

ANEKS I

**WYKAZ NAZW, POSTACI FARMACEUTYCZNEJ, DAWKI PRODUKTU LECZNICZEGO,
DROGI PODANIA I PODMIOTÓW ODPOWIEDZIALNYCH W PAŃSTWACH
CZŁONKOWSKICH**

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Czechy	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 300 mg	300 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustnie
Czechy	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 500 mg	500 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustnie
Niemcy	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten	300 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustnie
Niemcy	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten	500 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustnie
Włochy	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	300 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustnie
Włochy	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	500 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustnie
Luksemburg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten	300 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustnie
Luksemburg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten	500 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustnie

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Holandia	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 300 mg	300 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustnie
Holandia	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 500 mg	500 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustnie
Polska	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg	199,8 mg + 87 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustnie
Polska	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg	333 mg + 145 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustnie
Portugália	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	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustnie
Portugália	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	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustnie

<u>Państwo Członkowskie</u>	<u>Podmiot odpowiedzialny</u>	<u>Nazwa</u>	<u>Moc</u>	<u>Postać farmaceutyczna</u>	<u>Droga podania</u>
Słowacja	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro ratiopharm Chrono	500 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustnie
Wielka Brytania	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 300 mg (prolonged release) tablets	300 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustnie
Wielka Brytania	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 500 mg (prolonged release) tablets	500 mg	Tabletka o przedłużonym uwalnianiu	Doustnie

ANEKS II

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU LECZNICZEGO I ULOTEK DLA PACJENTA PRZEDSTAWIONE PRZEZ EMEA

WNIOSKI NAUKOWE

OGÓLNE PODSUMOWANIE OCENY NAUKOWEJ PREPARATU VALPROATE-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG RETARDTABLETTEN POD RÓŻNYMI NAZWAMI (patrz Aneks I)

Choroba afektywna dwubiegunowa to ciężkie zaburzenie psychiczne przebiegające z nawracającymi epizodami manii i depresji, które jako nawracające zaburzenie afektywne prowadzi do znacznego cierpienia i dysfunkcji, stając się jedną z 30 najczęstszych przyczyn niesprawności na świecie.

Leczenie choroby afektywnej dwubiegunowej polega na leczeniu trwającego zaburzenia nastroju i zapobieganiu nawrotom kolejnych epizodów. Chociaż patogenezę choroby afektywnej dwubiegunowej nie jest jasna, wiadomo, że leki stabilizujące nastrój, takie jak walproinian mogą zapobiegać jej nawrotom.

Wśród środków stabilizujących nastrój najdłużej stosowany jest lit, a zatem jest to uzasadniony lek pierwszego wyboru. Ostatnio oszacowano jednak, że do 40% pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową nie odpowiada lub w niedostateczny sposób odpowiada na właściwie prowadzone leczenie litem. Ponadto istnieje znacznego stopnia ryzyko związane z wąskim oknem terapeutycznym tej substancji. Coraz częściej rozwiązaniem alternatywnym są środki przeciwdrgawkowe.

Walproinian jest dobrze znaną substancją o działaniu przeciwpadaczkowym. W większości państw członkowskich UE walproinian jest także zatwierdzony (jako kwas walproinowy, walproinian sodu, walproinian semisodu) w leczeniu pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową (zatwierdzony w 25 krajach europejskich, w 21 jako lek pierwszego rzutu).

Holandia wniosła zastrzeżenia dotyczące skutecznego i bezpiecznego stosowania preparatu Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (pod różnymi nazwami) w leczeniu ostrych epizodów maniakałnych i zapobieganiu nawrotom zaburzeń nastroju u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową. Zwrócono uwagę, że chociaż wskazanie to obowiązuje w wielu państwach członkowskich, trwała skuteczność leczenia w ostrej fazie manii i w zapobieganiu nawrotom zaburzeń nastroju nie została wyraźnie wykazana w dobrze zaprojektowanych badaniach klinicznych spełniających wymogi określone w wytycznych CPMP w sprawie badań klinicznych dotyczących oceny produktów leczniczych stosowanych w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej i zapobieganiu jej nawrotom (CPMP/EWP/567/98).

