

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DARREICHUNGSFORMEN, STÄRKEN DER
ARZNEIMITTEL, ART DER ANWENDUNG UND DER INHABER DER GENEHMIGUNG
FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Tschechische Republik	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 300 mg	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Tschechische Republik	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 500 mg	500 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Deutschland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten	500 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Italien	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Italien	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	500 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Luxemburg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten	500 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Niederlande	ratiopharm Nederland bv Florapark 4	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 300 mg	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
	2012HK Haarlem The Netherlands				
Niederlande	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 500 mg	500 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Polen	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg	199,8 mg + 87 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Polen	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg	333 mg + 145 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
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 liberação prolongada	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
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 liberação prolongada	500 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Slowakei	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro ratiopharm Chrono	500 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Name</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Vereinigtes Königreich	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 300 mg (prolonged release) tablets	300 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 500 mg (prolonged release) tablets	500 mg	Retardtablette	Zum Einnehmen

ANHANG II

**WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA UND BEGRÜNDUNG
FÜR DIE ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DES
ARZNEIMITTELS**

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG FÜR VALPROAT-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG RETARDBLAFFTEN UND DAMIT VERBUNDENE BEZEICHNUNGEN (siehe Anhang I)

Die bipolare Störung ist eine schwere psychische Erkrankung, die durch wiederholte Episoden von Manie und Depression gekennzeichnet ist. Die wiederkehrende affektive Erkrankung verursacht erhebliches Leid und Funktionsbeeinträchtigungen und zählt weltweit zu den 30 Hauptursachen von Behinderung.

Die Therapie der bipolaren Störung umfasst die Behandlung der aktuellen Stimmungsepisode und die Vorbeugung des Wiederauftretens weiterer Stimmungsepisoden. Die Pathogenese der bipolaren Störung ist zwar unklar, doch es ist bekannt, dass Stimmungsstabilisatoren, wie z. B. Valproat, ihr Wiederauftreten verhindern können.

Von allen Stimmungsstabilisatoren liegen für Lithium die längsten Erfahrungen vor, weshalb es ein Mittel der ersten Wahl ist. Nach neuesten Schätzungen sprechen jedoch bis zu 40 % der Patienten mit bipolarer Störung nicht oder nicht ausreichend auf eine adäquate Lithiumtherapie an. Zudem besteht ein erhebliches Risiko aufgrund des engen therapeutischen Fensters dieser Substanz. Antikonvulsiva entwickeln sich zunehmend zu einer Alternative.

Valproat ist ein gut bekanntes Antiepileptikum. In den meisten EU-Mitgliedstaaten ist Valproat (in Form von Valproinsäure, Natriumvalproat und Valproat-Seminatrium) auch für die Behandlung von Patienten mit bipolarer Störung zugelassen (in 25 europäischen Ländern, in 21 Ländern mit Erstlinien-Indikation).

Von den Niederlanden wurden Bedenken in Bezug auf die wirksame und sichere Anwendung von Valproat-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (und damit verbundenen Bezeichnungen) bei der Akutbehandlung von manischen Episoden und der Vorbeugung des Wiederauftretens von Stimmungsepisoden bei Patienten mit bipolarer Störung vorgebracht. Es wurde hervorgehoben, dass die Indikation zwar in zahlreichen Mitgliedstaaten besteht, die anhaltende Wirksamkeit sowohl bei akuter Manie als auch bei der Vorbeugung des Wiederauftretens von Stimmungsepisoden nicht eindeutig in gut konzipierten klinischen Prüfungen, die den Anforderungen des CPMP-Leitfadens zur klinischen Prüfung von Arzneimitteln für die Behandlung und Vorbeugung der bipolaren Störung (Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder, CPMP/EWP/567/98) entsprechen, nachgewiesen wurde.

1. Wirksamkeit

1.1 *Manie*

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legten mehrere veröffentlichte Studien zur Stützung der Indikation „Bipolare Störung“ vor. Der Nachweis der Wirksamkeit von Valproat bei der Behandlung der bipolaren Störung beruht auf sechzehn randomisierten, vergleichenden doppelblinden oder offenen klinischen Studien.

