

**PŘÍLOHA I**

**SEZNAM NÁZVŮ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, LÉKOVÉ FORMY, KONCENTRACE,  
ZPŮSOB PODÁNÍ, DRŽITELÉ ROZHODNUTÍ O REGISTRACI V ČLENSKÝCH  
STÁTECH**

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Česká republika	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 300 mg	300 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Česká republika	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 500 mg	500 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Německo	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten	300 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Německo	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten	500 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Itálie	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	300 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Itálie	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	500 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Lucembursko	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten	300 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Lucembursko	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten	500 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Nizozemsko	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 300 mg	300 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Nizozemsko	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 500 mg	500 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Polsko	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg	199,8 mg + 87 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Polsko	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg	333 mg + 145 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
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 prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
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 prodlouženým uvolňováním	Perorální podání

<u>Členský stát</u>	<u>Držitel rozhodnutí o registraci</u>	<u>Název</u>	<u>Koncentrace</u>	<u>Léková forma</u>	<u>Způsob podání</u>
Slovensko	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro ratiopharm Chrono	500 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Spojené království	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 300 mg (prolonged release) tablets	300 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání
Spojené království	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 500 mg (prolonged release) tablets	500 mg	Tableta s prodlouženým uvolňováním	Perorální podání

## **PŘÍLOHA II**

**VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ  
O PŘÍPRAVKU PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY**

## VĚDECKÉ ZÁVĚRY

### CELKOVÉ SHRNUÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU VALPROATE-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG RETARDTABLETTEN A PŘÍPRAVKŮ SOUVISEJÍCÍCH NÁZVŮ (viz příloha I)

Bipolární porucha je závažná duševní porucha charakterizovaná opakovanými epizodami mánie a deprese, která jakožto rekurentní afektivní onemocnění působí výrazné obtíže a dysfunkce a celosvětově se řadí mezi 30 nejčastějších příčin invalidity.

Léčba bipolární poruchy zahrnuje zvládnutí právě probíhající epizody změněné nálady a prevenci opětovného výskytu příštích epizod změněné nálady. Ačkoli patogeneze bipolární poruchy není jasná, ví se, že stabilizátory nálady, jako je například valproát, mohou zabránit její recidivě.

Nejdéle používaným stabilizátorem nálady je lithium, a je proto logicky lékem první volby. V poslední době se však odhaduje, že až 40 % pacientů s bipolární poruchou na adekvátní léčbu lithiem neodpovídá dostatečně. Z důvodu úzkého terapeutického okna této látky navíc při léčbě lithiem existuje značné riziko. Alternativou se čím dál častěji stávají antikonvulsiva.

Valproát je známá antiepileptická látka. Ve většině členských států EU je valproát (ve formě kyseliny valproové, valproátu sodného, valproátu semisodného) schválen také pro léčbu pacientů s bipolární poruchou (schválen ve 25 státech Evropy, ve 21 státech má indikaci jako lék první volby).

Nizozemsko vyjádřilo obavy týkající se účinnosti a bezpečného použití léčivého přípravku Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (a přípravků souvisejících názvů) při akutní léčbě manických epizod a prevenci recurence epizod změněné nálady u pacientů s bipolární poruchou. Bylo zdůrazněno, že ačkoli tato indikace v mnoha členských státech existuje, trvalá účinnost jak při akutní máni, tak i při prevenci recidivy epizod změněné nálady nebyla dosud jasně prokázána ve správně navržených klinických studiích, které splňují požadavky Pokynů výboru CPMP pro klinické hodnocení léčivých přípravků určených pro léčbu a prevenci bipolární poruchy (CPMP/EWP/567/98).

## 1. Účinnost

### 1.1 *Mánie*

Na podporu indikace bipolární poruchy předložili držitelé rozhodnutí o registraci několik publikovaných studií. Průkaz účinnosti valproátu v léčbě bipolární poruchy pochází ze šestnácti randomizovaných srovnávacích dvojitě zaslepených nebo otevřených klinických studií.

