

ANNEX I

**LIJST VAN DE NAMEN; FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTES VAN DE
GENEESMIDDELEN, TOEDIENINGSWEG; REGISTRATIEHOUDERS IN DE LIDSTATEN
(EU/EEA)**

<u>Lidstaat</u>	<u>Registratiehouder</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische Vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Tjechische Republiek	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 300 mg	300 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Tjechische Republiek	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 500 mg	500 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Duitsland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten	300 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Duitsland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten	500 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Italië	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	300 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Italië	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	500 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Luxemburg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten	300 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Luxemburg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten	500 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Registratiehouder</u>	<u>Fantasienaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische Vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Nederland	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 300 mg	300 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Nederland	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 500 mg	500 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Polen	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg	199,8 mg + 87 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Polen	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg	333 mg + 145 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
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	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
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	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik

<u>Lidstaat</u>	<u>Registratiehouder</u>	<u>Fantasiennaam</u>	<u>Sterkte</u>	<u>Farmaceutische Vorm</u>	<u>Toedieningsweg</u>
Slowakije	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro ratiopharm Chrono	500 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 300 mg (prolonged release) tablets	300 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 500 mg (prolonged release) tablets	500 mg	Tablet met verlengde afgifte	Oraal gebruik

BIJLAGE II

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTINGEN VAN DE PRODUCTKENMERKEN OPGESTELD DOOR HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU

WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN VALPROAAT-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG RETARDTABLETTEN/ MET VERLENGDE AFGIFTE EN AANVERWANTE NAMEN (zie bijlage I)

Bipolaire stoornissen zijn ernstige psychische stoornissen die worden gekenmerkt door terugkerende episodes van manie en depressie en die als terugkerende affectieve aandoeningen veel leed en functiestoornissen veroorzaken en wereldwijd tot de dertig meest voorkomende oorzaken van invaliditeit behoren.

De behandeling van bipolaire stoornissen omvat beheersing van de huidige stemmingsepisode en het voorkomen van herhaling van stemmingsepisodes. Hoewel de pathogenese van bipolaire stoornissen onduidelijk is, is wel bekend dat stemmingsstabilisatoren, zoals valproaat, herhaling van de stoornissen kunnen voorkomen.

Van alle stemmingsstabilisatoren wordt lithium het langst toegepast. Dit middel is dan ook een redelijke eerste keuze. Er is onlangs echter een schatting gemaakt dat tot 40% van de patiënten met een bipolaire stoornis niet of onvoldoende reageert op een adequate behandeling met lithium. Daarnaast brengt het smalle therapeutische venster van deze stof een aanzienlijk risico met zich mee. Steeds vaker worden als alternatief middel anti-epileptica voorgeschreven.

Valproaat is een bekende anti-epileptische stof. In de meeste EU-lidstaten is valproaat ook goedgekeurd (als valproïnezuur, natriumvalproaat, semi-natriumvalproaat) voor de behandeling van patiënten met een bipolaire stoornis (goedgekeurd in 25 Europese landen, in 21 landen met een eerstelijnsindicatie).

Nederland heeft zijn ongerustheid geuit over een doeltreffend en veilig gebruik van Valproaat-ratiopharm chrono 300/500 mg retardtabletten (en aanverwante namen) bij de acute behandeling van manische episodes en het voorkomen van herhaling van stemmingsepisodes bij patiënten met een bipolaire stoornis. Er werd benadrukt dat de indicatie in diverse lidstaten weliswaar bestaat, maar dat een langdurige werkzaamheid zowel bij acute manie als bij het voorkomen van herhaling van stemmingsepisodes niet duidelijk is aangetoond in goed opgezette klinische proeven die voldoen aan de eisen van de richtsnoeren met betrekking tot klinisch onderzoek van geneesmiddelen voor de behandeling en het voorkomen van bipolaire stoornissen van het CPMP (*Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder*) (CPMP/EWP/567/98).

1. Werkzaamheid

1.1 Manie

Ter ondersteuning van de bipolaire indicatie hebben de houders van de vergunning voor het in de handel brengen verschillende gepubliceerde onderzoeken ingediend. Het bewijs van de werkzaamheid van valproaat bij de behandeling van bipolaire stoornissen is afkomstig van zestien gerandomiseerde, vergelijkende dubbelblinde of open-label klinische proeven.

