

PRÍLOHA I

**ZOZNAM NÁZVOV, FARMACEUTICKÝCH FORIEM, MNOŽSTVÁ ÚČINNÝCH LÁTOK
V LIEKU, SPÔSOB PODÁVANIA A DRŽITELIA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI V
ČLENSKÝCH ŠTÁTOCH**

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Česká republika	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 300 mg	300 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne podávanie
Česká republika	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 500 mg	500 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne podávanie
Nemecko	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten	300 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne podávanie
Nemecko	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten	500 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne podávanie
Taliansko	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	300 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne podávanie
Taliansko	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	500 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne podávanie
Luxembursko	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten	300 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne podávanie
Luxembursko	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten	500 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne podávanie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Holandsko	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 300 mg	300 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne podávanie
Holandsko	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 500 mg	500 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne podávanie
Poľsko	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg	199,8 mg + 87 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne podávanie
Poľsko	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg	333 mg + 145 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne podávanie
Portugalsko	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	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne podávanie
Portugalsko	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	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne podávanie

<u>Členský štát</u>	<u>Držiteľ rozhodnutia o registrácii</u>	<u>Názov</u>	<u>Množstvo aktívnej látky</u>	<u>Farmaceutická forma</u>	<u>Spôsob podávania</u>
Slovensko	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro ratiopharm Chrono	500 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne podávanie
Spojené kráľovstvo	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 300 mg (prolonged release) tablets	300 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne podávanie
Spojené kráľovstvo	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 500 mg (prolonged release) tablets	500 mg	Tableta s predĺženým uvoľňovaním	Perorálne podávanie

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNOCH
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU, PREDLOŽENÉ AGENTÚROU EMEA**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKOV VALPROATE-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG RETARDTABLETTEN A SÚVISIACE NÁZVY (pozri prílohu I)

Bipolárna porucha je závažné duševné ochorenie charakterizované opakovanými epizódami mánie a depresie, pričom toto opakované afektívne ochorenie spôsobuje výrazné ťažkosti a dysfunkciu a celosvetovo patrí medzi 30 najčastejších príčin invalidity.

Liečba bipolárnej poruchy zahŕňa liečbu práve prebiehajúcej epizódy nálad a prevenciu návratu ďalších epizód nálad. Hoci patogenéza bipolárnej poruchy nie je jasná, je známe, že stabilizátory nálad, napríklad valproát, môžu zabrániť jej návratu.

Medzi stabilizátory nálad patrí lítium, ktoré sa používa najdlhšie, a preto je odôvodnené liekom prvej voľby. V nedávnych odhadoch sa však ukázalo, že až 40 % pacientov s bipolárnou poruchou reaguje nedostatočne alebo nereaguje vôbec na adekvátnu liečbu lítiom. Existuje tiež značné riziko v dôsledku úzkeho terapeutického rozsahu tejto látky. Alternatívou sa čoraz častejšie stávajú antikonvulzíva.

Valproát je známa antiepileptická látka. Vo väčšine členských štátov EÚ je valproát (ako kyselina valproová, valproát sodný a valproát polosodný) povolený aj na liečbu pacientov s bipolárnou poruchou (povolený v 25 európskych krajinách, v 21 krajinách s indikáciou prvej línie).

Holandsko malo výhrady týkajúce sa účinného a bezpečného používania liekov Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (a súvisiace názvy) pri akútnej liečbe manických epizód a pri prevencii návratu epizód nálad v prípade pacientov s bipolárnou poruchou. Zdôraznilo sa, že hoci táto indikácia existuje v mnohých členských štátoch, trvalá účinnosť pri akútnej mánii, ako aj pri prevencii návratu epizód nálad, sa jasne nepreukázala v náležite navrhnutých klinických skúškach, ktoré zodpovedajú požiadavkám oznámenia výboru CPMP o usmerneniach pre klinický výskum liekov na liečbu a prevenciu bipolárnej poruchy (CPMP/EWP/567/98).

1. Účinnosť

1.1 *Mánia*

Držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh predložili na podporu indikácie bipolárna porucha niekoľko publikovaných štúdií. Dôkaz o účinnosti valproátu pri liečbe bipolárnej poruchy pochádza zo šestnástich randomizovaných komparatívnych dvojito zaslepených alebo otvorených klinických skúšok.