Těchto studií se zúčastnilo téměř 2 500 pacientů, z nichž více než 1 400 užívalo valproát. Toto číslo představuje jeden z největších souborů údajů z klinických studií, které souvisí s farmakologickou léčbou bipolární poruchy. Valproát byl navíc užíván jako referenční srovnávací léčba v mnoha studiích fáze III léků ze skupiny atypických antipsychotik při léčbě prevenci mánie.

Na základě poskytnuté bibliografie lze vyvodit závěr, že existuje důkaz o účinnosti valproátu při akutní léčbě manické epizody, což bylo prokázáno v třítydenních placebem kontrolovaných studiích. Existují také určité důkazy, že účinnost léčby akutní manické epizody přetrvává (až 12 týdnů), ačkoli 12týdenním studiím chyběla skupina pacientů užívající placebo, což je jistý nedostatek. Jinými slovy, provedené studie prokazují účinnost valproátu v léčbě akutní mánie po dobu 21 dnů, avšak důkaz, že účinek této léčby přetrvává až po dobu 12 týdnů, se nepovažuje za kompletní.

V souladu s doporučením výboru CHMP pro přípravek Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten a přípravky souvisejících názvů by z důvodu jistých omezení a nedostatků v údajích z klinických studií měla indikace být upravena v této části:

*„Léčba manické epizody u dospělých pacientů s bipolární poruchou, u nichž není léčba lithiem tolerována nebo je kontraindikována. Pokračování léčby po manické epizodě lze zvážit u pacientů s akutní mánií, kteří odpovídali na léčbu valproátem.“*

*S ohledem na uvedenou indikaci je poměr přínosů a rizik příznivý.*

## **1.2 Prevence rekurence epizod změněné nálady**

Co se týče prevence rekurence epizod změněné nálady, vychází důkazy o účinnosti valproátu zejména ze dvou dvojitě zaslepených studií s délkou trvání udržovací léčby 52 týdnů, respektive 20 měsíců (Bowden *et al.*, 2000 a Calabrese *et al.*, 2005).

Zatímco Bowdenova studie, která byla kontrolovaná lithiem a placebem, nebyla schopna prokázat statisticky významný rozdíl, pokud jde o primární cílové kritérium (doba do rekurence jakékoli epizody změněné nálady), měli pacienti léčení valproátem lepší výsledky, co se týče sekundárních cílových parametrů, než pacienti léčení lithiem nebo placebem. Po 12 měsících léčby po indikační manické epizodě bylo stále v remisi 41 % pacientů léčených valproátem v porovnání s 24 % pacientů ve skupině užívající lithium a 13 % pacientů ve skupině užívající placebo. Byly provedeny *post-hoc* analýzy této velké Bowdenovy studie. Zatímco v původní analýze se v těchto třech léčených skupinách doba do rekurence jakékoli epizody změněné nálady, respektive epizody deprese, významně nelišila, analýzy *post-hoc* ukázaly, že pacienti léčení valproátem vystupovali kvůli epizodě změněné nálady, respektive epizody deprese, ze studie významně méně často než pacienti léčení placebem, zatímco příslušný rozdíl nebyl statisticky významný v porovnání s pacienty léčenými lithiem.

Ve dvouramenné studii provedené Calabresem a spolupracovníky (2005) si pacienti ze skupiny léčené valproátem vedli lépe v několika parametrech účinnosti v porovnání se skupinou léčenou lithiem (statisticky nevýznamně), významně více pacientů ve skupině léčené lithiem však v porovnání se skupinou léčenou valproátem pocítovalo nejrůznější nežádoucí účinky (třes, polyurie, polydipsie). Je možné kritizovat fakt, že tato druhá studie nebyla kontrolovaná placebem, avšak použití lithia je u bipolární poruchy, zejména pro prevenci rekurence, uznáváno jako standard péče.

Lze učinit závěr, že prevence rekurence mánie a deprese nebyla prokázána. Dvě studie prevence rekurence mají dostatečnou délku trvání a účinnou srovnávací látku, jak požadují evropská doporučení. Jedné studii ovšem schází krátké rameno léčené placebem, což je nedostatek, který přináší pochybnosti týkající se validity výsledků. Navíc v délce doby do rekurence manických a depresivních epizod nebyly prokázány rozdíly. Důkaz účinnosti valproátu v prevenci epizod změněné nálady založený pouze na výsledcích provedených klinických studií není zcela přesvědčivý.

