

DODATEK I

**SEZNAM IMEN, FARMACEVTSKIH OBLIK, JAKOSTI ZDRAVILA, POTI UPORABE
ZDRAVILA, IMETNIKOV DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V DRŽAVAH
ČLANICAH**

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Češka	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 300 mg	300 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Češka	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 500 mg	500 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Nemčija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten	300 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Nemčija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten	500 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Italija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	300 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Italija	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	500 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Luksemburg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten	300 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Luksemburg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten	500 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Nizozemska	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 300 mg	300 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Nizozemska	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 500 mg	500 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Poljska	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg	199,8 mg + 87 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Poljska	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg	333 mg + 145 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Portugalska	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 podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Portugalska	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 podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba

<u>Država članica</u>	<u>Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom</u>	<u>Ime</u>	<u>Jakost</u>	<u>Farmacevtska oblika</u>	<u>Pot uporabe zdravila</u>
Slovaška	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro ratiopharm Chrono	500 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Združeno kraljestvo	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 300 mg (prolonged release) tablets	300 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba
Združeno kraljestvo	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 500 mg (prolonged release) tablets	500 mg	Tableta s podaljšanim sproščanjem	Peroralna uporaba

DODATEK II

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKA GLAVNIH
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA
ZDRAVILA**

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVILA VALPROATE-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG RETARDTABLETTEN IN Z NJIM POVEZANIH IMEN (glejte Dodatek I)

Bipolarna motnja je huda duševna motnja, za katero so značilne ponavljajoče se epizode manije in depresije, ki kot ponavljajoča se afektivna bolezen povzroča hudo stisko in disfunkcijo, ki je med 30 najpogostejšimi vzroki nezmožnosti v svetovnem merilu.

Zdravljenje bipolarne motnje vključuje obvladovanje trenutne razpoloženske epizode in preprečevanje ponovitev naslednjih razpoloženskih epizod. Čeprav patogeneza bipolarne motnje ni jasna, je znano, da lahko stabilizatorji razpoloženja, kot je valproat, preprečijo njeno ponovitev.

Med stabilizatorji razpoloženja ima litij najdlje dokazano učinkovitost in je zato smiselna prva izbira. Vendar pa nedavne ocene kažejo, da se do 40 % bolnikov z bipolarno motnjo ne odziva oziroma se nezadostno odziva na ustrezno zdravljenje z litijem. Poleg tega je prisotno precejšnje tveganje zaradi ozkega terapevtskega okna te snovi. Antikonvulzivi se čedalje pogosteje uporabljajo kot nadomestna možnost.

Valproat je dobro znan antiepileptik. V večini držav članic EU je valproat (kot valprojska kislina, natrijev valproat, seminatrijev valproat) odobren tudi za zdravljenje bolnikov z bipolarno motnjo (odobren v 25 evropskih državah, v 21 državah kot zdravilo prve izbire).

Nizozemska je izrazila pomisleke glede učinkovite in varne uporabe zdravila Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (in z njim povezanih imen), pri akutnem zdravljenju maničnih epizod in pri preprečevanju ponovitve razpoloženskih epizod pri bolnikih z bipolarno motnjo. Poudarjeno je bilo, da kljub razpoložljivosti zdravila v več državah članicah trajna učinkovitost pri akutni maniji in pri preprečevanju ponovitve razpoloženskih epizod z dobro zasnovanimi kliničnimi preskušaji, ki so v skladu z zahtevami „Navodila CPMP glede smernice o kliničnem raziskovanju zdravil pri zdravljenju in preprečevanju bipolarne motnje“ (CPMP/EWP/567/98), ni bila jasno dokazana.

1. Učinkovitost

1.1 Manija

V podporo indikacije pri bipolarni motnji je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil več objavljenih študij. Dokazi učinkovitosti valproata pri zdravljenju bipolarne motnje izhajajo iz šestnajstih randomiziranih, primerjalnih, dvojno slepih ali odprtih kliničnih preskušanj.

Te študije so vključevale skoraj 2 500 bolnikov, izmed katerih jih je več kot 1 400 prejelo valproat. Tako to predstavlja enega največjih naborov podatkov s kliničnih preskušanj v zvezi z zdravljenjem bipolarne motnje z zdravili. Poleg tega se valproat uporablja kot referenčno primerjalno zdravilo v mnogih študijah faze III atipičnih antipsihotikov pri zdravljenju in preprečevanju manije.