1. Skuteczność

1.1 *Mania*

Na poparcie wskazania w chorobie afektywnej dwubiegunowej podmioty odpowiedzialne przedstawiły wiele opublikowanych badań. Dowody na skuteczność walproinianu w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej pochodzą z szesnastu porównawczych badań klinicznych z randomizacją, podwójnie ślepą próbą lub z próbą otwartą.

Do badań tych włączono prawie 2 500 pacjentów, z których ponad 1 400 otrzymywało walproinian. Tym samym jest to jeden z największych zbiorów danych z badań klinicznych dotyczących farmakoterapii choroby afektywnej dwubiegunowej. Ponadto walproinian jest stosowany jako referencyjny lek porównawczy w wielu badaniach klinicznych fazy III dotyczących oceny atypowych leków przeciwpsychotycznych stosowanych w leczeniu i zapobieganiu manii.

Na podstawie przedstawionego piśmiennictwa można stwierdzić, że istnieją dowody potwierdzające skuteczność walproinianu w leczeniu ostrych epizodów maniakałnych, co wykazano w trwających trzy tygodnie badaniach z grupami kontrolnymi placebo. Istnieją także dane wskazujące na utrzymanie wpływu leczenia epizodu ostrej manii (do 12 tygodni), ale słabością badań trwających 12 tygodni jest

brak grupy placebo. Innymi słowy w przeprowadzonych badaniach wykazano skuteczność walproinianu w leczeniu ostrej fazy manii w okresie 21 dni, ale dowodów na utrzymanie wpływu leczenia do 12 tygodni nie można uznać za kompletne.

Zgodnie z zaleceniem CHMP dotyczącym preparatu Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten pod różnymi nazwami z powodu ograniczeń i braków w danych z badań klinicznych, wskazanie należy dostosować w następujący sposób:

„Leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Kontynuację leczenia walproinianem można rozważać u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po leczeniu walproinianem w ostrej fazie manii.”

Istnieje pozytywny stosunek korzyści do ryzyka w odniesieniu do wspomnianego powyżej wskazania.

1.2 Zapobieganie nawrotom zaburzeń nastroju

W odniesieniu do zapobiegania nawrotom zaburzeń nastroju dowody potwierdzające skuteczność walproinianu pochodzą głównie z dwóch badań z podwójnie ślepą próbą z okresem leczenia podtrzymującego wynoszącym odpowiednio: 52 tygodnie i 20 tygodni (Bowden *i wsp.*, 2000 r. i Calabrese *i wsp.*, 2005 r.).

Chociaż w badaniu Bowdena, z grupami kontrolnymi leczonymi litem i placebo, nie wykazano statystycznie istotnej różnicy pod względem wyników kryterium pierwszoplanowego (czas do nawrotu jakiegokolwiek epizodu zaburzenia nastroju), pacjenci leczeni walproinianem mieli lepsze wyniki w wielu drugoplanowych miernikach wpływu w porównaniu z chorymi leczonymi litem lub placebo. Po 12 miesiącach leczenia po epizodzie maniakalnym 41% pacjentów leczonych walproinianem było wciąż w okresie remisji w porównaniu z 24% pacjentów z grupy leczenia litem i 13% pacjentów z grupy placebo. Przeprowadzono analizy *post-hoc* dużego badania Bowdena. Podczas gdy w pierwotnej analizie czas do nawrotu jakiegokolwiek epizodu zaburzenia nastroju lub epizodu depresji nie różnił się istotnie w trzech grupach leczenia, w analizach *post-hoc* wykazano, że pacjenci leczeni walproinianem istotnie rzadziej niż osoby otrzymujące placebo kończyły udział w badaniu z powodu odpowiednio wystąpienia epizodu zaburzenia nastroju lub z powodu epizodu depresji, natomiast w porównaniu z pacjentami leczonymi litem różnica ta nie była statystycznie istotna.