## **1.3 Chemické formy a lékové formy valproátu**

Na základě předložených údajů nelze vyvozovat, že účinnost valproátu v požadované indikaci závisí na chemické formě či složení. V souladu s klinickou praxí a doporučeným dávkováním by navíc denní dávka měla být individuálně upravena v příslušném dávkovacím rozmezí podle klinické odpovědi a nejnižší účinná dávka by se měla použít při prevenci rekurence bipolární poruchy. Z teoretických důvodů by však lékové formy s pomalým uvolňováním mohly být výhodnější, protože lze dosáhnout lepší spolupráce pacienta a vyhnout se vysokým plazmatickým hladinám léku, které mohou být doprovázeny četnými nežádoucími účinky. Výbor CHMP proto doporučil, aby pro indikaci léčby akutních epizod byly vyčleněny výhradně lékové formy valproátu s řízeným uvolňováním (pevné perorální formy).

## **2 Bezpečnost**

Dostupné studie zkoumající použití valproátu k léčbě pacientů s bipolární poruchou prokázaly, že lék je obecně dobře tolerován, a nevznikly žádné neočekávané obavy ohledně jeho bezpečnosti. Bezpečnostní profil valproátu je dobře charakterizován díky 40 letům zkušeností s jeho použitím při

lčbě epilepsie. Hlavní potenciálně závažné obavy ohledně bezpečnosti souvisí s jaterní dysfunkcí a pankreatitidou. Při sledování po uvedení přípravku na trh nebyly zjištny žádné neočekávané bezpečnostní signály. Studie věnující se této problematice prokázaly, že valproát je možné bezpečně používat v kombinaci s antipsychotiky. Žádné specifické obavy ohledně jeho bezpečnosti navíc nevypluly ani ze studií, ve kterých byla u pacientů s bipolární poruchou používána souběžná medikace antidepresivy.

#### Nežádoucí účinky

V souladu s uvedenou literaturou a také se zkušenostmi po uvedení přípravku na trh se navrhuje, aby byly do oddílu 4.8 „Nežádoucí účinky“ souhrnu údajů o přípravku přidány nežádoucí účinky „nauzea“, „sedace“ a „extrapyramidové poruchy“. Držitelé rozhodnutí o registraci by měli projít své příslušné bezpečnostní databáze a přidat k výše uvedeným nežádoucím účinkům odpovídající frekvenci výskytu.

#### Chemické formy a lékové formy valproátu

Pokud jde o lékovou formu, existují určité důkazy, že enterosolventní tablety mohou být ve srovnání s tabletami s okamžitým uvolňováním z hlediska bezpečnosti do jisté míry výhodné.

#### Těhotenství

Po expozici valproátu in utero bylo zjištno teratogenní riziko spojené s jeho používáním u těhotných žen, zahrnující možnost opožděného duševního vývoje. Valproát by proto neměl být používán k léčbě manických epizod u žen, které těhotenství předpokládají, pokud není prokázáno, že bezpečnější alternativy léčby jsou neúčinné nebo nejsou tolerovány. Ženy ve fertilním věku musejí používat účinnou antikoncepci.

#### Sebevražednost

Vzhledem k výsledkům meta-analýzy US FDA údajů z klinických studií antiepileptik a vzhledem ke spontánním zprávám i zprávám z literatury dospěla v roce 2008 pracovní skupina pro farmakovigilanci (PhVWP) k závěru, že užívání jakéhokoli antiepileptického léku může být spojeno s nízkým rizikem sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování. Na základě důkazů, které měla pracovní skupina pro farmakovigilanci k dispozici, bylo schváleno, aby byly souhrny údajů o přípravku pro všechna antiepileptika napříč Evropskou Unií pozměněny tak, že do nich bude přidáno upozornění týkající se sebevražednosti.