Týchto štúdií sa zúčastnilo takmer 2 500 pacientov, z ktorých vyše 1 400 užívalo valproát. Toto číslo predstavuje jeden z najväčších balíkov údajov z klinických skúšok týkajúcich sa farmakoterapie bipolárnej poruchy. Valproát sa tiež použil ako referenčný porovnávací liek v mnohých štúdiách fázy III skúmajúcich atypické antipsychotické lieky pri liečbe a prevencii mánie.

Na základe predložených odkazov na odbornú literatúru možno dospieť k záveru, že existuje dôkaz o účinnosti valproátu pri akútnej liečbe manickej epizódy, ako sa preukázalo v štúdiách kontrolovaných placebom trvajúcich tri týždne. Existujú aj dôkazy o udržaní účinku pri liečbe epizódy akútnej mánie (do 12 týždňov), hoci štúdie trvajúce 12 týždňov nezahŕňali skupinu užívajúcu placebo, čo je nedostatkom. V uskutočnených štúdiách sa teda dokázala účinnosť valproátu pri liečbe akútnej mánie počas 21 dní, dôkaz o udržaní účinku liečby do 12 týždňov liečby sa však nepovažuje za úplný.

Podľa odporúčania výboru CHMP pre lieky Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten a súvisiace názvy by sa indikácia mala v dôsledku obmedzení a nedostatočných údajov z klinických skúšok upraviť takto:

„Liečba manickej epizódy pri bipolárnej poruche, keď je lítium kontraindikované alebo nie je tolerované. Pokračovanie liečby po manickej epizóde by sa mohlo zväziť v prípade pacientov, ktorí reagovali na valproát pri akútnej mánii.”

V súvislosti s uvedenou indikáciou je pomer prínosu a rizík kladný.

1.2 Prevencia návratu epizód nálad

Pokiaľ ide o prevenciu návratu epizód nálad, dôkaz o účinnosti valproátu je založený najmä na dvoch dvojito zaslepených štúdiách s dobou udržania účinku 52 týždňov, respektíve 20 mesiacov (Bowden a kol., 2000 a Calabrese a kol., 2005).

Hoci sa v Bowdenovej štúdii, ktorá bola kontrolovaná lítiom a placebom, nepreukázal štatisticky významný rozdiel, pokiaľ ide o kritérium primárneho výsledku (čas do návratu akejkoľvek epizódy nálad), pacienti liečení valproátom dosiahli lepšie výsledky v meraniach viacerých sekundárnych výsledkov ako pacienti liečení lítiom alebo placebom. Po 12 mesiacoch liečby malo podľa indexu manickej epizódy naďalej remisiu 41 % pacientov liečených valproátom v porovnaní s 24 % pacientov v skupine užívajúcej lítium a 13 % pacientov v skupine užívajúcej placebo. V prípade rozsiahlej Bowdenovej štúdie sa uskutočnili analýzy *post-hoc*. Zatiaľ čo v pôvodnej analýze sa čas do návratu akejkoľvek epizódy nálad alebo depresívnej epizódy významne neodlišoval v troch liečebných skupinách, v analýzach *post-hoc* sa preukázalo, že pacienti liečení valproátom mali významne nižšiu frekvenciu ako pacienti liečení placebom v dôsledku epizódy nálad, respektíve epizódy depresie, zatiaľ čo príslušný rozdiel nebol štatisticky významný v porovnaní s pacientmi liečenými lítiom.

V štúdii zahŕňajúcej dve skupiny, ktorú uskutočnil Calabrese so spolupracovníkmi (2005), pacienti v skupine užívajúcej valproát mali lepších niekoľko parametrov účinnosti v porovnaní so skupinou, ktorá užívala lítium (štatisticky nevýznamné), ale rôzne nežiaduce účinky (triaska, polyúria, polydipsia) malo významne viac pacientov v skupine užívajúcej lítium v porovnaní so skupinou užívajúcou valproát. Mohlo by sa namietat', že druhá štúdia nebola kontrolovaná placebom, ale použitie lítia pri bipolárnej poruche, najmä pri prevencii jej návratu, je zavedená štandardná starostlivosť.