W badaniu z dwoma grupami leczenia przeprowadzonym przez Calabrese i wsp. (2005 r.) pacjenci z grupy walproinianu mieli lepsze wyniki w odniesieniu do kilku parametrów skuteczności w porównaniu z grupą, w której stosowano lit (w sposób statystycznie nieistotny), jednak u istotnie większej liczby pacjentów leczonych litem wystąpiły działania niepożądane (drżenie, wielomoc, nadmierne pragnienie) w porównaniu z grupą przyjmującą walproinian. Można poddać krytycznej ocenie fakt, że w drugim z omawianych badań nie było grupy kontrolnej placebo, jednak stosowanie litu w chorobie afektywnej dwubiegunowej, zwłaszcza w zapobieganiu jej nawrotom, jest przyjętym standardem postępowania.

Podsumowując, nie wykazano skuteczności w zapobieganiu nawrotom zarówno manii jak i depresji. Dwa badania dotyczące oceny zapobiegania nawrotom miały odpowiedni czas trwania i zastosowano w nich aktywny komparator zgodnie z zaleceniami wytycznych europejskich. W jednym z badań brakuje jednak „krótkiej” grupy placebo, co jest jego wadą i podaje w wątpliwość wiarygodność jego wyników. Ponadto nie wykazano różnicy w czasie do nawrotu epizodu maniakalnego lub depresji. Zatem na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych nie można uznać dowodów wskazujących na skuteczność walproinianu w zapobieganiu epizodom zaburzeń nastroju za w pełni przekonujące

1.3 Związki chemiczne i postaci walproinianu

Na podstawie przedstawionych danych nie można stwierdzić, czy skuteczność walproinianu w proponowanym wskazaniu zależy od związku chemicznego lub postaci. Ponadto, zgodnie z praktyką kliniczną i zaleceniami dawkowania, dobową dawkę powinna zostać dostosowana

indywidualnie do odpowiedzi klinicznej w określonym zakresie dawek, a w zapobieganiu nawrotom w chorobie afektywnej dwubiegunowej należy stosować najniższą skuteczną dawkę. Teoretycznie postaci o powolnym uwalnianiu mogą być jednak korzystne z punktu widzenia dokładniejszego przestrzegania zaleceń przez pacjentów, jak również umożliwiają uniknięcie wysokich stężeń szczytowych w osoczu, którym może towarzyszyć częste występowanie działań niepożądanych. Dlatego też CHMP zalecił, aby we wskazaniu w leczeniu ostrych epizodów stosowano jedynie postaci walproinianu o zmodyfikowanym uwalnianiu (stałe, do stosowania doustnego).

2 Bezpieczeństwo

Dostępne wyniki badań, w których walproinian stosowano w leczeniu pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, wskazują, że lek jest ogólnie dobrze tolerowany; w trakcie badań nie ujawniono żadnych nieoczekiwanych problemów dotyczących bezpieczeństwa. Przez 40 lat doświadczeń w leczeniu padaczki profil bezpieczeństwa walproinianu został dobrze poznany. Główne potencjalnie poważne zagrożenia związane z bezpieczeństwem dotyczą zaburzeń czynności wątroby i zapalenia trzustki. W badaniach bezpieczeństwa stosowania po dopuszczeniu leku do obrotu nie zgłoszono nieoczekiwanych problemów. W badaniach wykazano, że walproinian może być bezpiecznie stosowany w skojarzeniu z lekami przeciwpyschotycznymi. Ponadto w badaniach, w których u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową stosowano jednocześnie inne leki przeciwdepresyjne, nie stwierdzono szczególnych zagrożeń dotyczących bezpieczeństwa.

