Nr. 1084/2003 6. pantu attiecībā uz *Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten* (un radniecīgo nosaukumu zālēm) pēc Nīderlandes ierosinājuma;
- Komiteja izskatīja visus pieejamos iesniegtos datus par *Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten* (un radniecīgo nosaukumu zāļu) iedarbīgumu un drošumu saistībā ar mānijas ārstēšanu bipolāru traucējumu gadījumā, kā arī garastāvokļa svārstību recidīvu profilaksei;
- Komiteja secināja, ka *Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten* (un radniecīgo nosaukumu zālēm) ir pozitīva ieguvumu un riska attiecība ierosinātās grozītās indikācijas gadījumā mānijas ārstēšanai bipolāru traucējumu gadījumā, kad litija preparāti ir kontrindicēti vai pacients tos nepanes; Attiecībā uz pacientiem, kuriem novērota atbildreakcija uz šo zāļu lietošanu akūtas mānijas ārstēšanai, jāapsver ārstēšanas turpināšana pēc mānijas epizodes.
- Komiteja secināja, ka visos *Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten* (un radniecīgo nosaukumu zāļu) zāļu aprakstos jāiekļauj informācija par indikācijas izmaiņām attiecībā uz mānijas ārstēšanu bipolāru traucējumu gadījumā, kad litija preparāti ir kontrindicēti vai pacients tos nepanes, un tādēļ ieteica veikt izmaiņas attiecīgajos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktos.

Turklāt pēc ierosinātās indikācijas apstiprināšanas reģistrācijas apliecību īpašniekiem jāiesniedz riska pārvaldības plāns valstu kompetentajām iestādēm, kuras to novērtē.

CHMP ieteica saskaņā ar IV pielikumā izklāstītajiem nosacījumiem saglabāt reģistrācijas apliecības I pielikumā minētajām zālēm, kuru zāļu aprakstos un lietošanas instrukciju atbilstošos apakšpunktos veicamās izmaiņas ir norādītas III pielikumā.

Tā rezultātā CHMP ieteica apstiprināt izmaiņas reģistrācijas apliecībās, kuru zāļu apraksti un lietošanas instrukcijas ir iekļautas *Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten* un radniecīgo nosaukumu zāļu II pielikumā (skatīt I pielikumu).

### **PIELIKUMS III**

#### **LABOJUMI ZĀĻU APRAKSTOS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJĀS**

Piezīme: šie zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas grozījumi ir spēkā Komisijas lēmuma pieņemšanas brīdī.  
Pēc Komisijas lēmuma pieņemšanas dalībvalstu kompetentās iestādes atbilstoši atjauno attiecīgo zāļu aprakstu.

## **ZĀĻU APRAKSTS**

# GROZĪJUMI, KAS IEKĻAUJAMI [PREČZĪME] 300/500 MG ILGSTOŠĀS DARBĪBAS TABLEŠU UN SAISTĪTO NOSAUKUMU ZĀĻU APRAKSTA ATTIECĪGAJOS APAKŠPUNKTOS

## 4.1 TERAPEITISKĀS INDIKĀCIJAS

[...]

Mānijas epizodes ārstēšana pacientiem ar bipolāriem traucējumiem, kad litijs ir kontrindicēts vai ir slikti panesams. Pacientiem, kam ir bijusi atbildreakcija uz <valproāta> lietošanu akūtas mānijas ārstēšanai, var apsvērt terapijas turpināšanu pēc mānijas epizodes.

[...]

## 4.2 DEVAS UN LIETOŠANAS VEIDS

Mānijas epizodes pacientiem ar bipolāriem traucējumiem.

### *Pieaugušajiem*

Dienas deva individuāli jānosaka un jākontrolē ārstējošajam ārstam.

Ieteicamā sākumdeva ir 750 mg dienā. Turklāt klīniskajos pētījumos pieņemami drošības raksturlielumi konstatēti sākumdevai 20 mg <valproāta> uz kg ķermeņa masas. Ilgstošas darbības zāļu formas var lietot vienu vai divas reizes dienā. Devas kāpināšanai jānorit maksimāli ātri, lai tiktu sasniegta mazākā terapeitiskā deva, kas rada vēlamā klīnisko efektu. Dienas deva jāpielāgo klīniskajai atbildreakcijai, lai noteiktu mazāko efektīvo devu katram konkrētam pacientam.

Parasti vidējā dienas deva ir robežās no 1000 līdz 2000 mg <valproāta>. Pacienti, kuru saņemtās dienas devas ir lielākas par 45 mg/kg ķermeņa masas, rūpīgi jānovēro.

Mānijas epizožu ārstēšana pacientiem ar bipolāriem traucējumiem jāpielāgo individuāli, lietojot mazāko efektīvo devu.