Prevencia návratu mánie ani depresie sa teda nepreukázala. Dve štúdie skúmajúce prevenciu návratu ochorenia sú dostatočne dlhé a zahŕňajú účinný porovnávaci liek, ako sa to požaduje v európskych usmerneniach. V jednej štúdii však chýbala malá skupina užívajúca placebo, čo je nedostatok a vyvoláva to pochybnosti o platnosti výsledkov. Okrem toho sa, pokiaľ ide o čas do návratu manických, respektíve depresívnych udalostí, nepreukázali rozdiely. Dôkaz o účinnosti valproátu pri prevencii epizód nálad teda nie je na základe samotných uskutočnených klinických štúdií úplne presvedčivý.

1.3 Chemické formy a zmesi valproátu

Na základe predložených údajov nemožno vyvodiť záver, že účinnosť valproátu v nárokovanej indikácii závisí od chemickej formy alebo zmesi. Navyše podľa klinickej praxe a odporúčaní pre dávkovanie by sa mala denná dávka individuálne upraviť v príslušnom dávkovacom rozmedzí podľa klinickej reakcie a pri prevencii návratu bipolárnej poruchy by sa mala použiť dávka najnižšia účinná dávka. Z teoretických dôvodov by však mohli byť výhodnejšie zmesi s postupným uvoľňovaním, a to z dôvodu zhody, ako aj preto, aby sa zabránilo vysokým plazmatickým koncentráciám, ktoré môžu byť sprevádzané častými nežiaducimi účinkami. Výbor CHMP preto odporučil, aby sa valproát v indikácii liečba akútnych epizód obmedzil na (pevné perorálne) zmesi s riadeným uvoľňovaním.

2 Bezpečnosť

V dostupných štúdiách o použití valproátu pri liečbe pacientov s bipolárnou poruchou sa preukázalo, že liek je celkovo dobre tolerovaný, a nezistila sa žiadna neočakávaná výhrada týkajúca sa bezpečnosti. Profil bezpečnosti valproátu je náležite charakterizovaný na základe štyridsaťročných

skúseností s liečbou epilepsie. Hlavné potenciálne závažné výhrady týkajúce sa bezpečnosti sú spojené s dysfunkciou pečene a pankreatitídou. V rámci dohľadu v období po uvedení lieku na trh sa nezistili žiadne neočakávané signály. V príslušných štúdiách sa dokázalo, že valproát sa môže používať bezpečne v kombinácii s antipsychotickými liekmi. V štúdiách, v ktorých sa v prípade pacientov s bipolárnou poruchou súčasne používali antidepresíva, sa nezistili žiadne konkrétne problémy s bezpečnosťou.

Nežiaduce udalosti

Vzhľadom na predloženú odbornú literatúru a tiež vzhľadom na skúsenosti z obdobia po uvedení lieku na trh sa navrhuje, aby sa do súhrnu charakteristických vlastností lieku do časti 4.8 Nežiaduce účinky pridali nežiaduce udalosti „nauzea“, „sedácia“ a „extrapyramídové poruchy“. Držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh by mali preskúmať príslušné databázy údajov o bezpečnosti a k uvedeným ďalším nežiaducim udalostiam pridať príslušnú frekvenciu výskytu.

Chemické formy a zmesi valproátu

Pokiaľ ide o zmesi, existujú dôkazy o tom, že gastrorezistentné tablety by mohli, pokiaľ ide o bezpečnosť, prinášať určité výhody v porovnaní so zmesami s okamžitým uvoľňovaním.

Gravidita

Po expozícii valproátu v maternici sa zistilo teratogénne riziko spojené s používaním valproátu v prípade tehotných žien vrátane potenciálu oddialenia duševného vývinu. V prípade žien, ktoré chcú otehotnieť, by sa preto valproát nemal používať na liečbu manických epizód, pokiaľ sa nepreukáže, že bezpečnejšie alternatívy sú neúčinné alebo nie sú tolerované. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu.

Samovražednosť

Pracovná skupina pre dohľad nad liekmi (PhVWP) dospela v roku 2008 na základe výsledkov meta-analýzy údajov z klinických skúšok skúmajúcich lieky proti epilepsii, ktorú uskutočnil americký úrad FDA, a na základe spontánných hlásení a správ z odbornej literatúry, k záveru, že každý antiepileptický liek môže byť spojený s nízkym rizikom výskytu samovražedných myšlienok a samovražedného správania. Na základe dôkazov, ktoré mala pracovná skupina pre dohľad nad liekmi k dispozícii, sa schválilo že súhrny charakteristických vlastností lieku pre všetky antiepileptické lieky v celej Európskej únii by sa mali upraviť tak, aby obsahovali upozornenie týkajúce sa samovražednosti.