Zdarzenia niepożądane

Na podstawie danych z literatury naukowej i doświadczeń po dopuszczeniu leku do obrotu do punktu 4.8 ChPL „Działania niepożądane” zaproponowano dodanie następujących zdarzeń niepożądanych: nudności, uspokojenie i zaburzenia pozapiramidowe. W oparciu o odpowiednie własne bazy danych dotyczących bezpieczeństwa podmioty odpowiedzialne powinny określić i dodać właściwą częstość występowania wyżej wymienionych dodatkowych zdarzeń niepożądanych.

Związki chemiczne i postaci walproinianu

W odniesieniu do postaci istnieją dowody potwierdzające, że tabletki dojelitowe mogą być korzystne pod względem bezpieczeństwa w porównaniu z postacią o natychmiastowym uwalnianiu.

Ciąża

Wykazano, że ekspozycja na walproinian w życiu płodowym wskutek stosowania walproinianu przez kobiety ciężarne wiąże się z ryzykiem wad rozwojowych płodu, w tym z możliwością opóźnienia rozwoju umysłowego. Zatem u kobiet planujących ciążę nie należy stosować walproinianu w leczeniu epizodów maniakalnych, z wyjątkiem przypadków, kiedy bezpieczniejsze leczenie alternatywne okaże się nieskuteczne lub nie będzie tolerowane. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną antykoncepcję.

Problem dotyczący samobójstw

W 2008 r. w świetle wyników przeprowadzonej przez amerykańskie FDA metaanalizy danych z badań klinicznych dotyczących leków przeciwpadaczkowych, a także w świetle raportów ze zgłoszeń spontanicznych i danych z piśmiennictwa grupa robocza ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PhVWP) uznała, że stosowanie jakiegokolwiek leku przeciwpadaczkowego może wiązać się z niewielkim ryzykiem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Na podstawie dowodów dostępnych dla grupy PhVWP uznano, że w Unii Europejskiej należy wprowadzić zmiany do ChPL wszystkich środków przeciwpadaczkowych poprzez dodanie ostrzeżenia dotyczącego problemu samobójstw.

2.2 Plan zarządzania ryzykiem

Wraz z podmiotami odpowiedzialnymi omówiono potrzebę opracowania planu zarządzania ryzykiem. Biorąc pod uwagę, że w różnych państwach członkowskich UE zatwierdzone produkty lecznicze zawierające walproinian mogą być (lub nie) wskazane do stosowania w chorobie afektywnej dwubiegunowej, CHMP przedstawił następującą propozycję:

Podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zatwierdzonych produktów zawierających walproinian, które ubiegają się o nowe wskazanie, powinny skontaktować się z właściwymi organami krajowymi w odpowiednich państwach członkowskich, aby przedłożyć plan zarządzania ryzykiem. Treść, cele i wdrożenie planu zarządzania ryzykiem powinny zostać omówione wspólnie przez odpowiedni podmiot odpowiedzialny i właściwy organ krajowy oraz powinny zostać uzgodnione i wdrożone.

PODSTAWY DO ZMIANY CHARAKTERYSTYK PRODUKTU LECZNICZEGO

Zważywszy, że:

- Komitet uznał wszczętą przez Holandię procedurę arbitrażu przeprowadzoną na mocy art. 6 rozporządzenia Komisji (WE) nr 1084/2003, dotyczącą preparatu Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (pod różnymi nazwami).
- Komitet rozpatrzył wszystkie dostępne przedłożone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (pod różnymi nazwami) w odniesieniu do leczenia manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej oraz zapobiegania nawrotom epizodów zaburzeń nastroju.
- Komitet uznał, że preparat Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (pod różnymi nazwami) ma korzystny stosunek korzyści do ryzyka w proponowanym zmienionym wskazaniu leczenia manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Kontynuację leczenia walproinianem można rozważać u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną po leczeniu walproinianem w ostrej fazie manii.
- Komitet uznał, że informacja o produkcie dla preparatu Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (pod różnymi nazwami) powinna zawierać informację o zmienionym wskazaniu dotyczącym leczenia manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany, dlatego też zalecił wprowadzenie zmian w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta.