### *Bērniem un pusaudžiem*

{TIRDZNIECĪBAS ZĪME} drošība un efektivitāte, ārstējot mānijas epizodes pacientiem līdz 18 gadu vecumam, kuriem ir bipolāri traucējumi, nav novērtēta.

[...]

### *Lietošanas veids un ilgums*

Ilgstošas darbības tabletes vēlams lietot 1 stundu pirms ēdienreizes (tukšā dūšā no rīta). Ja ārstēšana izraisa blakusparādības kuņģa-zarnu traktā, ilgstošas darbības tabletes jālieto ēdienreizes laikā vai pēc tās. Tās jānorij veselas vai sadalītas uz pusēm, nekošļājot un uzdzertot lielu daudzumu šķidruma (piemēram, glāzi ūdens).

Ārstēšanas ilgumu nosaka ārstējošais ārsts.

### Lēkmes

Epilepsijas ārstēšana vienmēr ir ilgstoša.

Lēmumi par [PREČZĪME] devas titrēšanu, ārstēšanas ilgumu un zāļu lietošanas pārtraukšanu jāpieņem ārstam-speciālistam, izvērtējot katru individuālo gadījumu. Kopumā, ārstējot lēkmes, nevajadzētu censties samazināt devu vai pārtraukt zāļu lietošanu, līdz pacientam lēkmes nav bijušas vismaz divus vai trīs gadus. Zāļu lietošana jāpārtrauc, viena līdz divu gadu laikā pakāpeniski samazinot devu. Tā vietā, lai koriģētu devu atbilstoši vecumam, bērniem var ļaut "izaugt" no devas uz kg ķermeņa masas, ja vien EEG atradnes neliecina par stāvokļa pasliktināšanos.

Pieredze, lietojot [PREČZĪME] ilgtermiņā, īpaši bērniem līdz 6 gadu vecumam, ir ierobežota.

[...]

#### **4.4 ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI UN PIESARDZĪBA LIETOŠANĀ**

Ir ziņots, ka pacientiem, kuri dažādu indikāciju dēļ ārstēti ar pretepilepsijas līdzekļiem, bijušas domas par pašnāvību un uz pašnāvību vērsta uzvedība. Nedaudz palielināts domu par pašnāvību un uz pašnāvību vērsta uzvedības risks ir konstatēts arī pretepilepsijas zāļu nejaušināto, placebo-kontrolēto pētījumu metaanalīzē. Šī riska veidošanās mehānisms nav zināms, un pieejamie dati neizslēdz palielināta riska iespējamību, lietojot valproātu. Tādēļ jānovēro, vai pacientiem nerodas pazīmes, kas liecinātu par domām par pašnāvību un uz pašnāvību vērsta uzvedību, un jāapsver atbilstošas terapijas nepieciešamība. Pacientiem (un personām, kas aprūpē pacientus) jāiesaka, ka tādu pazīmju gadījumā, kas liecina par domām par pašnāvību vai uz pašnāvību vērsta uzvedību, jāmeklē medicīniskā palīdzība.

[...]

#### **4.6. GRŪTNIECĪBA UN ZĪDĪŠANA**

*Mānijas epizodes pacientiem ar bipolāriem traucējumiem.*

Šīs zāles nedrīkst lietot grūtnieces un reproduktīvā vecuma sievietes, ja vien tas nav absolūti nepieciešams (tas ir, gadījumos, kad citi ārstēšanas veidi ir neefektīvi vai nav panesami). Sievietēm reproduktīvajā vecumā ārstēšanas laikā jāizmanto efektīva kontracepcija.

#### **4.8. NEVĒLAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS**

Slikta dūša, miegainība, ekstrapiramidālie traucējumi.

## **LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

# GROZĪJUMI, KAS IEKĻAUJAMI [PREČZĪME] 300/500 MG ILGSTOŠĀS DARBĪBAS TABLEŠU UN SAISTĪTO NOSAUKUMU LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS ATTIECĪGAJOS APAKŠPUNKTOS

## 1. KAS IR {TIRDZNIECĪBAS ZĪME} UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

{TIRDZNIECĪBAS ZĪME} ir zāles [...] un mānijas ārstēšanai.

{TIRDZNIECĪBAS ZĪME} izmanto, lai ārstētu:

[...]

~~–akūtu māniju un recidīvu profilaksei pacientiem ar bipolāriem traucējumiem~~

- māniju, kad Jūs jūtaties ļoti uzbudināts, pacilāts, satraukts, entuziasma pārpilns vai hiperaktīvs.

Mānija rodas tādas slimības gadījumā, ko dēvē par “bipolāriem traucējumiem”. {TIRDZNIECĪBAS ZĪME} var lietot gadījumos, kad nav iespējama litija lietošana.