2.2 Plán riadenia rizík

S držiteľmi povolenia na uvedenie lieku na trh sa prediskutovala potreba plánu riadenia rizík. Výbor CHMP vzhľadom na to, že lieky obsahujúce valproát, povolené v rôznych členských štátoch EÚ, môžu ale nemusia mať indikáciu bipolárnej poruchy, vzniesol tento návrh:

Držiteľia povolenia na uvedenie na trh pre povolené lieky obsahujúce valproát, ktorí požiadajú o novú indikáciu, by sa mali obrátiť na príslušné vnútroštátne orgány príslušných členských štátov a predložiť im plán riadenia rizík. Obsah, ciele a realizáciu plánu riadenia rizík by mal príslušný držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh prediskutovať s príslušným vnútroštátnym úradom a mali by sa schváliť a implementovať.

ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNOCH CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

Keďže

- výbor vzal do úvahy postup podľa článku 6 nariadenia Komisie (ES) č. 1084/2003 pre lieky Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (a súvisiace názvy), ktorý iniciovalo Holandsko,
- výbor vzal do úvahy všetky predložené dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti liekov Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (a súvisiace názvy) v súvislosti s liečbou mánie pri bipolárnej poruche, ako aj pri prevencii návratu epizód nálad,
- výbor dospel k záveru, že lieky Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (a súvisiace názvy) majú pozitívny pomer prínosu a rizika v navrhovanej zmenenej a doplnenej indikácii „liečba mánie pri bipolárnej poruche, keď je lítium kontraindikované alebo nie je tolerované. Pokračovanie liečby po manickej epizóde by sa mohlo zväžiť v prípade pacientov, ktorí reagovali na liek na akútnu mániu,
- výbor dospel k záveru, že informácia o produkte pre všetky lieky Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (a súvisiace názvy) by mala zahŕňať informáciu o zmenenej a doplnenej indikácii o liečbe mánie pri bipolárnej poruche, keď je lítium kontraindikované alebo nie je tolerované, a preto odporučil zmeny a doplnenia v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku a v písomnej informácii pre používateľov.

Po schválení navrhutej indikácie by držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh mali okrem toho predložiť na posúdenie príslušným vnútroštátnym úradom plán riadenia rizík.

Výbor CHMP teda odporučil zachovať povolenia na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I, pre ktoré sú zmeny a doplnenia príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov uvedené v prílohe III a ktoré sú v súlade s podmienkami stanovenými v prílohe IV.

Výbor CHMP preto odporučil schválenie zmeny, na ktorú sa vzťahujú súhrn charakteristických vlastností lieku a písomná informácia pre používateľov uvedené v prílohe III, pre liek Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten a súvisiace názvy (pozri prílohu I).

PRÍLOHA III

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Poznámka: Tieto zmeny a doplnenia súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov sú platné v čase vydania rozhodnutia Komisie.
Po vydaní rozhodnutia Komisie príslušné vnútroštátne orgány podľa potreby aktualizujú informácie o lieku.

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

ZMENY, KTORÉ SA MUSIA ZAHRNÚŤ DO PRÍSLUŠNÝCH ČASTÍ SÚHRNU CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU PRE VALPRO-RATIOPHARM CHRONO 500 MG A PRIDRUŽENÝCH NÁZVOV

4.1 Terapeutické indikácie

[...]

Liečba manickej epizódy u pacientov s bipolárnou afektívnou u ktorých je liečba lítium kontraindikovaná alebo nie je tolerovaná. U pacientov, ktorí odpovedali na liečbu akútnej mánie valproátom, sa môže zvážiť pokračovanie liečby po manickej epizóde.

[...]

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Manické epizódy u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou:

Dospelí:

Dennú dávku musí individuálne stanoviť a kontrolovať ošetrojúci lekár.

Úvodná odporúčaná denná dávka je 750 mg. Dodatočne sa v klinických skúškach preukázalo, že z hľadiska bezpečnostného profilu je akceptovateľná aj úvodná dávka 20 mg valproátu/kg telesnej hmotnosti. Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa môžu podávať jedenkrát alebo dvakrát denne.

Dávka sa má zvyšovať tak rýchlo ako je to možné, aby sa dosiahli najnižšie terapeutické dávky s požadovaným klinickým účinkom. Denná dávka sa má upraviť podľa klinickej odpovede, aby sa stanovila najnižšia účinná dávka individuálne pre každého pacienta.

