

BILAG I

FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE, INDGIVELSESVej OG INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSER I MEDLEMSSTATERNE

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Tjekkiet	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 300 mg	300 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Tjekkiet	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 500 mg	500 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Tyskland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten	300 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Tyskland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten	500 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Italien	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	300 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Italien	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	500 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten	300 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Luxembourg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten	500 mg	Depottabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Nederlandene	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 300 mg	300 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Nederlandene	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 500 mg	500 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Polen	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg	199,8 mg + 87 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Polen	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg	333 mg + 145 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Portugal	Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Quinta do Pinheiro - Edifício Tejo 6º Piso P-2790-143 Portugal	Ácido Valpróico Ratiopharm 300 mg Comprimidos de libertação prolongada	300 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Portugal	Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Quinta do Pinheiro - Edifício Tejo 6º Piso P-2790-143 Portugal	Ácido Valpróico Ratiopharm 500 mg Comprimidos de libertação prolongada	500 mg	Depottabletter	Oral anvendelse

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Navn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Slovakiet	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro ratiopharm Chrono	500 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 300 mg (prolonged release) tablets	300 mg	Depottabletter	Oral anvendelse
Det Forenede Kongerige	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 500 mg (prolonged release) tablets	500 mg	Depottabletter	Oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉER OG INDLÆGSSEDLER FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUMÉ AF DEN FAGLIGE VURDERING AF VALPROATE-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG RETARDTABLETTE (se bilag I)

Bipolær lidelse er en svær psykisk lidelse, som er kendetegnet ved tilbagevendende episoder af mani og depression. Denne tilbagevendende affektive lidelse forårsager væsentlige gener og dysfunktion, og det er en af de 30 hyppigste grunde til funktionstab på verdensplan.

Behandlingen af bipolær lidelse omfatter styring af den aktuelle humørsvingningsepisode og forebyggelse af efterfølgende humørsvingningsepisoders tilbagevenden. Selv om der ikke er klarhed over bipolær lidelses patogenese, ved man, at humørstabiliserende lægemidler såsom valproat kan forebygge en tilbagevenden af denne.

Blandt de humørstabiliserende lægemidler har lithium den længste resultatliste og er derfor et rimeligt førstevalg. Man anslog dog for nylig, at op til 40 % af patienterne med bipolær lidelse ikke responderer på eller responderer i utilstrækkelig grad på en passende lithiumbehandling. Hertil kommer, at der er en betydelig risiko som følge af dette stofs snævre terapeutiske indeks. Krampestillende lægemidler bliver i stadig større grad et alternativ.

Valproat er et velkendt antiepileptisk stof. I de fleste af EU's medlemsstater er valproat (som valproinsyre, natriumvalproat og seminatriumvalproat) også godkendt til behandling af patienter med bipolær lidelse (valproat er godkendt i 25 europæiske lande, i 21 lande som førstevalgsindikation).

Nederlandene gav udtryk for betænkeligheder med hensyn til en effektiv og sikker brug af Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (og tilknyttede navne) til akut behandling af maniske episoder og forebyggelse af humørsvingningsepisoders tilbagevenden hos patienter med bipolær lidelse. Det blev understreget, at selv om indikationen er godkendt i mange medlemsstater, er vedvarende virkning både ved akut mani og i forbindelse med forebyggelse af humørsvingningsepisoders tilbagevenden ikke blevet klart påvist i veltilrettelagte kliniske undersøgelser, som opfylder kravene i CHMP's "Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder" (CPMP/EWP/567/98).

1. Virkning

1.1 Mani

Indehaverne af markedsføringstilladelsen fremlagde resultaterne af adskillige offentliggjorte undersøgelser til støtte for den bipolære indikation. Evidensen for valproats virkning ved behandling af bipolær lidelse kommer fra 16 randomiserede, komparative, dobbeltblindede eller åbne kliniske undersøgelser.