Bij deze onderzoeken waren bijna 2 500 patiënten betrokken, van wie meer dan 1 400 valproaat kregen toegediend. Als zodanig hebben deze onderzoeken een van de grootste verzamelingen klinische onderzoeksgegevens over de farmacotherapie van bipolaire stoornissen opgeleverd. Bovendien is valproaat in diverse fase III-onderzoeken van atypische antipsychotische geneesmiddelen voor de behandeling en het voorkomen van manie gebruikt als vergelijkende referentiebehandeling.

Op basis van de verstrekte literatuurverwijzingen kan worden geconcludeerd dat er bewijs is voor de werkzaamheid van valproaat bij de acute behandeling van manische episodes, die is aangetoond aan de hand van placebo-gecontroleerde onderzoeken met een duur van drie weken. Er is ook enig bewijs voor het voortduren van de werkzaamheid bij de behandeling van acute manische episodes (gedurende maximaal 12 weken), hoewel bij de onderzoeken van 12 weken een placebo-arm ontbreekt, wat een tekortkoming is. Met andere woorden: uit de uitgevoerde onderzoeken blijkt de werkzaamheid van valproaat bij de behandeling van acute manie gedurende een periode van 21 dagen, maar het bewijs dat de werkzaamheid van de behandeling gedurende maximaal 12 weken voortduurt, wordt als onvolledig beschouwd.

Volgens de aanbeveling van het CHMP voor geneesmiddelen Valproaat-ratiopharm chrono 300/500 mg retardtabletten en aanverwante namen moet de indicatie met het oog op de beperkingen en tekortkomingen van de gegevens afkomstig uit klinische proeven als volgt worden aangepast door de beperkingen en tekortschietende gegevens uit klinische onderzoeken:

“Behandeling van manische episodes bij bipolaire stoornissen wanneer lithium is gecontraïndiceerd of niet wordt verdragen. Bij patiënten die reageerden op valproaat voor acute manie, kan worden overwogen de behandeling na de manische episode voort te zetten.”

De baten-risicoverhouding met betrekking tot de voornoemde indicatie is positief.

1.2 Voorkomen van herhaling van stemmingsepisodes

Wat betreft het voorkomen van herhaling van stemmingsepisodes is het bewijs van de werkzaamheid van valproaat voornamelijk gebaseerd op twee dubbelblinde onderzoeken met een onderhoudsperiode van respectievelijk 52 weken en 20 maanden (Bowden *et al.*, 2000, en Calabrese *et al.*, 2005).

Terwijl uit het lithium- en placebo-gecontroleerde onderzoek van Bowden niet bleek dat er sprake was van een statistisch significant verschil ten aanzien van het primaire uitkomstcriterium (de tijd die verstrijkt voordat herhaling van een stemmingsepisode optreedt), vertoonden patiënten die met valproaat behandeld werden, betere resultaten met betrekking tot verschillende secundaire uitkomstcriteria dan patiënten die met lithium of placebo werden behandeld. Na 12 maanden behandeling volgend op een manische indexepisode bevond 41% van de patiënten die met valproaat werden behandeld, zich nog steeds in remissie, ten opzichte van 24% van de patiënten in de lithiumgroep en 13% van de patiënten in de placebogroep. Van het uitgebreide onderzoek van Bowden zijn *post-hoc*-analyses gemaakt. Terwijl in de oorspronkelijke analyse de tijd die verstreek voordat herhaling optrad van respectievelijk een stemmingsepisode en een depressieve episode, niet substantieel anders was in de drie behandelgroepen, bleek uit de *post-hoc*-analyses dat patiënten die met valproaat werden behandeld aanzienlijk minder vaak uitvielen als gevolg van een stemmingsepisode dan wel een depressieve periode dan patiënten die met placebo werden behandeld, terwijl de respectievelijke verschillen ten opzichte van patiënten die met lithium werden behandeld, niet statistisch significant waren.

In het tweearmige onderzoek van Calabrese en collega's (2005) scoorden patiënten in de valproaatgroep op basis van verschillende effectparameters beter dan die in de lithiumgroep (zonder statistisch significant verschil), maar in de lithiumgroep vertoonden aanzienlijk meer patiënten diverse bijwerkingen (tremor, polyurie, polydipsie) dan in de valproaatgroep. Als kanttekening kan hierbij worden geplaatst dat het laatstgenoemde onderzoek niet placebo-gecontroleerd was. Het gebruik van lithium is echter de gevestigde standaardbehandeling bij bipolaire stoornissen, vooral als het gaat om het voorkomen van herhaling.