Ponadto w przypadku zatwierdzenia proponowanego wskazania podmioty odpowiedzialne powinny przedłożyć plan zarządzania ryzykiem do oceny przez właściwe organy krajowe.

W związku z tym CHMP zalecił utrzymanie pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych wymienionych w Aneksie I, dla których zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta zamieszczono w Aneksie III, i zgodnie z warunkami określonymi w Aneksie IV.

W związku z tym CHMP zalecił przyznanie zmiany, dla której charakterystyka produktu leczniczego i ulotka dla pacjenta są przedstawione w Aneksie III dla preparatu Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten pod różnymi nazwami (zob. Aneks I).

ANEKS III

UZUPEŁNIENIA DO CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO ORAZ ULOTKI DLA PACJENTA

Uwaga: Niniejsze zmiany do streszczenia charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta są wersją obowiązującą w momencie wydania decyzji przez Komisję
Po wydaniu decyzji przez Komisję właściwe organy państw członkowskich dokonają aktualizacji informacji o produkcie zgodnie z wymogami.

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

ZMIANY DO WPROWADZENIA W ODPOWIEDNICH PUNKTACH CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO VALPRO-RATIOPHARM CHRONO 300 MG, VALPRO-RATIOPHARM CHRONO 500 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU ORAZ PRODUKTÓW ZWIĄZANYCH

4.1 Wskazania do stosowania

[...]

Leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, kiedy przeciwwskazane jest stosowanie litu lub nie jest on tolerowany. Kontynuację leczenia po epizodzie maniakalnym można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie walproinianem w ostrej fazie manii.

[...]

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Epizody maniakalne w chorobie afektywnej dwubiegunowej:

U dorosłych:

Dawkę dobową powinien ustalić i kontrolować indywidualnie lekarz prowadzący. Początkowa zalecana dawka dobową wynosi 750 mg. Ponadto, w badaniach klinicznych obserwowano zadowalający profil bezpieczeństwa po zastosowaniu dawki początkowej wynoszącej 20 mg walproinianu /kg masy ciała. Postacie o przedłużonym uwalnianiu mogą być podawane raz lub dwa razy dziennie. Dawkę należy zwiększać tak szybko, jak to możliwe, do uzyskania najmniejszej terapeutycznej dawki, która wywołuje oczekiwany efekt kliniczny. Dawkę dobową należy dostosować do odpowiedzi klinicznej, tak aby ustalić najmniejszą dawkę skuteczną dla danego pacjenta. Średnia dawka dobową zwykle mieści się w przedziale od 1000 do 2000 mg walproinianu. Pacjentów otrzymujących dawki dobowe wyższe niż 45 mg/kg masy ciała na dobę należy starannie monitorować.

Kontynuowanie leczenia epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej trzeba dostosować indywidualnie do pacjenta, stosując najniższą skuteczną dawkę.

U dzieci i młodzieży:

Brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg, Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg w leczeniu choroby afektywnej dwubiegunowej u pacjentów poniżej osiemnastego roku życia.

[...]

Sposób podawania i czas trwania leczenia:

Zaleca się przyjmowanie tabletek o przedłużonym uwalnianiu 1 godzinę przed posiłkiem (rano „na pusty żołądek”). W przypadku działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego wynikających ze stosowania leku, tabletki o przedłużonym uwalnianiu powinny być przyjmowane podczas posiłku lub po nim. Tabletki należy połykać w całości lub po rozdzieleniu na połowy. Nie rozgryzać, popić dużą ilością płynu (np. szklanką wody).