Disse undersøgelser omfattede næsten 2 500 patienter, hvoraf over 1 400 fik valproat. Som sådan udgør dette en af de største mængder af kliniske undersøgelsesdata om farmakoterapi i forbindelse med bipolær lidelse. Hertil kommer, at valproat er blevet anvendt som referencesammenligningsbehandling i mange fase III-undersøgelser af atypiske antipsykotiske lægemidler til behandling og forebyggelse af mani.

Ud fra de fremlagte litteraturreferencer kan det konkluderes, at der er dokumentation for valproats virkning ved akut behandling af maniske episoder, hvilket er blevet påvist i placebokontrollerede undersøgelser af tre ugers varighed. Der er ligeledes en vis dokumentation for virkningens bevarelse ved behandling af akutte maniske episoder (op til 12 uger), selv om 12-ugers undersøgelserne ikke omfatter en placebogruppe, hvilket er en mangel. De foretagne undersøgelser påviser med andre ord valproats virkning ved behandling af akut mani over 21 dage, men dokumentationen for en bevarelse af behandlingens virkning ved op til 12 ugers behandling betragtes ikke som fuldstændig.

I overensstemmelse med CHMP's anbefaling for lægemidler indeholdende Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten og tilknyttede navne skal indikationen tilpasses som følger på grund af begrænsningerne og manglerne ved dataene fra de kliniske undersøgelser:

"Behandling af maniske episoder ved bipolar lidelse, når lithium er kontraindiceret eller ikke tolereres. Fortsættelse af behandling efter en manisk episode kan overvejes hos patienter, som har responderet på valproat ved akut mani."

Benefit-risk-forholdet er positivt for ovennævnte indikation.

1.2 Forebyggelse af humørsvingningsepisoders tilbagevenden

Hvad angår forebyggelse af humørsvingningsepisoders tilbagevenden, er dokumentationen for valproats virkning hovedsagelig baseret på to dobbeltblindede undersøgelser med en vedligeholdelsesperiode af henholdsvis 52 ugers og 20 måneders varighed (Bowden *et al.*, 2000 og Calabrese *et al.*, 2005).

Mens Bowden-undersøgelsen, der var lithium- og placebokontrolleret, ikke påviste en statistisk signifikant forskel, når det gælder det primære effektmål (den tid, der går, inden en humørsvingningsepisode finder sted igen), havde patienter behandlet med valproat bedre resultater med hensyn til adskillige sekundære effektmål end de patienter, der fik lithium eller placebo. Efter 12 måneders behandling, der var indledt efter en manisk indeksepisode, var 41 % af de patienter, der blev behandlet med valproat, stadig i bedring sammenlignet med 24 % af patienterne i lithiumgruppen og 13 % af patienterne i placebogruppen. Der blev foretaget post hoc-analyser af den store Bowden-undersøgelse. Mens der i den oprindelige analyse af den tid, der går, inden henholdsvis en humørsvingningsepisode eller depressiv episode finder sted igen, ikke var nogen signifikant forskel i de tre behandlingsgrupper, viste post hoc-analyserne, at patienter, der blev behandlet med valproat, udgik af undersøgelserne som følge af en humørsvingningsepisode i signifikant mindre grad end patienter, der fik placebo, mens den respektive forskel ikke var statistisk signifikant sammenlignet med de lithiumbehandlede patienter.

I den toarmede undersøgelse, der blev foretaget af Calabrese og medarbejdere (2005), klarede patienterne i valproatgruppen sig bedre for så vidt angik adskillige virkningsparametre sammenlignet med lithiumgruppen (på en statistisk ikke-signifikant måde). Der var dog signifikant flere patienter i lithiumgruppen, som oplevede forskellige bivirkninger (tremor, polyuri, polydipsi), sammenlignet med valproatgruppen. Det kunne være et kritikpunkt, at sidstnævnte undersøgelse ikke var placebokontrolleret. Brugen af lithium ved bipolar lidelse, navnlig til forebyggelse af tilbagevenden, er dog den etablerede behandlingsstandard.