De conclusie is dat het voorkomen van herhaling van zowel manie als depressie niet is aangetoond. De twee onderzoeken naar het voorkomen van herhaling zijn van toereikende duur en er is sprake van een actieve comparator, overeenkomstig de Europese richtsnoeren. Bij één onderzoek ontbreekt echter een korte placebo-arm, wat een tekortkoming is en ten koste van de validiteit van de resultaten gaat. Bovendien bleek er geen sprake te zijn van verschillen ten aanzien van de tijd die verstreek voordat herhaling van een manische episode en depressie optrad. Op basis van de uitgevoerde klinische

onderzoeken alleen is de werkzaamheid van valproaat bij het voorkomen van stemmingsepisodes derhalve niet volkomen overtuigend aangetoond.

1.3 Chemische vormen en formuleringen van valproaat

Op basis van de verstrekte informatie kan niet worden geconcludeerd dat de werkzaamheid van valproaat voor de beweerde indicatie afhankelijk is van de chemische vorm of formulering. Voorts dient de dagelijkse dosis, volgens de klinische praktijk en de dosisaanbevelingen, individueel te worden aangepast aan de klinische reactie binnen een specifiek doseringsbereik en moet bij het voorkomen van herhaling van bipolaire stoornissen de laagste werkzame dosis worden toegediend. Om theoretische redenen kunnen formuleringen met langzame afgifte echter zinvol zijn ter bevordering van de compliance en ook ter voorkoming van hoge plasmapijken die gepaard kunnen gaan met veelvoorkomende bijwerkingen. Daarom heeft het CHMP aanbevolen dat valproaat voor de indicatiebehandeling van acute episodes beperkt wordt tot (vaste orale) formuleringen met gereguleerde afgifte.

2 Veiligheid

Uit de beschikbare onderzoeken naar het gebruik van valproaat bij de behandeling van patiënten met bipolaire stoornissen blijkt dat het geneesmiddel in het algemeen goed verdragen werd en dat er geen sprake was van onverwachte veiligheidsrisico's. Het algemene veiligheidsprofiel van valproaat is duidelijk omschreven op basis van veertig jaar ervaring bij de behandeling van epilepsie. De belangrijkste potentieel ernstige veiligheidsrisico's hebben betrekking op leverfunctiestoornissen en pancreatitis. Controle na het in de handel brengen hebben geen onverwachte signalen opgeleverd. Uit toepassingsgerichte onderzoeken is gebleken dat valproaat veilig kan worden gebruikt in combinatie met antipsychotische geneesmiddelen. Bovendien zijn er geen specifieke veiligheidsaspecten naar voren gekomen in onderzoeken waarbij gelijktijdig antidepressiva werden voorgeschreven aan patiënten met bipolaire stoornissen.

Bijwerkingen

Op grond van de gepresenteerde literatuur en de ervaring na het in de handel brengen wordt voorgesteld de bijwerkingen "nausea", "sedatie" en "extrapiramidale aandoeningen" toe te voegen aan rubriek 4.8 "Bijwerkingen" van de samenvatting van de productkenmerken. De houders van de vergunning voor het in de handel brengen dienen hun respectievelijke databanken inzake veiligheid te raadplegen en aan te geven met welke frequentie de bovengenoemde bijkomende bijwerkingen optreden.

Chemische vormen en formuleringen van valproaat

Wat betreft de formulering is er wat bewijs dat maagsapresistente tabletten enige voordelen zouden kunnen bieden in termen van veiligheid in vergelijking met de formulering met directe afgifte.

Zwangerschap

Er is vastgesteld dat wanneer tijdens de zwangerschap de vrucht in de uterus aan valproaat wordt blootgesteld, dit een teratogeen risico met zich meebrengt, waaronder het potentiële risico op een vertraagde verstandelijke ontwikkeling van het kind. Bij vrouwen die een zwangerschap overwegen mag valproaat derhalve niet worden gebruikt bij de behandeling van manische episodes, tenzij veiliger alternatieven niet werkzaam blijken te zijn of niet worden verdragen. Vruchtbare vrouwen dienen een effectief anticonceptiemiddel te gebruiken.

Suïcidaliteit

In het licht van de resultaten van de meta-analyse van gegevens uit klinische proeven voor anti-epileptische middelen uitgevoerd door de Amerikaanse FDA en in het licht van de spontane verslagen

en de verslagen in de literatuur, is de Werkgroep geneesmiddelenbewaking in 2008 tot de conclusie gekomen dat anti-epileptische geneesmiddelen in verband kunnen worden gebracht met een laag risico op suïcidale gedachten en gedrag. Op basis van het bewijs dat de Werkgroep geneesmiddelenbewaking tot haar beschikking had, werd besloten dat de samenvattingen van de productkenmerken voor alle anti-epileptische middelen in de hele Europese Unie moeten worden voorzien van een waarschuwing in verband met suïcidaliteit.