Diese Studien umfassten fast 2 500 Patienten, von denen über 1 400 Valproat erhielten. Dies ist somit eine der größten Sammlungen von klinischen Studiendaten zur Pharmakotherapie der bipolaren Störung. Außerdem wurde Valproat in zahlreichen Phase-III-Studien mit atypischen Antipsychotika bei der Behandlung und Prävention der Manie als Vergleichsbehandlung herangezogen.

Aus der vorgelegten Literatur ergeben sich Belege für die Wirksamkeit von Valproat bei der Akutbehandlung manischer Episoden, die in dreiwöchigen placebokontrollierten Studien nachgewiesen wurde. Es gibt außerdem gewisse Anhaltspunkte für die Aufrechterhaltung der Wirkung

bei der Behandlung von akuten manischen Episoden (bis zu 12 Wochen), obwohl in den 12-wöchigen Studien ein Placeboarm fehlt, worin eine Schwäche der Studien liegt. Die durchgeführten Studien belegen daher die Wirksamkeit von Valproat bei der Behandlung der akuten Manie über 21 Tage, doch der Nachweis der Aufrechterhaltung der Behandlungswirkung für bis zu 12 Wochen wird als unvollständig angesehen.

Gemäß den Empfehlungen des CHMP für Valproat-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten und damit verbundene Bezeichnungen sollte die Indikation aufgrund der Einschränkungen und Unzulänglichkeiten der Daten aus klinischen Studien folgendermaßen angepasst werden:

„Behandlung von manischen Episoden bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Die weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die auf Valproat bei der Behandlung der akuten Manie angesprochen haben.“

In Bezug auf die vorstehend genannte Indikation besteht ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis.

1.2 Vorbeugung des Wiederauftretens von Stimmungsepisoden

In Bezug auf die Rezidivprophylaxe von Stimmungsepisoden stützt sich der Nachweis der Wirksamkeit von Valproat hauptsächlich auf zwei doppelblinde Studien mit einer Erhaltungsphase von 52 Wochen bzw. 20-monatiger Dauer (Bowden et al., 2000 und Calabrese et al., 2005).

Während die Bowden-Studie, die lithium- und placebokontrolliert war, zwar keinen statistisch signifikanten Unterschied in Bezug auf das primäre Ergebniskriterium (Zeit bis zum Wiederauftreten einer Stimmungsepisode) aufzeigte, hatten die mit Valproat behandelten Patienten jedoch in mehreren sekundären Ergebnisparametern bessere Ergebnisse als die mit Lithium oder Placebo behandelten Patienten. Nach 12-monatiger Behandlung im Anschluss an eine manische Indexepisode waren 41 % der mit Valproat behandelten Patienten nach wie vor in Remission, verglichen mit 24 % der Patienten in der Lithiumgruppe und 13 % der Patienten in der Placebogruppe. Es wurden Post-hoc-Analysen der großen Bowden-Studie durchgeführt. In der Originalanalyse unterschied sich die Zeit bis zum Wiederauftreten einer Stimmungsepisode bzw. einer depressiven Episode nicht signifikant zwischen den drei Behandlungsgruppen. Die Post-hoc-Analysen zeigten jedoch, dass die mit Valproat behandelten Patienten signifikant weniger häufig als die mit Placebo behandelten Patienten wegen einer Stimmungs- bzw. einer depressiven Episode aus der Studie ausschieden, während der betreffende Unterschied zu den mit Lithium behandelten Patienten statistisch nicht signifikant war.

In der zweiarmligen Studie von Calabrese und Mitarbeitern (2005) schnitten die Patienten in der Valproatgruppe in mehreren Wirksamkeitsparametern besser ab als die Lithiumgruppe (statistisch nicht signifikant), doch in der Lithiumgruppe traten verschiedene unerwünschte Wirkungen (Tremor, Polyurie, Polydipsie) bei signifikant mehr Patienten als in der Valproatgruppe auf. Man könnte kritisieren, dass diese Studie nicht placebokontrolliert war, doch die Anwendung von Lithium bei der bipolaren Störung, besonders zur Rezidivprophylaxe, ist die etablierte Standardbehandlung.