Konklusionen er, at forebyggelse af tilbagevenden af mani ikke er blevet påvist. De to undersøgelser af forebyggelse af tilbagevenden er af tilstrækkelig varighed og har et aktivt sammenligningslægemiddel, sådan som det kræves i de europæiske retningslinjer. I den ene undersøgelse er der dog ikke medregnet en kort placeboarm, hvilket er en mangel, og det rejser tvivl om resultaternes gyldighed. Desuden viste undersøgelsen af den tid, der går, inden en manisk episode optræder igen, ikke nogen statistisk signifikante forskelle. Dokumentationen for valproats virkning til forebyggelse af humørsvingningsepisoder er således ikke helt overbevisende ud fra de gennemførte kliniske undersøgelser.

1.3 Kemiske former og formuleringer af valproat

På baggrund af de fremsendte data kan det ikke konkluderes, at valproats virkning til den indikation, der ansøges om, afhænger af den kemiske form eller formulering. I overensstemmelse med klinisk praksis og dosisanbefalingerne skal den daglige dosis desuden tilpasses individuelt til den kliniske respons i et specifikt dosisinterval, og den laveste effektive dosis skal anvendes til forebyggelse af tilbagevenden ved bipolar lidelse. Teoretisk set kan formuleringer med langsom frigivelse være fordelagtige, når det gælder overensstemmelsen, og også når det gælder om at undgå høje

plasmaniveauer, som ledsages af hyppige bivirkninger. CHMP anbefalede dog, at valproat til indikationen "behandling af akutte episoder" begrænses til faste orale formuleringer med modificeret frigivelse.

2 Sikkerhed

De foreliggende undersøgelser af brugen af valproat til behandling af patienter med bipolær lidelse viste, at lægemidlet generelt er veltolereret, og de gav ikke anledning til uventede betænkeligheder ved sikkerheden. Valproats sikkerhedsprofil er velbeskrevet efter 40 års erfaring med behandling af epilepsi. De største potentielt alvorlige betænkeligheder ved sikkerheden er leverfunktionsnedsættelse og pancreatitis. Overvågningen efter markedsføringen har ikke vist nogen uventede signaler. Specifikke undersøgelser har vist, at det er sikkert at anvende valproat sammen med antipsykotiske lægemidler. Desuden har man ikke identificeret nogen specifikke sikkerhedsproblemer i undersøgelser, hvor der samtidig blev givet antidepressive lægemidler til patienter med bipolær lidelse.

Bivirkninger

Ud fra den fremlagte litteratur og erfaringerne efter markedsføringen foreslås det, at bivirkningerne "kvalme", "sedation" og "ekstrapyramidale lidelser" medtages i produktresuméets punkt 4.8 om bivirkninger. Indehaverne af markedsføringstilladelsen skal konsultere deres respektive sikkerhedsdatabaser og tilføje, hvor hyppigt ovennævnte yderligere bivirkninger forekommer.

Kemiske former og formuleringer af valproat

Med hensyn til formuleringen er der visse tegn på, at gastroresistente tabletter kan have visse sikkerhedsmæssige fordele sammenlignet med en formulering med øjeblikkelig frigivelse.

Graviditet

En teratogen risiko forbundet med brugen af valproat hos gravide kvinder, herunder en risiko for forsinket intellektuel udvikling, er blevet observeret efter in utero-eksponering for valproat. Derfor må valproat ikke bruges til behandling af maniske episoder hos gravide kvinder eller kvinder, der planlægger at blive gravide, medmindre sikrere alternativer viser sig at være virkningsløse eller ikke tolereres. Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker antikonception.

Suicidalitet

I lyset af resultaterne af den amerikanske Food and Drug Administrations metaanalyse af kliniske undersøgelsesdata om antiepileptiske lægemidler og i lyset af de spontane indberetninger og indberetninger omtalt i litteraturen konkluderede arbejdsgruppen vedrørende lægemiddellovervågning i 2008, at alle antiepileptiske lægemidler kan være forbundet med en lav risiko for selvmordstanker og selvmordsadfærd. På baggrund af den dokumentation, der var tilgængelig for arbejdsgruppen vedrørende lægemiddellovervågning, blev det besluttet, at produktresuméerne for alle antiepileptiske lægemidler i hele EU skal ændres med hensyn til suicidalitet, og at der skal tilføjes en advarsel.