Priemerná denná dávka sa zvyčajne pohybuje medzi 1000 a 2000 mg valproátu. Pacienti, ktorí užívajú denne dávky vyššie ako 45 mg/kg/deň sa musia starostlivo monitorovať.

Pokračovanie liečby manických epizód v bipolárnej afektívnej poruche sa má prispôbiť individuálne, použitím najnižšej účinnej dávky.

Deti a dospievajúci:

Bezpečnosť a účinnosť Valpro-ratiopharmu Chrono 500 mg pri liečbe manických epizód bipolárnej afektívnej poruchy u pacientov mladších ako 18 rokov neboli stanovené.

[...]

Spôsob a dĺžka podávania:

Tablety s predĺženým uvoľňovaním sa majú prednostne užívať 1 hodinu pred jedlom (ráno na prázdny žalúdok). V prípade gastrointestinálnych nežiaducich účinkov počas liečby treba tablety s predĺženým uvoľňovaním užívať počas alebo po jedle. Majú sa prehltnúť celé alebo ako polovičky, nemajú sa žuvať a majú sa užiť s veľkým množstvom tekutiny (napr. pohárom vody).

Dĺžku trvania liečby určuje ošetrojúci lekár.

Záchvaty:

Antiepileptická liečba je vždy dlhodobá liečba.

Odborník (neuroológ, detský neuroológ) rozhodne o úprave dávkovania, trvaní liečby a vysadení Valpro-ratiopharmu Chrono 500 mg jednotlivo. Vo všeobecnosti sa nemá pokúšať o znížovanie dávky alebo vysadenie lieku, pokiaľ pacient nie je bez záchvatov minimálne dva alebo tri roky. Vysadzovanie sa musí uskutočňovať formou postupného znižovania dávky v období jedného alebo dvoch rokov. Deťom sa má umožniť vyrásť z dávky na kg telesnej hmotnosti namiesto upravovania dávky podľa veku, ak sa nálezy EEG nezhoršujú.

Skúsenosti s dlhodobým užívaním Valpro-ratiopharmu Chrono 500 mg sú obmedzené, najmä u detí vo veku do 6 rokov.

[...]

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Pri liečbe antiepileptikami v niekoľkých indikáciách boli u pacientov hlásené samovražedné myšlienky a samovražedné správanie. Meta-analýza randomizovaných, placebom kontrolovaných štúdií s antiepileptikami preukázala malé zvýšenie rizika samovražedných myšlienok a samovražedného správania. Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevylučujú možnosť zvýšeného rizika pre valproát. Pacientov je preto potrebné sledovať pre príznaky a symptómy samovražedných myšlienok a samovražedného správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacientom (a ich opatrovateľom) je potrebné odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky samovražedných myšlienok alebo samovražedného správania.

[...]

4.6 Gravidita a laktácia

Manické epizódy bipolárnejafektívnej poruchy:

Tento liek sa nemá užívať počas tehotenstva a u žien vo fertilnom veku, pokiaľ to nie je absolútne nevyhnutné (napr. v situáciách, kde je iná liečba neúčinná alebo sa netoleruje). Ženy vo fertilnom veku musia počas liečby užívať účinnú antikoncepciu.

4.8 Nežiaduce účinky

Nevôľnosť, sedácia, extrapyramídové poruchy.

PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

ZMENY, KTORÉ SA MUSIA ZAHRNÚŤ DO PRÍSLUŠNÝCH ČASTÍ PÍ SOMNEJ INFORMÁCIE PRE POUŽÍVATEĽOV PRE VALPRO-RATIOPHARM CHRONO 500 MG A PRIDRUŽENÝCH NÁZVOV

1. ČO JE Valpro-ratiopharm® Chrono 500 mg A NA ČO SA POUŽÍVA

Valpro-ratiopharm® Chrono 500 mg je liek na liečbu [...] a mánie.

Valpro-ratiopharm® Chrono 500 mg sa používa na liečbu:

[...]

- akútnej mánie a na prevenciu recidívy u pacientov s bipolárnou afektívnou poruchou
- Mánie, kedy môžete cítiť veľké vzrušenie, radosť, rozrušenie, nadšenie alebo hyperaktivitu. Mánia sa vyskytuje počas ochorenia, ktoré sa nazýva bipolárna afektívna porucha. Valpro-ratiopharm® Chrono 500 mg sa môže užívať aj vtedy, keď sa nesmie užívať lítium.