Abschließend ist festzustellen, dass die Rezidivprophylaxe von Manie und Depression nicht nachgewiesen wurde. Die beiden Rezidivprophylaxe-Studien sind von ausreichender Dauer und haben, wie in den europäischen Leitlinien gefordert, ein aktives Vergleichspräparat. In einer Studie fehlt jedoch ein kurzer Placeboarm, was eine Schwäche der Studie ist und die Validität der Ergebnisse in Frage stellt. Außerdem zeigten sich bezüglich der Zeit bis zum Wiederauftreten manischer bzw. depressiver Ereignisse keine Unterschiede. Der Nachweis der Wirksamkeit von Valproat bei der Vorbeugung von Stimmungsepisoden ist daher auf der Basis der durchgeführten klinischen Studien nicht ganz überzeugend.

1.3 Darreichungsformen und Formulierungen von Valproat

Aus den eingereichten Daten geht nicht hervor, dass die Wirksamkeit von Valproat in der beantragten Indikation von der Darreichungsform oder Formulierung abhängt. Darüber hinaus sollte gemäß der

klinischen Praxis und den Dosierungsempfehlungen die Tagesdosis individuell entsprechend dem klinischen Ansprechen innerhalb eines bestimmten Dosisbereichs angepasst und die niedrigste wirksame Dosis zur Rezidivprophylaxe bei der bipolaren Störung angewendet werden. Theoretisch könnten retardierte Formulierungen jedoch für die Compliance und auch zur Vermeidung hoher Plasmaspitzenpiegel, welche mit häufigen unerwünschten Wirkungen einhergehen können, vorteilhaft sein. Deshalb CHMP empfahl, Valproat in der Indikation „Behandlung von akuten Episoden“ auf Formulierungen mit veränderter Wirkstofffreisetzung (feste orale Formulierungen) zu beschränken.

2 Sicherheit

Die verfügbaren Studien zur Anwendung von Valproat zur Behandlung von Patienten mit bipolarer Störung haben gezeigt, dass das Arzneimittel allgemein gut verträglich war und keine unerwarteten Sicherheitsbedenken aufwarf. Das Sicherheitsprofil von Valproat ist nach vierzigjähriger Erfahrung bei der Behandlung der Epilepsie gut charakterisiert. Die wichtigsten potenziell schwerwiegenden Sicherheitsbedenken betreffen Leberfunktionsstörungen und Pankreatitis. Während der Überwachung nach der Markteinführung wurden keine unerwarteten Sicherheitssignale beobachtet. Spezielle Studien haben gezeigt, dass Valproat unbedenklich in Kombination mit Antipsychotika angewendet werden kann. Darüber hinaus wurden in Studien, in denen antidepressive Begleitmedikamente bei Patienten mit bipolarer Störung eingesetzt wurden, keine spezifischen Sicherheitsprobleme festgestellt.

Unerwünschte Ereignisse

Gemäß der vorgelegten Literatur und den Erfahrungen nach der Markteinführung wird vorgeschlagen, die unerwünschten Ereignisse „Übelkeit“, „Sedierung“ und „extrapyramidale Störungen“ in den Abschnitt 4.8 „Nebenwirkungen“ der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufzunehmen. Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sollten ihre jeweiligen Sicherheitsdatenbanken überprüfen und zu den oben genannten zusätzlichen Nebenwirkungen die entsprechenden Häufigkeiten des Auftretens hinzufügen.

Darreichungsformen und Formulierungen von Valproat

In Bezug auf die Formulierung gibt es Nachweise, dass magensaftresistente Tabletten hinsichtlich der Sicherheit gegenüber der Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung einige Vorteile bieten.