2.2 Risikostyringsplan

Behovet for en risikostyringsplan blev drøftet med indehaverne af markedsføringstilladelsen. I betragtning af, at de godkendte valproatlægemidler i de forskellige EU-medlemsstater muligvis ikke alle omfatter indikationen "bipolær lidelse", foreslår CHMP følgende:

Indehaverne af markedsføringstilladelsen for godkendte lægemidler indeholdende valproat, som ansøger om godkendelse af den nye indikation, skal kontakte de nationale kompetente myndigheder i de respektive medlemsstater med henblik på at fremsende en risikostyringsplan. Risikostyringsplanens indhold, målsætninger og gennemførelse skal drøftes mellem de berørte indehavere af markedsføringstilladelsen og de nationale kompetente myndigheder og dernæst gennemføres.

BEGRUNDELSE FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMEERNE

Ud fra følgende betragtninger:

- CHMP behandlede den sag, der var indbragt af Nederlandene i henhold til artikel 6 i Kommissionens forordning (EF) nr. 1084/2003 for Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (og tilknyttede navne).
- CHMP behandlede alle de foreliggende data, der var indsendt om virkning og sikkerhed for Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (og tilknyttede navne) ved behandling af mani i forbindelse med bipolar lidelse og ved forebyggelse af humørsvingningsepisoders tilbagevenden.
- CHMP konkluderede, at Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (og tilknyttede navne) har et positivt benefit/risk-forhold til den foreslåede ændrede indikation til behandling af mani ved bipolar lidelse, når lithium er kontraindiceret eller ikke tolereres. Fortsættelse af behandling efter en manisk episode kan overvejes hos patienter, som har responderet på lægemidlet for akut mani.
- CHMP konkluderede, at produktoplysningerne for alle Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (og tilknyttede navne) skulle indeholde oplysninger om den ændrede indikation til behandling af mani ved bipolar lidelse, når lithium er kontraindiceret eller ikke tolereres, og derfor anbefalede CHMP tilsvarende ændringer af de pågældende punkter i produktresuméet og indlægssedlen.

Endvidere skulle indehaverne af markedsføringstilladelsen fremlægge en risikostyringsplan for de nationale kompetente myndigheder til vurdering, når den foreslåede indikation var blevet godkendt.

Som følge heraf anbefalede CHMP at opretholde markedsføringstilladelserne for de lægemidler, der er omtalt i bilag I. Ændringerne af de pågældende punkter i produktresuméerne og indlægssedlerne fremgår af bilag III og er i overensstemmelse med betingelserne i bilag IV.

Som følge heraf anbefalede CHMP at godkende ændringen. Produktresumé og indlægsseddel for Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten og tilknyttede navne (se bilag I) fremgår af bilag III.

BILAG III

ÆNDRINGER TIL PRODUKTRESUMÉ OG INDLÆGGSSEDDEL

Bemærk: Disse ændringer til produktresuméet og indlægssedlen er gyldige på tidspunktet for Kommissionens afgørelse. Efter Kommissionens afgørelse skal de nationale kompetente myndigheder ajourføre produktoplysningerne i overensstemmelse hermed.

PRODUKTRESUME

ÆNDRINGER, DER SKAL INKLUDERES I DE RELEVANTE PUNKTER I PRODUKTRESUMEET FOR [HANDELSNAVN] 300/500 MG DEPOTTABLETTER OG ASSOCIEREDE NAVNE

4.1 TERAPEUTISKE INDIKATIONER

[...]

Behandling af maniske episoder ved bipolær lidelse, når lithium er kontraindiceret eller ikke tolereres. Fortsættelse af behandling efter en manisk episode kan overvejes hos patienter, som har responderet på valproat ved akut mani.

[...]

4.2 DOSERING OG INDGIVELSESMÅDE

Maniske episoder ved bipolær lidelse:

Voksne:

Den daglige dosis skal fastsættes og kontrolleres individuelt af den behandlende læge.