## **2.2 Plán řízení rizik**

Potřeba plánu řízení rizik byla diskutována s držiteli rozhodnutí o registraci. Výbor CHMP vzal v úvahu, že schválené přípravky s valproátem v různých členských státech EU mohou a nemusí mít indikaci pro bipolární poruchu, a vnesl následující návrh:

Držitelé rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující valproát, kteří žádají o novou indikaci, se obrátí na vnitrostátní orgány příslušných členských států a předloží jim plán řízení rizik. *Obsah, cíle a provádění plánu řízení rizik projedná příslušný držitel rozhodnutí o registraci s daným vnitrostátním orgánem a po schválení budou zavedeny.*



## ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

Vzhledem k tomu, že

- Výbor vzal v potaz řízení dle článku 6 nařízení Komise (ES) č. 1084/2003, které bylo zahájeno Nizozemskem, pro přípravek Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (a přípravky souvisejících názvů).
- Výbor vzal v úvahu všechny předložené údaje o účinnosti a bezpečnosti přípravku Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (a přípravků souvisejících názvů) v souvislosti s léčbou mánie u bipolární poruchy a také při prevenci recurence epizod změněné nálady.
- Výbor dospěl k závěru, že přípravek Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (a přípravky souvisejících názvů) vykazuje příznivý poměr přínosů a rizik v navrhované upravené indikaci pro léčbu mánie u pacientů s bipolární poruchou, u nichž není léčba lithiem tolerována nebo je kontraindikována. Pokračování léčby po manické epizodě lze zvážit u pacientů s akutní mánií, kteří odpovídali na léčbu valproátem.
- Výbor dospěl k závěru, že informace o přípravku Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (a přípravcích souvisejících názvů) by měly zahrnovat informace o pozměněné indikaci o léčbě mánie u pacientů s bipolární poruchou, u nichž není léčba lithiem tolerována nebo je kontraindikována, a výbor proto doporučil, aby byly v souladu s tímto rozhodnutím provedeny úpravy příslušných oddílů souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací.

Až bude navrhovaná indikace schválena, měli by dále držitelé rozhodnutí o registraci příslušným vnitrostátním orgánům předložit ke zhodnocení plán řízení rizik.

Výbor CHMP v důsledku toho doporučil zachovat rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v Příloze I. Změny příslušných oddílů souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace těchto přípravků jsou uvedeny v Příloze III a podmínky registrace jsou uvedeny v Příloze IV.

V důsledku toho Výbor pro humánní léčivé přípravky doporučil udělit změnu žádosti, k níž se vztahuje souhrn údajů o přípravku a příbalové informace uvedené v příloze III, pro přípravek Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten a přípravky souvisejících názvů (viz příloha I).

### **PŘÍLOHA III**

#### **DODATKY K SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÉ INFORMACI**

Poznámka: Tyto úpravy souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou platné v okamžiku přijetí rozhodnutí Komisí. Poté, co Komise přijme rozhodnutí, provedou příslušné vnitrostátní orgány požadované úpravy údajů o přípravku.

## **SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## DOPLŇKY, KTERÉ JE TŘEBA ZAHRNOUT DO PŘÍSLUŠNÝCH ČÁSTÍ SOUHRNU ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU PRO VALPROAT-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM A SOUVISEJÍCÍ NÁZVY

### 4.1 Terapeutické indikace

[...]

Léčba manické epizody u bipolární poruchy, když je lithium kontraindikováno nebo není tolerováno. Pokračování v léčbě po manické epizodě je možno zvážit u pacientů, kteří odpovídali na valproát při léčbě akutní mánie.

[...]

### Dávkování a způsob podání

Manické epizody u bipolární poruchy:

#### *U dospělých:*

Denní dávka by měla být stanovena a individuálně kontrolována ošetřujícím lékařem. Iniciální doporučená denní dávka je 750 mg. Navíc, počáteční dávka 20 mg valproátu/kg tělesné hmotnosti v klinických studiích rovněž ukázala přijatelný bezpečnostní profil. Formulace s prodlouženým uvolňováním může být podávána jednou nebo dvakrát denně. Dávka by měla být zvyšována tak rychle, jak je to možné, aby bylo dosaženo nejnižší terapeutické dávky, která poskytuje požadovaný klinický efekt. Denní dávka by měla být upravena podle klinické odpovědi tak, aby byla stanovena nejnižší účinná dávka pro každého pacienta. Průměrná denní dávka se obvykle pohybuje mezi 1000 a 2000 mg valproátu. Pacienti, kteří dostávají denní dávky vyšší než 45 mg/kg/den tělesné hmotnosti by měli být pečlivě monitorováni.