Na podlagi razpoložljivega referenčnega gradiva je mogoče zaključiti, da obstajajo dokazi učinkovitosti valproata pri akutnem zdravljenju maničnih epizod, ki so bili potrjeni s tritedenskimi študijami, nadzorovanimi s placebom. Obstaja tudi nekaj dokazov ohranitve učinka pri zdravljenju epizod akutne manije (do 12 tednov), čeprav v 12-tedenski študiji ni bilo skupine s placebom, kar je pomanjkljivost. Drugače povedano, izvedene študije dokazujejo učinkovitost valproata pri zdravljenju akutne manije nad 21 dni, vendar se dokazi o ohranitvi učinka zdravljenja do 12 tednov zdravljenja ne štejejo za popolne.

V skladu s priporočilom CHMP je treba indikacijo za zdravilo Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten in z njim povezana imena zaradi omejitev in pomanjkljivosti podatkov iz kliničnih preskušanj prilagoditi na naslednji način:

„Zdravljenje maničnih epizod pri bipolarni motnji, kadar je litij kontraindiciran ali kadar ga bolnik ne prenaša. Nadaljevanje zdravljenja po manični epizodi bi bilo smiselno pri bolnikih, ki so se odzvali na valproat pri akutni maniji.“

V zvezi z navedeno indikacijo je razmerje med koristmi in tveganji pozitivno.

1.2 Preprečevanje ponovitev razpoloženskih epizod

Z vidika preprečevanja ponovitev razpoloženskih epizod temeljijo dokazi učinkovitosti valproata predvsem na dveh dvojno slepih študijah z obdobjem vzdrževanja 52 tednov oziroma trajanjem 20 mesecev (Bowden *et al.*, 2000 in Calabrese *et al.*, 2005).

Medtem ko Bowdenova študija, ki je bila nadzorovana z litijem in placebom, ni uspela dokazati statistično pomembne razlike z vidika merila primarnega izida (čas do ponovitve katere koli razpoloženske epizode), so bili pri bolnikih, zdravljenih z valproatom, pri več merilih sekundarnega izida opaženi boljši izidi kot pri bolnikih, zdravljenih z litijem ali placebom. Po 12 mesecih zdravljenja po manični indeksni epizodi je bilo 41 % bolnikov, zdravljenih z valproatom, še vedno v remisiji v primerjavi s 24 % bolnikov v skupini z litijem in 13 % bolnikov v skupini s placebom. Naknadne analize so temeljile na obsežni Bowdenovi študiji. Medtem ko se v prvotni analizi čas do ponovitve katere koli razpoloženske oziroma depresivne epizode v treh zdravljenih skupinah ni bistveno razlikoval, so naknadne analize pokazale, da so bolniki, zdravljeni z valproatom, mnogo redkeje prekinili sodelovanje zaradi razpoloženske oziroma depresivne epizode kot bolniki, zdravljeni s placebom, pri čemer zadevna razlika ni bila statistično pomembna v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z litijem.

V dvokraki študiji, ki so jo izvedli Calabrese in sodelavci (2005), so se bolniki v skupini z valproatom bolje izkazali pri več parametrih učinkovitosti kot skupina z litijem (na statistično nepomemben način), vendar pa je v skupini z litijem bistveno več bolnikov občutilo različne neželene učinke (tremor, poliurijo, polidipsijo) kot v skupini z valproatom. Kot kritiko lahko navedemo, da zadnja študija ni bila nadzorovana s placebom, vendar pa je uporaba litija pri bipolarni motnji, zlasti pri preprečevanju ponovitev, uveljavljena oblika standardnega zdravljenja.

Iz navedenega sledi, da preprečevanje ponovitev manije in depresije ni bilo dokazano. Obe študiji preprečevanja ponovitev sta trajali dovolj dolgo in vključujeta aktivno primerjalno zdravilo, kot to zahtevajo evropske smernice. Vendar pa v eni študiji ni bila prisotna kratkoročna skupina s placebom, kar je pomanjkljivost in zbuja dvome v veljavnost rezultatov. Poleg tega se čas do ponovitve maničnih in depresivnih epizod ne razlikuje. Dokazi učinkovitosti valproata pri preprečevanju razpoloženskih epizod, ki izhajajo iz izvedenih kliničnih študij, zato niso najbolj prepričljivi.