2.2 *Risicobeheersplan*

De behoefte aan een risicobeheersplan is besproken met de houders van de vergunning voor het in de handel brengen. Gezien het feit dat de goedgekeurde geneesmiddelen die valproaat bevatten in sommige EU-lidstaten wel de indicatie voor bipolaire stoornissen hebben en in andere niet, stelt het CHMP het volgende voor:

De houders van de vergunning voor het in de handel brengen van goedgekeurde geneesmiddelen die valproaat bevatten, die een aanvraag indienen voor de nieuwe indicatie, dienen een risicobeheersplan bij de bevoegde nationale instanties van de respectievelijke lidstaten in te dienen. De vergunninghouders dienen de inhoud, doelstellingen en tenuitvoerlegging van het risicobeheersplan met de bevoegde nationale instanties te bespreken, goed te keuren en ten uitvoer te leggen.

REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Overwegende dat

- het CHMP de verwijzing krachtens artikel 6 van Verordening (EG) nr. 1084/2003 van de Commissie voor Valproaat-ratiopharm chrono 300/500 mg retardtabletten (en aanverwante namen) die door Nederland is geïnitieerd, heeft beoordeeld;
- het CHMP alle verstrekte en beschikbare informatie over de werkzaamheid en de veiligheid van Valproaat-ratiopharm chrono 300/500 mg retardtabletten (en aanverwante namen) bij de behandeling van manie bij bipolaire stoornissen alsook bij het voorkomen van herhaling van stemmingsepisodes, heeft beoordeeld;
- het CHMP heeft geconcludeerd dat de baten/risicoverhouding van Valproaat-ratiopharm chrono 300/500 mg retardtabletten (en aanverwante namen) voor de voorgestelde gewijzigde indicatie *“behandeling van manie bij bipolaire stoornissen wanneer lithium is gecontraïndiceerd of niet wordt verdragen. Bij patiënten die reageerden op het geneesmiddel voor acute manie, kan worden overwogen de behandeling na de manische episode voort te zetten”* gunstig is;
- het CHMP heeft geconcludeerd dat aan de productinformatie over Valproaat-ratiopharm chrono 300/500 mg retardtabletten (en aanverwante namen) informatie dient te worden toegevoegd over de behandeling van manie bij bipolaire stoornissen wanneer lithium is gecontraïndiceerd of niet wordt verdragen en dat het CHMP derhalve dienovereenkomstige wijziging van de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter heeft geadviseerd.

Wanneer de voorgestelde indicatie wordt goedgekeurd, dienen de houders van de vergunning voor het in de handel brengen ter beoordeling voorts een risicobeheersplan in te dienen bij de bevoegde nationale instanties,

adviseert het CHMP derhalve de vergunningen voor het in de handel brengen van de geneesmiddelen als vermeld in bijlage I, te handhaven met inachtneming van de wijzigingen van de relevante rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiters, zoals uiteengezet in bijlage III, en overeenkomstig de in bijlage IV gestelde voorwaarden.

Dientengevolge adviseert het CHMP goedkeuring van de wijziging waarvoor de samenvatting van de productkenmerken en etikettering zijn uiteengezet in bijlage III voor Valproaat-ratiopharm chrono 300/500 mg retardtabletten en aanverwante namen (zie bijlage I).

ANNEX III

AANPASSINGEN VAN DE SAMENVATTING VAN PRODUCTKENMERKEN EN BIJSLUITER

Opmerking: deze wijzigingen van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter waren geldig ten tijde van het besluit van het Commissie.
Na het besluit van de Commissie zullen de nationale bevoegde instanties de productinformatie voor zover noodzakelijk aanpassen.