Pokračování v léčbě manických epizod u bipolární poruchy by mělo být individuálně upraveno při použití nejnižší účinné dávky.

#### *U dětí a mladistvých:*

Bezpečnost a účinnost přípravku Valproat-ratiopharm Chrono při léčbě manických epizod u bipolární poruchy nebyly hodnoceny u pacientů mladších než 18 let.

[...]

#### Způsob a trvání léčby:

Tablety s prodlouženým uvolňováním by se měly podávat nejlépe 1 hodinu před jídlem (ráno nalačno). V případě nežádoucích gastrointestinálních účinků v důsledku léčby by měly být tablety s prodlouženým uvolňováním užívány během jídla nebo po jídle. Měly by se polykat celé nebo rozdělené na poloviny, neměly by se kousat a měly by se zapíjet velkým množstvím tekutiny ( např. sklenicí vody). Délku léčby určuje ošetřující lékař.

#### Záchvaty:

Antiepileptická léčba je vždy dlouhodobá.

Lékař specialista (neurolog, dětský neurolog) by měl rozhodnout o titraci dávky, délce léčby a vysazení přípravku *Valproat-ratiopharm Chrono* individuálně. Obecně platí, že při léčbě záchvatů by neměla být snaha o snížení dávky nebo vysazení léku dříve než je pacient bez záchvatů alespoň po dobu dvou až tří let. Vysazení léku musí být prováděno formou postupné redukce dávky v průběhu jednoho roku až dvou let. U dětí je možné zvyšovat dávku na kg tělesné hmotnosti místo úprav dávky podle věku, přičemž EEG nálezy se nesmí zhoršovat.

Zkušenost s dlouhodobým užíváním přípravku *Valproat-ratiopharm Chrono* je omezená, zvláště u dětí do 6 let věku.

[...]

### Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Sebevražedné myšlenky a chování byly zaznamenány u pacientů léčených antiepileptickými látkami v několika indikacích. Meta-analýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií s antiepileptickými léky rovněž ukázala malé zvýšení rizika sebevražedných myšlenek a chování. Mechanismus tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika pro valproát. Proto by měli být pacienti monitorováni pro sebevražedné myšlenky a chování a měla by být zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby ošetřující pacienty) by měli být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, když se vyskytnou známky sebevražedných myšlenek nebo chování.

[...]

### **Těhotenství a kojení**

*Manické epizody u bipolární pruchy:*

Tento léčivý přípravek by neměl být užíván během těhotenství a u žen, které mohou otěhotnět pokud to není zcela nezbytné ( např. v situacích, kdy jiné léčebné postupy nejsou účinné nebo nejsou tolerovány). Ženy v reprodukčním věku musí užívat během léčby účinnou antikoncepci.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

Nauzea, sedace, extrapyramidové poruchy.

## **PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **DOPLŇKY, KTERÉ JE TŘEBA ZAHRNOUT DO PŘÍSLUŠNÝCH ČÁSTÍ PŘÍBALOVÉ INFORMACE PRO VALPROAT-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG TABLETY S PRODLOUŽENÝM UVOLŇOVÁNÍM A SOUVISEJÍCÍ NÁZVY**

### **1. CO JE Valproat-ratiopharm Chrono A K ČEMU SE POUŽÍVÁ**

Valproat-ratiopharm Chrono je léčivý přípravek určený k léčbě [...] a mánie.

Valproat-ratiopharm Chrono je určen k léčbě

[...]

- akutní mánie a prevenci recidivy u pacientů s bipolární poruchou

- Mánie je stav, kdy se můžete cítit velmi vzrušený, v povznesené náladě, rozčilený, nadšený nebo hyperaktivní. Mánie se vyskytuje při chorobě nazývané „bipolární porucha“. Valproat-ratiopharm Chrono je možné užívat v případech, že není možné užívat lithium.