1.3 Kemijske oblike in formulacije valproata

Na podlagi predloženih podatkov ni mogoče zaključiti, da je učinkovitost valproata pri predlagani indikaciji odvisna od kemijske oblike ali formulacije. Poleg tega je treba glede na klinično prakso in priporočila glede odmerjanja dnevni odmerki prilagoditi posamično glede na klinični odziv v okviru določenega razpona odmerka, pri čemer se pri preprečevanju ponovitev bipolarnе motnje uporabi najmanjši učinkoviti odmerek. Vendar pa so lahko teoretično gledano formulacije s počasnim sproščanjem ugodnejše glede skladnosti kot tudi za preprečevanje visokih koncentracij v plazmi, ki jih utegnejo spremljati pogosti neželeni učinki. Zato je CHMP priporočil, da se valproat pri indikaciji zdravljenja akutnih epizod uporablja le v obliki (trdnih peroralnih) formulacij s prirejenim sproščanjem.

2 Varnost

Razpoložljive študije o uporabi valproata pri zdravljenju bolnikov z bipolarno motnjo so pokazale, da so bolniki zdravilo v splošnem dobro prenašali in da ni bilo nepričakovanih zadržkov glede varnosti. Varnostni profil valproata je dobro znan po zaslugi štiridesetih let izkušenj z zdravljenjem epilepsije. Glavni morebitni resni zadržki glede varnosti so povezani z nepravilnim delovanjem jeter in pankreatitisom. Pri nadzoru zdravila v obdobju trženja ni bilo opaziti nepričakovanih znakov. Posebne študije so pokazale, da je valproat mogoče varno uporabljati v kombinaciji z antipsihotičnimi zdravili. Poleg tega iz študij, v katerih so za zdravljenje bolnikov z bipolarno motnjo uporabljali tudi antidepresive, niso razvidni posebni zadržki glede varnosti.

Neželeni učinki

Glede na predloženo literaturo in izkušnje v obdobju trženja zdravila se predlaga, da se neželeni učinki „navzeja“, „sedacija“ in „ekstrapiramidne motnje“ dodajo v poglavje 4.8 „Neželeni učinki“ povzetka glavnih značilnosti zdravila. Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo preveriti svoje zbirke podatkov o varnosti in vanje dodati ustrezno pogostnost ponovitev zgoraj navedenih dodatnih neželenih učinkov.

Kemijske oblike in formulacije valproata

V zvezi s formulacijo obstajajo dokazi, da bi lahko gastrorezistentne tablete imele določene prednosti z vidika varnosti v primerjavi s formulacijami s takojšnjim sproščanjem.

Nosečnost

Tveganje za teratogenost, povezano z uporabo valproata pri nosečnicah, vključno z morebitnim zakasnenim intelektualnim razvojem, je bilo opredeljeno glede na izpostavljenost valproatu v maternici (in utero). Zato se pri ženskah, ki nameravajo zanositi, valproat ne sme uporabljati za zdravljenje maničnih epizod, razen če so varnejše alternative dokazano neučinkovite ali jih bolnica ne prenaša. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

Samomorilnost

Leta 2008 je ob upoštevanju rezultatov metaanalize podatkov kliničnega preskušanja antiepileptikov ameriškega urada FDA ter ob upoštevanju poročil na lastno pobudo in poročil iz literature delovna skupina za farmakovigilanco sklenila, da je kateri koli antiepileptik mogoče povezati z nizkim tveganjem samomorilnih misli in vedenja. Delovna skupina za farmakovigilanco je na podlagi dokazov, ki jih je imela na voljo, zaključila, da je treba povzetke glavnih značilnosti za vse antiepileptike v Evropski uniji spremeniti ob upoštevanju samomorilnosti z dodatno navedbo opozorila.