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

4.1 Therapeutische indicaties

Voor de behandeling van manische episode bij bipolaire stoornis, wanneer lithium gecontra-indiceerd is of niet verdragen wordt. Voortzetting van de behandeling na een manische episode zou kunnen worden overwogen bij patiënten die een respons lieten zien op valproaat bij acute manie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Manische episoden bij bipolaire stoornis

Bij volwassenen:

De dagelijkse dosering dient individueel te worden vastgesteld en gecontroleerd door de behandelend arts. De initiële aanbevolen dagelijkse dosis is 750 mg. Bovendien heeft een aanvangsdosis van 20 mg valproaat/kg lichaamsgewicht tijdens klinisch onderzoek ook een aanvaardbaar veiligheidsprofiel laten zien. Formuleringen met gereguleerde afgifte kunnen eenmaal of tweemaal daags worden gegeven. De dosis dient zo snel mogelijk te worden verhoogd om de laagst mogelijke therapeutische dosis te bereiken die het gewenste klinisch effect geeft. De dagelijkse dosis dient te worden aangepast aan de klinische respons, om de laagst mogelijke effectieve dosis voor de individuele patiënt vast te stellen.

De gemiddelde dagelijkse dosis ligt meestal tussen 1000 en 2000 mg valproaat. Patiënten die een dosis krijgen hoger dan 45 mg/kg lichaamsgewicht/dag dienen nauwkeurig gecontroleerd te worden. Voortzetting van de behandeling van manische episoden bij bipolaire stoornis dient individueel te worden aangepast, waarbij de laagst mogelijke effectieve dosis moet worden gebruikt.

Bij kinderen en adolescenten:

De veiligheid en werkzaamheid van Natriumvalproaat ratiopharm chrono voor de behandeling van manische episoden bij bipolaire stoornis zijn niet beoordeeld bij patiënten jonger dan 18 jaar oud.

Wijze en duur van toediening

De tabletten met gereguleerde afgifte dienen bij voorkeur één uur vóór de maaltijd (op de lege maag, in de ochtend) te worden ingenomen. In geval van gastro-intestinale bijwerkingen als gevolg van de behandeling, dienen de tabletten met gereguleerde afgifte tijdens of na de maaltijd te worden ingenomen. Ze dienen geheel of in twee delen zonder kauwen en met voldoende vloeistof (bijv. een glas water) te worden doorgeslikt.

De duur van de behandeling wordt vastgesteld door de behandelend arts.

Toevallen:

Anti-epileptische therapie is altijd een langdurende therapie.

Een specialist (neuroloog, kinderneuroloog) dient op individuele basis de dosistitratie, de duur van behandeling en het staken van de behandeling met Natriumvalproaat ratiopharm chrono te bepalen. In het algemeen dient tijdens de behandeling van toevallen geen dosisreductie of staken van de behandeling te worden geprobeerd voordat de patiënt ten minste twee tot drie jaar aanvalsvrij is. Staken van de behandeling moet met een geleidelijke dosisvermindering over een periode van één tot twee jaar gebeuren. Bij kinderen is het mogelijk om uit de dosis per kg lichaamsgewicht te groeien in plaats van het maken van leeftijdsgebonden dosisaanpassingen. EEG-bevindingen dienen echter niet te verslechteren.

Langdurige ervaring met Natriumvalproaat ratiopharm chrono is beperkt, vooral bij kinderen jonger dan 6 jaar.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het optreden van suïcidale ideevorming en –gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met anti-epileptica heeft ook een kleine toename van het risico op

suïcidale ideevorming en gedrag laten zien. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor natriumvalproaat niet uit.

Patiënten moeten daarom gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedragingen en een geschikte behandeling dient te worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) moet erop gewezen worden dat indien zich tekenen van suïcidale ideevorming of –gedrag voordoen er medisch advies ingewonnen moet worden.

4.6 ZWANGERSCHAP EN BORSTVOEDING

Manische episoden bij bipolaire stoornis

Dit geneesmiddel dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap en door vrouwen in de vruchtbare leeftijd, tenzij dit strikt noodzakelijk wordt geacht (bijvoorbeeld in situaties waarin andere behandelingen niet effectief zijn of niet verdragen worden). Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen tijdens de behandeling effectieve anticonceptie te gebruiken.

4.7 BIJWERKINGEN

Misselijkheid, sedatie, extrapiramidale stoornissen.

BIJSLUITER

1. Wat is Natriumvalproaat ratiopharm chrono en waarvoor wordt het gebruikt

Natriumvalproaat ratiopharm chrono is een geneesmiddel voor de behandeling van [...] en manie (terugkerende perioden van overdreven opgewektheid).

Natriumvalproaat ratiopharm chrono wordt gebruikt bij:
[...]

- ~~acute manie en ter preventie van recidief bij patiënten met bipolaire stoornis~~
- manie, waarbij u zich zeer opgewonden, opgetogen, geagiteerd, enthousiast of hyperactief kan voelen. Manie treedt op bij een ziekte die “bipolaire stoornis” wordt genoemd. Natriumvalproaat ratiopharm chrono kan worden gebruikt wanneer lithium niet gebruikt kan worden.