Czas trwania leczenia ustala lekarz prowadzący.

Napady drgawkowe:

Leczenie lekiem przeciwpadaczkowym jest zawsze długotrwałe.

O dobieraniu dawki, długości leczenia i odstawieniu leku Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg, Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg powinien decydować lekarz specjalista (neurolog, neurolog dziecięcy) indywidualnie w przypadku każdego pacjenta. Ogólnie rzecz biorąc w leczeniu napadów podaczkowych można podejmować próby zmniejszania dawki lub odstawienia leku dopiero wtedy, gdy pacjent nie będzie miał napadów przez okres co najmniej 2-3 lat. Lek należy odstawiać przez okres od 1 do 2 lat stopniowo redukując dawkę leku. W przypadku dzieci dawkowanie należy dostosować raczej do masy ciała niż do wieku, przy czym nie powinno dochodzić do pogorszenia wyników badań EEG.

Istnieje niewiele doświadczeń z długotrwałym stosowaniem produktu Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg, Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg, zwłaszcza u dzieci w wieku poniżej 6 lat.

[...]

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe z różnych wskazań stwierdzano myśli i zachowania samobójcze. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych badań z placebo, oceniających leki przeciwpadaczkowe również wykazała niewielki wzrost ryzyka wystąpienia myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm leżący u podstaw tej zależności nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości wzrostu ryzyka pod wpływem walproinianu. Z tego względu należy monitorować pacjentów pod kątem oznak myśli i zachowań samobójczych, a także rozważyć odpowiednie leczenie. Powinno się doradzać pacjentom (i ich opiekunom), aby zwracali się o pomoc medyczną, gdyby pojawiły się u nich myśli lub zachowania samobójcze.

4.6 Ciąża i laktacja

Epizody maniakalne w chorobie afektywnej dwubiegunowej:

Produkt nie powinien być stosowany w czasie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne (np. w sytuacjach, gdy inne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane). Podczas przyjmowania leku kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne.

4.8 Działania niepożądane

Mdłości, uspokojenie polekowe, objawy pozapiramidowe.

ULOTKA DLA PACJENTA

ZMIANY DO WPROWADZENIA W ODPOWIEDNICH CZĘŚCIACH ULOTKI DLA PACJENTA LEKU VALPRO-RATIOPHARM CHRONO 300 MG, VALPRO-RATIOPHARM CHRONO 500 MG, TABLETKI O PRZEDŁUŻONYM UWALNIANIU ORAZ LEKÓW ZWIĄZANYCH

1. CO TO JEST LEK VALPRO-RATIOPHARM CHRONO 300 MG, VALPRO-RATIOPHARM CHRONO 500 MG I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg, Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg jest lekiem stosowanym w leczeniu [...] oraz epizodów maniakalnych.

Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg, Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg jest stosowany w leczeniu [...]

~~– ostry epizod maniakalny i w celu zapobiegania nawrotom choroby u pacjentów z chorobą dwubiegunową~~

- Epizod maniakalny, w którym pacjent odczuwa duże podekscytowanie, podwyższenie nastroju, pobudzenie, entuzjazm lub hiperaktywność. Mania występuje w chorobie zwanej chorobą afektywną dwubiegunową. Lek Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg, Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg można stosować, kiedy pacjent nie może przyjmować litu.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU VALPRO-RATIOPHARM CHRONO 300 MG, VALPRO-RATIOPHARM CHRONO 500 MG

Kiedy zachować szczególną ostrożność, stosując Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg, Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg

Niewielka liczba osób przyjmujących leki przeciwpadaczkowe, takie jak walproinian sodu, miała myśli o samookaleczeniu lub samobójstwie. Jeżeli u pacjenta kiedykolwiek wystąpią podobne myśli, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież poniżej osiemnastego roku życia:

Leku Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg, Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg nie należy stosować w leczeniu epizodów maniakalnych u dzieci i młodzieży poniżej osiemnastego roku życia.