2.2 Načrt za obvladovanje tveganja

O potrebi po načrtu za obvladovanje tveganja so potekale razprave z imetniki dovoljenja za promet z zdravili. Ker v različnih državah članicah EU odobrena zdravila z valproatom vsebujejo indikacijo za zdravljenje bipolarnе motnje oziroma te indikacije ne vsebujejo, je CHMP predlagal naslednje:

Imetniki dovoljenja za promet z odobrenimi zdravili, ki vsebujejo valproat in ki jim bo dodana nova indikacija, morajo pristojnemu nacionalnemu organu zadevne države članice predložiti načrt za obvladovanje tveganja. O vsebini, ciljih in izvajanju načrta za obvladovanje tveganja mora zadevni imetnik dovoljenja za promet z zdravilom razpravljati s pristojnim nacionalnim organom ter z njim soglašati in ga izvajati.

PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKOV GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je proučil napotitev, ki jo je sprožila Nizozemska v skladu s členom 6 Uredbe Komisije (ES) št. 1084/2003, za zdravilo Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (in z njim povezana imena).
- Odbor je upošteval vse razpoložljive predložene podatke o učinkovitosti in varnosti zdravila Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (in z njim povezanih imen) v zvezi z zdravljenjem manije pri bipolarni motnji in za preprečevanje ponovitev razpoloženjskih epizod.
- Odbor je zaključil, da ima zdravilo Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (in z njim povezana imena) pozitivno razmerje med koristmi in tveganji pri predlagani dopolnjeni indikaciji „zdravljenje maničnih epizod pri bipolarni motnji, kadar je litij kontraindiciran ali kadar ga bolnik ne prenaša. Nadaljevanje zdravljenja po manični epizodi bi bilo smiselno pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravilo, uporabljeno pri zdravljenju akutne manije“.
- Odbor je zaključil, da je treba v informacije o zdravilu Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (in z njim povezana imena) vključiti podatke o dopolnjeni indikaciji zdravljenja manije pri bipolarni motnji, kadar je litij kontraindiciran ali kadar ga bolnik ne prenaša, in je zato priporočil temu ustrezna dopolnila zadevnih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo.

Ko bo predlagana indikacija odobrena, bodo morali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom pristojnemu organu države članice v oceno predložiti načrt za obvladovanje tveganja.

CHMP je zato priporočil ohranitev dovoljenj za promet z zdravili iz Dodatka I, katerih dopolnila zadevnih poglavij povzetkov glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo so navedena v Dodatku III in so v skladu s pogoji iz Dodatka IV.

CHMP je posledično priporočil odobritev spremembe za zdravilo Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten in z njim povezana imena (glejte Dodatek I), katerih povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo sta navedena v Dodatku III.

DODATEK III

**SPREMEMBE POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN
NAVODILA ZA UPORABO**

Opomba: Te spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo so veljavne ob izdaji odločbe Komisije Pristojni nacionalni organi bodo po odločbi Komisije posodobili informacije o zdravilu v skladu z zahtevami.

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

SPREMEMBE, KI JIH JE TREBA VKLJUČITI V USTREZNA POGLAVJA POVZETKA GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA [BLAGOVNA ZNAMKA] 300/500 MG TABLETE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM IN POVEZANA IMENA

4.1 TERAPEVTSKE INDIKACIJE

[...]

Zdravljenje manične epizode pri bipolarni motnji, kadar je litij kontraindiciran ali ga bolnik ne prenaša. O nadaljevanju zdravljenja po manični epizodi se lahko razmisli pri bolnikih, ki so se pri akutni maniji odzvali na <valproat>.

[...]

4.2 ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE

Manične epizode pri bipolarni motnji:

Pri odraslih:

Dnevni odmerek mora lečeči zdravnik določiti in nadzorovati glede na posameznika.

Začetni priporočeni dnevni odmerek je 750 mg. V kliničnih preskušanjih je tudi začetni odmerek 20 mg <valproata>/kg telesne mase pokazal sprejemljiv varnostni profil. Formulacije s podaljšanim sproščanjem se lahko dajejo enkrat ali dvakrat na dan. Odmerek je treba povečati čim hitreje, kot je mogoče, da se doseže najmanjši terapevtski odmerek, ki omogoča želeni klinični učinek. Dnevni odmerek je treba prilagoditi glede na klinični odziv, da se določi najmanjši učinkoviti odmerek za posameznega bolnika.