Den anbefalede daglige initialdosis er 750 mg. Derudover har en initialdosis på 20 mg valproat/kg legemsvægt også vist en acceptabel sikkerhedsprofil i kliniske forsøg. Depotformuleringer kan gives en eller to gange daglig. Dosis skal øges så hurtigt som muligt for at opnå den laveste terapeutiske dosis, som giver den ønskede kliniske effekt. Den daglige dosis skal tilpasses den kliniske respons for at fastlægge den laveste, effektive dosis til den enkelte patient.

Den gennemsnitlige daglige dosis ligger sædvanligvis på mellem 1.000 og 2.000 mg valproat. Patienter, der får daglige doser på mere end 45 mg/kg legemsvægt, skal monitoreres nøje.

Fortsættelse af behandling for maniske episoder ved bipolær lidelse skal tilpasses individuelt med anvendelse af den laveste effektive dosis.

Børn og unge:

Sikkerhed og virkning af {(sær)navn} til behandling af maniske episoder ved bipolær lidelse er ikke blevet evalueret hos patienter under 18 år.

[...]

Indgivelsesmåde og -varighed:

Depottabletterne skal helst tages 1 time inden måltider (på tom mave om morgenen). I tilfælde af gastrointestinale bivirkninger pga. behandlingen skal depottabletterne tages i løbet af eller efter et måltid. De skal synkes hele eller halve, de må ikke tygges, og de skal tages med rigelig væske (f.eks. et glas vand).

Behandlingsvarigheden afgøres af den behandlende læge.

Krampeanfald:

Antiepileptisk behandling er altid langtidsbehandling.

En speciallæge (i neurologi eller neuropædiatri) skal ved dosistitrering afgøre behandlingens varighed og seponering af [HANDELSNAVN] på individuel basis. Ved behandling af krampeanfald bør dosisreduktion eller seponering af medicinen generelt ikke forsøges, før patienten har været anfaldsfri i mindst to til tre år. Seponering skal ske i form af gradvis dosisreduktion i løbet af en periode på et til to år. Man kan lade børn vokse ud af dosis pr. kg legemsvægt i stedet for at foretage aldersrelaterede dosisjusteringer, hvorved EEG-fund ikke bør forværres.

Erfaring med langtidsanvendelse af [HANDELSNAVN] er begrænset, især hos børn under 6 år.

[...]

4.4 SÆRLIGE ADVARSLER OG FORSIGTIGHEDSREGLER VEDRØRENDE BRUGEN

Selvmodstanker og suicidal adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En meta-analyse af randomiserede, placebokontrollerede forsøg med antiepileptika har også vist en let øget risiko for selvmodstanker og suicidal adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt, og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en øget risiko for valproat. Patienterne bør derfor overvåges for tegn på selvmodstanker og suicidal adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og omsorgspersoner) skal tilrådes at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmodstanker eller suicidal adfærd.

[...]

4.6 GRAVIDITET OG AMNING

Maniske episoder ved bipolar lidelse:

Dette lægemiddel bør ikke anvendes under graviditet eller af kvinder i den fertile alder, medmindre det er klart nødvendigt (dvs. i situationer, hvor andre behandlinger ikke er effektive eller ikke tolereres). Kvinder i den fertile alder skal anvende effektiv kontraception under behandlingen.

4.8 BIVIRKNINGER

Kvalme, sedation, ekstrapyramidale forstyrrelser.

.

INDLÆGSSEDDEL

ÆNDRINGER, DER SKAL INKLUDERES I DE RELEVANTE PUNKTER I INDLÆGSSEDLEN FOR [HANDELSNAVN] 300/500 MG DEPOTTABLETTER OG ASSOCIEREDE NAVNE

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

{{(Sær)navn}} er medicin til behandling af [...] og mani.

{{(Sær)navn}} bruges i behandlingen af

[...]