Ciąża i karmienie piersią

Ciąża

Epizody maniakalne w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej.

Kobiety w ciąży oraz kobiety w wieku rozrodczym nie powinny stosować tego leku, jeśli nie zostało to wyraźnie zalecone przez lekarza.

Kobiety w wieku rozrodczym podczas przyjmowania leku Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg, Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg muszą stosować skuteczne metody antykoncepcyjne.

Karmienie piersią

Przed rozpoczęciem stosowania jakiegokolwiek leku należy skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą.

Kwas walpronowy przenika do mleka matki. W mleku stwierdza się jednak zaledwie niewielkie ilości substancji czynnej, na ogół nie stanowiące zagrożenia dla dziecka, więc odstawienie od piersi w większości przypadków nie jest konieczne.

3. JAK STOSOWAĆ LEK VALPRO-RATIOPHARM CHRONO 300 MG, VALPRO-RATIOPHARM CHRONO 500 MG

Mania

Dawkę dobową powinien ustalić i kontrolować lekarz prowadzący. ~~Dzienną dawkę ustala się w zależności od wieku i masy ciała.~~

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa wynosi 750 mg. Ponadto, w badaniach klinicznych obserwowano zadowalający profil bezpieczeństwa po zastosowaniu dawki początkowej wynoszącej 20 mg walproinianu sodu / kg masy ciała. Dawkę należy zwiększać tak szybko, jak to możliwe, do uzyskania najmniejszej terapeutycznej dawki, która wywołuje oczekiwany efekt kliniczny.

Średnia dawka dobową

Zalecane dawki dobowe zwykle mieszczą się w przedziale od 1000 mg do 2000 mg

Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg

Zalecane dawki dobowe zwykle mieszczą się w przedziale od 1000 mg do 2000 mg (od 3,5 do 6,5 tabletek). Dawkę dobową należy dostosować indywidualnie do odpowiedzi klinicznej, tak aby ustalić najmniejszą dawkę skuteczną dla danego pacjenta.

Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg

Zalecane dawki dobowe zwykle wynoszą od 1000 do 2000 mg (od 2 do 4 tabletek). Dawkę dobową należy dostosować indywidualnie do odpowiedzi klinicznej, tak aby ustalić najmniejszą dawkę skuteczną dla danego pacjenta.

~~Indywidualnie dostosowujemy profilaktykę manii podając najniższą skuteczną dawkę.~~

~~Lekarz określi dokładną dawkę konieczną dla danego pacjenta.~~

~~Należy postępować zgodnie z instrukcjami lekarza, albowiem w przeciwnym wypadku nie będzie można w pełni korzystać z leku.~~

Dzieci i młodzież poniżej osiemnastego roku życia:

Leku [...] nie należy stosować w leczeniu epizodów maniakałnych u dzieci i młodzieży poniżej osiemnastego roku życia.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Mdłości, uspokojenie polekowe, objawy pozapiramidowe.

ANEKS IV

WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Właściwe organy krajowe, których pracę koordynuje referencyjne państwo członkowskie, dopilnują, by podmioty odpowiedzialne posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu spełniły wymienione poniżej warunki:

Charakterystyka produktu leczniczego i ulotka informacyjna

Podmioty odpowiedzialne powinny uaktualniać informacje o produkcie leczniczym, aby zawrzeć odpowiednie punkty, zgodnie z propozycją CHMP w odniesieniu do proponowanej zmiany wskazania w leczeniu manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Kontynuację leczenia można rozważać u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź po leczeniu produktem leczniczym w ostrej fazie manii.

Plan zarządzania ryzykiem

Po wydaniu decyzji przez Komisję Europejską z każdym nowym wnioskiem o rozszerzenie wskazania dotyczącego leczenia manii w chorobie afektywnej dwubiegunowej należy przedłożyć plan zarządzania ryzykiem.