### **2. ČEMU MUSÍTE VĚNOVAT POZORNOST, NEŽ ZAČNETE Valproat-ratiopharm Chrono UŽÍVAT**

#### **Zvláštní opatření při použití přípravku Valproat-ratiopharm Chrono je zapotřebí**

U malého počtu pacientů léčených antiepileptiky jako je valproát se vyskytly myšlenky na sebepoškození nebo sebevraždu. Jestliže se u Vás kdykoli vyskytnou tyto myšlenky, okamžitě vyhledejte svého lékaře.

#### **Děti a mladiství**

Děti a mladiství do 18 let věku:

Valproat-ratiopharm Chrono by se neměl podávat dětem a mladistvým do 18 let pro léčbu mánie.

#### **Těhotenství a kojení**

##### Těhotenství

##### *Manické epizody u bipolární poruchy*

Neměla byste užívat tento lék, pokud jste těhotná nebo jste v reprodukčním věku, pokud Vám tak výslovně neurčil Váš lékař. Jestliže jste žena v reprodukčním věku, musíte během léčby používat účinnou antikoncepci.

##### Kojení

Poradte se s lékařem nebo lékárníkem před tím, než začnete užívat jakýkoli lék.

Kyselina valproová přechází do mateřského mléka. Protože se jedná jen o velmi malá množství, která obecně nepředstavují žádné riziko pro dítě, přerušování kojení není obvykle nutné.

### **3. JAK SE Valproat-ratiopharm Chrono UŽÍVÁ**

#### **Mánie**

Denní dávka by měla být stanovena a kontrolována individuálně Vaším lékařem. ~~Denní dávka se stanovuje v závislosti na věku a tělesné hmotnosti.~~

##### *Počáteční dávka*

Doporučená počáteční dávka je 750 mg. Navíc, počáteční dávka 20 mg valproátu sodného/kg tělesné hmotnosti v klinických studiích rovněž ukázala přijatelný bezpečnostní profil. Dávka by měla být zvyšována tak rychle, jak je to možné, aby bylo dosaženo nejnižší terapeutické dávky, která poskytuje požadovaný klinický efekt.

##### *Průměrná denní dávka*

Doporučené denní dávky se obvykle pohybují mezi 1000 mg a 2000 mg.

#### **Valproat-ratiopharm chrono 300 mg**

Doporučené denní dávky se obvykle pohybují mezi 1000 mg a 2000 mg (3 ½ a 6 ½ tablety). Denní dávka by měla být upravena individuálně podle klinické odpovědi tak, aby byla stanovena nejnížší účinná dávka pro každého pacienta.

#### **Valproat-ratiopharm chrono 500 mg**

Doporučené denní dávky se obvykle pohybují mezi 1000 mg a 2000 mg (2 a 4 tablety). Denní dávka by měla být upravena individuálně podle klinické odpovědi tak, aby byla stanovena nejnížší účinná dávka pro každého pacienta.

Preventivní léčba mánie se upraví individuálně použitím nejnížší účinné látky.

Přesnou potřebnou dávku stanoví Váš lékař individuálně.

Dodržujte přesně jeho pokyny, jinak nebudete mít celý přínos z léčby tímto přípravkem.

Děti a mladiství do 18 let věku:

[...] by se neměl podávat dětem a mladistvým do 18 let pro léčbu mánie.

#### **4. Možné nežádoucí účinky**

Nauze, sedace, extrapyramidové poruchy.



**PŘÍLOHA IV**  
**PODMÍNKY REGISTRACE**

## PODMÍNKY REGISTRACE

Příslušné národní orgány koordinované referenčním členským státem zajistí, aby držitelé rozhodnutí o registraci splnili následující podmínky:

### Souhrn údajů o přípravku příbalové informace.

Držitelé rozhodnutí o registraci provedou úpravu informací o přípravku, aby zahrnovaly příslušné oddíly tak, jak to navrhl výbor CHMP s ohledem na navrhovanou upravenou indikaci pro léčbu mánie u pacientů s bipolární poruchou, u nichž není léčba lithiem tolerována nebo je kontraindikována. Pokračování léčby po manické epizodě lze zvážit u pacientů s akutní mánií, kteří odpovídali na léčbu valproátem.

### Plán řízení rizik

V souladu s rozhodnutím Evropské komise by měl být předložen plán řízení rizik při jakékoli nové žádosti o rozšíření indikace týkající se léčby mánie u dospělých s bipolární poruchou.