Srednji dnevni odmerek je navadno od 1000 do 2000 mg <valproata>. Bolnike, ki prejemajo dnevne odmerke, večje od 45 mg/kg telesne mase/dan, je treba skrbno spremljati.

Nadaljevanje zdravljenja maničnih epizod pri bipolarni motnji je treba prilagoditi posamezniku, tako da se uporabi najmanjši učinkoviti odmerek.

Pri otrocih in mladostnikih:

Varnosti in učinkovitosti zdravila {lastniško ime} za zdravljenje maničnih epizod pri bipolarni motnji niso ocenili pri bolnikih, mlajših od 18 let.

[...]

Način in trajanje uporabe:

Najbolje je, da se tablete s podaljšanim sproščanjem vzamejo eno uro pred obrokom (zjutraj na prazen želodec). Če se zaradi zdravljenja pojavijo gastrointestinalni neželeni učinki, je treba tablete s podaljšanim sproščanjem jemati med obrokom ali po njem. Pogoltniti je treba cele ali polovice z veliko tekočine (npr. kozarcem vode). Ne sme se jih žvečiti.

Trajanje zdravljenja določi lečeči zdravnik.

Epileptični napadi:

Antiepileptično zdravljenje je vedno dolgotrajno.

Zdravnik specialist (nevrolog, nevropediater) mora titracijo odmerka, trajanje zdravljenja in prekinitev jemanja zdravila [BLAGOVNA ZNAMKA] določiti glede na posameznika. Pri zdravljenju epileptičnih napadov navadno ni treba zmanjšati odmerka ali prekiniti jemanja zdravila, če je bolnik brez epileptičnih napadov vsaj dve ali tri leta. Zdravljenje je treba prekiniti s postopnim zmanjševanjem odmerka v enem ali dveh letih. Otroci lahko prerastejo odmerek na kg telesne mase, namesto da se odmerek prilagaja glede na starost, pri čemer pa se rezultati EEG ne smejo poslabšati.

Izkušnje z dolgotrajno uporabo zdravila [BLAGOVNA ZNAMKA] so omejene, predvsem pri otrocih, mlajših od šest let.

[...]

4.4 POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI

Pri bolnikih, ki so se zaradi več indikacij zdravili z antiepileptiki, so poročali o samomorilnih mislih in vedenju. Tudi metaanaliza randomiziranih, s placebom nadzorovanih preskušanj antiepileptikov je pokazala rahlo povečano tveganje samomorilnih misli in vedenja. Mehanizem tega tveganja ni znan, razpoložljivi podatki pa ne izključujejo možnosti povečanega tveganja pri <zdravilni učinkovini>. Zato je treba bolnike spremljati za znake samomorilnih misli in vedenja ter razmisliti o ustreznem zdravljenju. Bolnikom (in skrbnikom bolnikov) je treba svetovati, naj se posvetujejo z zdravnikom, če se pojavijo znaki samomorilnih misli ali vedenja.

[...]

4.6 NOSEČNOST IN DOJENJE

Manične epizode pri bipolarni motnji:

To zdravilo se ne sme uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, razen če je to nujno potrebno (tj. kadar so druge oblike zdravljenja neučinkovite ali jih bolnica ne prenaša). Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

4.8 NEŽELENI UČINKI

Navzea, sedacija, ekstrapiramidne motnje

NAVODILO ZA UPORABO

SPREMEMBE, KI JIH JE TREBA VKLJUČITI V USTREZNA POGLAVJA NAVODIL ZA UPORABO ZDRAVILA [BLAGOVNA ZNAMKA] 300/500 MG TABLETE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM IN POVEZANA IMENA

1. KAJ JE ZDRAVILO {LASTNIŠKO IME} IN ZA KAJ GA UPORABLJAMO

{Lastniško ime} je zdravilo za zdravljenje [...] in manije.

Zdravilo {lastniško ime} se uporablja za zdravljenje

[...]

~~–akutna manija in za preprečevanje ponovnega pojava pri bolnikih s polarno motnjo~~

- manije, pri kateri ste lahko vznburjeni, vznoseni, nemirni, navdušeni ali hiperaktivni. Manija se pojavi pri bolezni, imenovani »bipolarna motnja«. Zdravilo {lastniško ime} se lahko uporablja, kadar ni mogoče uporabiti litija.