## 2. PIRMS {TIRDZNIECĪBAS ZĪME} LIETOŠANAS

**Īpaša piesardzība, lietojot {TIRDZNIECĪBAS ZĪME}, nepieciešama šādos gadījumos**

Nelielam skaitam cilvēku, kas ārstēti ar pretepilepsijas līdzekļiem, pie kuriem pieder valproāts, ir bijušas domas par sevis savainošanu vai pašnāvību. Ja Jums jebkurā brīdī rodas šādas domas, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu.

### **Bērni un pusaudži**

Bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam:

{TIRDZNIECĪBAS ZĪME} nedrīkst lietot mānijas ārstēšanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

#### Grūtniecība

*Mānijas epizodes pacientiem ar bipolāriem traucējumiem*

Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles, ja esat grūtniece vai sieviete reproduktīvā vecumā, ja vien to nav nepārprotami licis darīt ārsts. Ja esat sieviete reproduktīvā vecumā, ārstēšanas laikā Jums jāizmanto efektīva kontracepcija.

#### Zīdīšanas periods

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Valproiskābe nonāk mātes pienā. Tomēr, tā kā tajā konstatēts tikai niecīgs daudzums, kopumā tas nerada nekādu risku bērnam un atšķiršana no krūts parasti nav nepieciešama.

## 3. KĀ LIETOT {TIRDZNIECĪBAS ZĪME}

### **Mānija**

Dienas deva individuāli jānosaka un jākontrolē Jūsu ārstam. ~~Dienas devu noteiks atbilstoši vecumam un ķermeņa masai.~~

#### *Sākumdeva*

Ieteicamā sākumdeva ir 750 mg dienā. Turklāt klīniskajos pētījumos pieņemami drošības raksturlielumi konstatēti sākumdevai 20 mg nātrija valproāta uz kg ķermeņa masas. Devas kāpināšanai jānorit maksimāli ātri, lai tiktu sasniegta mazākā terapeitiskā deva, kas rada vēlamo klīnisko efektu.

*Vidējā dienas deva*

Ieteicamā dienas deva parasti ir no 1000 mg līdz 2000 mg.

#### <[PREČZĪME] 300 ILGSTOŠĀS DARBĪBAS TABLETES>

Ieteicamā dienas deva parasti ir no 1000 mg līdz 2000 mg (no 3½ līdz 6½ tabletēm). Dienas deva jāpielāgo individuāli klīniskajai atbildreakcijai, lai noteiktu mazāko efektīvo devu katram konkrētam pacientam.

#### <[PREČZĪME] 500 ILGSTOŠĀS DARBĪBAS TABLETES>

Ieteicamā dienas deva parasti ir no 1000 mg līdz 2000 mg (no 2 līdz 4 tabletēm). Dienas deva jāpielāgo individuāli klīniskajai atbildreakcijai, lai noteiktu mazāko efektīvo devu katram konkrētam pacientam.

Mānijas profilaktisko terapiju pielāgos individuāli, izmantojot mazāko efektīvo devu.

Ārsts katrā gadījumā individuāli noteiks precīzu nepieciešamo devu.

Lūdzu, ievērojiet viņa/viņas instrukcijas, pretējā gadījumā zāļu lietošana nebūs pietiekoši efektīva.

Bērni un pusaudži līdz 18 gadu vecumam:

[...] nedrīkst lietot mānijas ārstēšanai bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

## 4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Slikta dūša, miegainība, ekstrapiramidālie traucējumi.



**IV PIELIKUMS**  
**REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI**

## REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBU NOSACĪJUMI

Valstu kompetentajām iestādēm, kuras koordinē atsauces dalībvalsts, ir jānodrošina, ka reģistrācijas apliecības īpašnieki izpilda šādus nosacījumus:

### Zāļu apraksts un lietošanas instrukcija

Reģistrācijas apliecību īpašniekiem jāatjaunina zāļu apraksts, iekļaujot attiecīgos *CHMP* ierosinātos apakšpunktus saistībā ar ieteikto grozīto indikāciju mānijas ārstēšanai bipolāru traucējumu gadījumā, kad litija preparāti ir kontraindicēti vai pacients tos nepanes. Attiecībā uz pacientiem, kuriem novērota atbildreakcija uz šo zāļu lietošanu akūtas mānijas ārstēšanai, jāapsver ārstēšanas turpināšana pēc mānijas epizodes.

### Riska pārvaldības plāns

Saskaņā ar Eiropas Komisijas lēmumu riska pārvaldības plāns jāiesniedz kopā ar visiem jaunajiem indikācijas paplašināšanas pieteikumiem mānijas ārstēšanai bipolāru traucējumu gadījumā.