~~– akut mani, og til forebyggelse af recidiv hos patienter med bipolar sygdom~~

- Mani, hvor du kan føle dig eksalteret, opstemt, ophidset, entusiastisk eller hyperaktiv. Mani forekommer i forbindelse med en sygdom, som kaldes ”bipolar sygdom”. {{(Sær)navn}} kan bruges, når lithium ikke kan bruges.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE {{(SÆR)NAVN}}

Vær ekstra forsigtig med at tage {{(SÆR)NAVN}}

En lille andel af de personer, som bliver behandlet med epilepsimedicin som for eksempel valproat, har haft tanker om at gøre skade på sig selv eller begå selvmord. Hvis du på noget tidspunkt får sådanne tanker, skal du straks kontakte din læge.

Børn og unge

Børn og unge under 18 år:

{{(Sær)navn}} bør ikke bruges til behandling af mani hos børn og unge under 18 år.

Graviditet og amning

Graviditet

Maniske episoder ved bipolar lidelse

Du må ikke tage denne medicin, hvis du er gravid eller er en kvinde i den fødedygtige alder, medmindre din læge udtrykkeligt har tilrådet det. Hvis du er en kvinde i den fødedygtige alder, skal du anvende sikker prævention under behandlingen.

Amning

Spørg din læge eller apoteket til råds, før du tager nogen form for medicin.

Valproatsyre udskilles i modermælken. Da der kun er fundet meget små mængder, udgør disse mængder sædvanligvis ingen risiko for barnet, og det er normalt ikke nødvendigt at holde op med at amme.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE {{(SÆR)NAVN}}

Mani

Den daglige dosis skal fastsættes og kontrolleres individuelt af din læge. ~~Den daglige dosis vil bestemmes ud fra alder og legemsvægt.~~

Startdosis

Den anbefalede daglige startdosis er 750 mg. Derudover har en initialdosis på 20 mg natriumvalproat/kg legemsvægt også vist en acceptabel sikkerhedsprofil i kliniske forsøg. Dosis skal øges så hurtigt som muligt for at opnå den laveste terapeutiske dosis, som giver den ønskede kliniske effekt.

Gennemsnitlig daglig dosis

De anbefalede daglige doser er normalt på mellem 1.000 mg og 2.000 mg.

<[HANDELSNAVN] 300 DEPOTTABLETTER >

De anbefalede daglige doser er normalt på mellem 1.000 og 2.000 mg (3 ½ og 6 ½ tabletter). Den daglige dosis skal tilpasses individuelt til den kliniske respons for at fastlægge den laveste, effektive dosis til af den enkelte patient.

<[HANDELSNAVN] 500 DEPOTTABLETTER >

De anbefalede daglige doser er normalt på mellem 1.000 og 2.000 mg (2 og 4 tabletter). Den daglige dosis skal tilpasses individuelt til den kliniske respons for at fastlægge den laveste, effektive dosis til af den enkelte patient.

Forebyggende behandling af mani vil tilpasses individuelt med den laveste, effektive dosis.
Din læge vil bestemme den nøjagtige, påkrævede dosis på individuel basis.
Følg venligst hans/hendes anvisninger, ellers vil du ikke drage fuld fordel af din medicin.

Børn og unge under 18 år:

[...] bør ikke bruges til behandling af mani hos børn og unge under 18 år.

4. BIVIRKNINGER

Kvalme, sløvhed, ekstrapyramidale forstyrrelser (meget langsomme ufrivillige, vridende bevægelser).

BILAG IV
BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSERNE

De nationale kompetente myndigheder skal koordineret af referencemedlemsstaten sikre, at følgende betingelser opfyldes af indehaverne af markedsføringstilladelsen.

Produktresumé og indlægsseddel.

Indehaverne af markedsføringstilladelsen skal ajourføre produktoplysningerne, så de pågældende punkter medtages således som foreslået af CHMP med hensyn til den foreslåede ændring af indikationen til behandling af mani ved bipolar lidelse, når lithium er kontraindiceret eller ikke tolereres. Fortsættelse af behandling efter en manisk episode kan overvejes hos patienter, som har responderet på lægemidlet for akut mani.

Risikostyringsplan

Som følge af Europa-Kommissionens afgørelse skal risikostyringsplanen fremsendes sammen med enhver ny ansøgning om udvidelse af indikationen med hensyn til behandling af mani ved bipolar lidelse.