2. KAJ MORATE VEDETI, PREDEN BOSTE VZELI ZDRAVILO {LASTNIŠKO IME}

Bodite posebno pozorni pri uporabi zdravila {LASTNIŠKO IME}

Majhno število ljudi, ki se zdravijo z antiepileptiki, kot je <zdravilna učinkovina>, so razmišljali o tem, da bi se poškodovali ali ubili. Če imate take misli, se takoj posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let:

Zdravilo {lastniško ime} se pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ne sme uporabljati za zdravljenje manije.

Nosečnost in dojenje

Nosečnost

Manične epizode pri bipolarni motnji

Če ste noseči ali v rodni dobi, ne smete jemati tega zdravila, razen če vam je to izrecno predpisal zdravnik. Če ste ženska v rodni dobi, morate med zdravljenjem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Dojenje

Posvetujte se z zdravnikom ali s farmacevtom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Valprojska kislina prehaja v materino mleko. Ker pa v mleko prehajajo majhne količine, v splošnem ne predstavljajo tveganja za otroka in dojenja navadno ni treba prekiniti.

3. KAKO JEMATI ZDRAVILO {LASTNIŠKO IME}

Manija

Vaš dnevni odmerek mora določiti in nadzorovati zdravnik. ~~Dnevni odmerek se določi glede na starost in telesno maso.~~

Začetni odmerek

Priporočeni začetni dnevni odmerek je 750 mg. V kliničnih preskušanjih je tudi začetni odmerek 20 mg natrijevega valproata/kg telesne mase pokazal sprejemljiv varnostni profil. Odmerek je treba povečati čim hitreje, kot je mogoče, da se doseže najmanjši terapevtski odmerek, ki omogoča želeni klinični učinek.

Srednji dnevni odmerek

Razpon priporočenih dnevnih odmerkov je navadno od 1000 do 2000 mg.

<[BLAGOVNA ZNAMKA] 300 TABLETE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM>

Razpon priporočenih dnevnih odmerkov je navadno od 1000 do 2000 mg (od 3 ½ do 6 ½ tablete). Dnevni odmerek je treba prilagoditi individualno glede na klinični odziv, da se določi najmanjši učinkoviti odmerek za posameznega bolnika.

<[BLAGOVNA ZNAMKA] 500 TABLETE S PODALJŠANIM SPROŠČANJEM>

Razpon priporočenih dnevnih odmerkov je navadno od 1000 do 2000 mg (od 2 do 4 tablete). Dnevni odmerek je treba prilagoditi individualno glede na klinični odziv, da se določi najmanjši učinkoviti odmerek za posameznega bolnika.

~~Preprečevalno zdravljenje manije se prilagodi individualno na najmanjši učinkoviti odmerek.~~

~~Vaš zdravnik bo natančni odmerek ugotovil na individualni podlagi.~~

~~Upoštevajte zdravnikova navodila, sicer ne boste v celoti uživali prednosti tega zdravila.~~

Otroci in mladostniki, mlajši od 18 let:

Zdravilo [...] se pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ne sme uporabljati za zdravljenje manije.

4. MOŽNI NEŽELENI UČINKI

Slabost, sedacija, ekstrapiramidne motnje

DODATEK IV
POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

POGOJI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pristojni nacionalni organi, ki jih medsebojno usklajuje referenčna država članica, bodo zagotovili, da bo imetnik dovoljenja za promet z zdravilom izpolnil naslednje pogoje:

Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo

Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo informacije o zdravilu posodobiti tako, da bodo vključevale ustrezna poglavja, kot jih je predlagal CHMP v zvezi s predlagano dopolnjeno indikacijo za zdravljenje manije pri bipolarni motnji, kadar je litij kontraindiciran ali kadar ga bolnik ne prenaša. Nadaljevanje zdravljenja po manični epizodi bi bilo smiselno pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravilo, uporabljeno pri zdravljenju akutne manije.

Načrt za obvladovanje tveganja

V skladu z odločbo Evropske komisije je treba načrt za obvladovanje tveganja predložiti z vsako novo vlogo za razširitev indikacije v zvezi z zdravljenjem manije pri bipolarni motnji.