2. Wat u moet weten voordat u Natriumvalproaat ratiopharm chrono inneemt

Wees extra voorzichtig met Natriumvalproaat ratiopharm chrono

Een klein aantal mensen dat behandeld werd met anti-epileptica zoals natriumvalproaat, heeft gedachten gehad over zelfbeschadiging of zelfmoord. Als u op enig moment dergelijke gedachten heeft, neem dan direct contact op met uw arts.

Kinderen en adolescenten:

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

Natriumvalproaat ratiopharm chrono dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van manie bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Manische episoden bij bipolaire stoornis

U dient dit geneesmiddel niet te gebruiken als u zwanger bent of in de vruchtbare leeftijd bent, tenzij dit uitdrukkelijk is geadviseerd door uw arts. Als u een vrouw bent in de vruchtbare leeftijd dient u effectieve anticonceptie toe te passen.

Borstvoeding

Vraag uw arts of apotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Valproïnezuur wordt uitgescheiden in de moedermelk. Aangezien echter slechts zeer kleine hoeveelheden worden gevonden, vormen deze in het algemeen geen risico voor het kind en is het (geleidelijk) stoppen met de borstvoeding gewoonlijk niet noodzakelijk.

3. Hoe wordt Natriumvalproaat ratiopharm chrono ingenomen

Manie

De dagelijkse dosis dient individueel te worden vastgesteld en gecontroleerd door uw arts. ~~De dagelijkse dosis wordt vastgesteld op grond van uw leeftijd en lichaamsgewicht.~~

Startdosering

De aanbevolen dagelijkse aanvangsdosis is 750 mg. Bovendien heeft een aanvangsdosis van 20 mg natriumvalproaat/kg lichaamsgewicht tijdens klinisch onderzoek ook een aanvaardbaar veiligheidsprofiel laten zien. De dosis dient zo snel mogelijk te worden verhoogd om de laagst

Gemiddelde dagelijkse dosering

De aanbevolen dagelijkse doses liggen meestal tussen de 1000 mg en 2000 mg.

Natriumvalproaat ratiopharm chrono 300 mg

De aanbevolen dagelijkse doses liggen meestal tussen de 1000 mg en 2000 mg (3 ½ tot 6 ½ tablet). De dagelijkse dosis dient individueel te worden aangepast aan de klinische respons, om de laagst mogelijke effectieve dosis voor van de individuele patiënt vast te stellen.

Natriumvalproaat ratiopharm chrono 500 mg

De aanbevolen dagelijkse doses liggen meestal tussen de 1000 mg en 2000 mg (2 tot 4 tabletten). De dagelijkse dosis dient individueel te worden aangepast aan de klinische respons, om de laagst mogelijke effectieve dosis voor van de individuele patiënt vast te stellen.

~~Preventieve behandelingen van manie worden individueel aangepast, waarbij de laagst mogelijke effectieve dosis wordt gebruikt.~~

~~De arts zal op individuele basis de precieze benodigde dosis bepalen.~~

~~Volg zijn/haar instructies, anders profiteert u niet volledig van uw geneesmiddel.~~

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

[...] dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van manie bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

4. Mogelijke bijwerkingen

Misselijkheid, slaperigheid (sedatie) en stoornissen in de lichaamshouding en -beweging (extrapiramidale stoornissen)

BIJLAGE IV

**VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL
BRENGEN**

VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNINGEN VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

De nationale bevoegde instanties, gecoördineerd door de rapporterende lidstaat, zullen erop toezien dat door de vergunninghouders aan de volgende voorwaarden wordt voldaan:

Samenvatting van de productkenmerken en bijsluiter

De vergunninghouders moeten de productinformatie actualiseren en, zoals voorgesteld door het CHMP, de rubrieken erin opnemen die betrekking hebben op de voorgestelde gewijzigde indicatie voor de behandeling van manie bij bipolaire stoornissen wanneer lithium is gecontraïndiceerd of niet wordt verdragen. Bij patiënten die reageerden op het geneesmiddel voor acute manie, kan worden overwogen de behandeling na de manische episode voort te zetten.

Risicobeheersplan

Overeenkomstig het Besluit van de Europese Commissie dient het risicobeheersplan bij iedere nieuwe aanvraag voor uitbreiding van de indicatie met betrekking tot de behandeling van manie bij bipolaire stoornissen te worden ingediend.