2. SKÔR AKO UŽIJETE Valpro-ratiopharm® Chrono 500 mg

Buďte zvlášť opatrný pri užívaní Valpro-ratiopharmu® Chrono 500 mg

U malého počtu pacientov, ktorí sa liečia antiepileptikami, ako je valproát, sa vyskytli myšlienky na samopoškodenie alebo samovraždu. Ak sa u Vás kedykoľvek vyskytnú takéto myšlienky, okamžite kontaktujte svojho lekára.

Deti a dospievajúci

Deti a dospievajúci mladší ako 18 rokov:

Valpro-ratiopharm® Chrono 500 mg sa nemá používať na liečbu mánie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

Tehotenstvo a dojčenie

Tehotenstvo

Manické epizódy bipolárnej afektívnej poruchy

Neužívajte tento liek, ak ste tehotná alebo ste vo fertilnom (plodnom) veku, ak Vám to priamo nenariadil Váš lekár. Ak ste v plodnom veku, musíte používať počas liečby účinnú antikoncepciu.

Dojčenie

Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom.

Kyselina valproová prechádza do materského mlieka. Keďže sa našli len veľmi malé množstvá, ktoré vo všeobecnosti nepredstavujú riziko pre dieťa, odstavenie dieťaťa nie je zvyčajne nutné.

3. AKO UŽÍVAŤ Valpro-ratiopharm® Chrono 500 mg

Mánia

Denná dávka sa má individuálne stanoviť a kontrolovať ošetrojúcim lekárom. ~~Denná dávka sa určí podľa veku a telesnej hmotnosti.~~

Úvodná dávka

Odporúčaná úvodná dávka je 750 mg. Dodatočne sa v klinických skúškach preukázalo, že z hľadiska bezpečnostného profilu je akceptovateľná aj úvodná dávka 20 mg valproátu sodného/kg telesnej hmotnosti. Dávka sa má zvyšovať tak rýchlo ako je to možné, aby sa dosiahli najnižšie terapeutické dávky s požadovaným klinickým účinkom.

Priemerná denná dávka

Odporúčaná denná dávka sa zvyčajne pohybuje medzi 1000 a 2000 mg

Valpro-ratiopharm® Chrono 500 mg

Odporúčaná denná dávka sa zvyčajne pohybuje medzi 1000 mg a 2000 mg (2 a 4 tablety). Denná dávka sa má upraviť individuálne podľa klinickej odpovede, aby sa stanovila najnižšia účinná dávka individuálne pre každého pacienta.

~~Preventívna liečba mánie sa upraví individuálne, pričom sa použije najnižšia účinná dávka.~~

~~Váš lekár určí presnú potrebnú dávku individuálne.~~

~~Dodržujte, prosím, jeho pokyny, inak z Vášho lieku nebudete mať plný prospech.~~

Deti a dospievajúci mladší ako 18 rokov:

[...] sa nemá používať na liečbu mánie u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov.

4. MOŽNÉ VEDEAJŠIE ÚČINKY

Nevoľnosť, útlm, nervové (extrapyramídové) poruchy.

PRÍLOHA IV

PODMIENKY UDELENIA POVOLENIA NA UVEDENIE LIEKU NA TRH

PODMIENKY UDELENIA POVOLENÍ NA UVEDENIE LIEKU NA TRH

Oprávnené národné orgány, koordinované referenčným členským štátom, zabezpečia, aby držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh splnili tieto podmienky:

Súhrn charakteristických vlastností lieku a písomná informácia pre používateľov

Držitelia povolenia na uvedenie na trh by mali aktualizovať informáciu o produkte, aby zahŕňala príslušné časti navrhnuté výborom CHMP, pokiaľ ide o navrhovanú zmenenú a doplnenú indikáciu pre liečbu mánie pri bipolárnej poruche, keď je lítium kontraindikované alebo nie je tolerované. Pokračovanie liečby po manickej epizóde by sa mohlo zvažovať v prípade pacientov, ktorí reagovali na liek na akútnu mániu.

Plán riadenia rizík

Podľa rozhodnutia Európskej komisie by sa mal plán riadenia rizík predkladať s každou novou žiadosťou o rozšírenie indikácie týkajúcej sa liečby mánie pri bipolárnej poruche.