Schwangerschaft

Ein teratogenes Risiko im Zusammenhang mit der Anwendung von Valproat bei Schwangeren, einschließlich des Potenzials für eine verzögerte geistige Entwicklung, wurde nach In-utero-Exposition gegenüber Valproat festgestellt. Deshalb sollte Valproat bei Frauen, die eine Schwangerschaft planen, nicht zur Behandlung von manischen Episoden angewendet werden, es sei denn, unbedenklichere Alternativen erweisen sich als unwirksam oder werden nicht vertragen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Suizidalität

In Anbetracht der Ergebnisse der von der FDA durchgeföhrten Metaanalyse klinischer Studiendaten für Antiepileptika und aufgrund von Spontanmeldungen und Berichten aus der Literatur gelangte die Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz (PhVWP) 2008 zu dem Schluss, dass alle Antiepileptika mit einem geringen Risiko für Suizidgefährdungen und suizidales Verhalten einhergehen können. Aufgrund der Erkenntnisse, die der Arbeitsgruppe Pharmakovigilanz vorlagen, wurde vereinbart, dass in die Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels für alle Antiepileptika innerhalb der Europäischen Union ein Warnhinweis auf die Suizidalität aufgenommen werden sollte.

2.2 Risikomanagementplan

Die Notwendigkeit eines Risikomanagementplans wurde mit den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erörtert. Da nicht in allen EU-Mitgliedstaaten für die zugelassenen Valproat-Präparate die Indikation für die bipolare Störung genehmigt ist, schlägt der CHMP Folgendes vor:

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von valproathaltigen Arneimitteln, die die neue Indikation beantragen, sollten sich bezüglich der Vorlage eines Risikomanagementplans an die zuständigen nationalen Behörden der jeweiligen Mitgliedstaaten wenden. Der Inhalt, die Ziele und die Umsetzung des Risikomanagementplans sollten zwischen dem jeweiligen Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen und der zuständigen nationalen Behörde abgesprochen werden. Im Anschluss daran sollte der Risikomanagementplan vereinbart und umgesetzt werden.

BEGRÜNDUNG DER ÄNDERUNG DER ZUSAMMENFASSUNGEN DER MERKMALE DER ARZNEIMITTEL

In Erwägung folgender Gründe:

- Der Ausschuss befasste sich mit dem von den Niederlanden eingeleiteten Verfahren gemäß Artikel 6 der Verordnung (EG) Nr. 1084/2003 der Kommission zu Valproat-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (und damit verbundenen Bezeichnungen).
- Der Ausschuss prüfte alle verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Valproat-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (und damit verbundenen Bezeichnungen) in Bezug auf die Behandlung von Manie bei bipolarer Störung sowie bei der Vorbeugung des Wiederauftretens von Stimmungsepisoden.
- Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass Valproat-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (und damit verbundene Bezeichnungen) ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der vorgeschlagenen geänderten Indikation für die Behandlung von Manie bei einer bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, haben. Die weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die auf das Arzneimittel bei der Behandlung der akuten Manie angesprochen haben.
- Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass die Produktinformationen aller Valproat-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (und damit verbundenen Bezeichnungen) Informationen über die geänderte Indikation für die Behandlung von Manie bei bipolarer Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, enthalten sollten. Deshalb empfahl der Ausschuss die entsprechenden Änderungen der betreffenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage.

Darüber hinaus sollten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen, wenn die beantragte Indikation genehmigt wird, den zuständigen nationalen Behörden einen Risikomanagementplan zur Prüfung vorlegen –

hat der CHMP die Aufrechterhaltung der Genehmigungen für das Inverkehrbringen für die in Anhang I aufgeführten Arzneimittel, für welche die Änderungen der betreffenden Abschnitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage in Anhang III enthalten sind, in Übereinstimmung mit den in Anhang IV dargelegten Bedingungen empfohlen;

hat der CHMP empfohlen, die Änderung, für die die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und die Packungsbeilage in Anhang III für Valproat-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten und damit verbundene Bezeichnungen (siehe Anhang I) enthalten sind, zu genehmigen.

ANHANG III

ÄNDERUNGEN DER ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS UND PACKUNGSBEILAGE

Hinweis: Diese Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage sind zum Zeitpunkt der Entscheidung der Kommission gültig.

Nach der Entscheidung der Kommission werden die zuständigen nationalen Behörden die Produktinformationen, falls erforderlich, aktualisieren.

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

ÄNDERUNGEN, WELCHE IN DIE RELEVANTEN ABSCHNITTE DER FACHINFORMATION FÜR VALPROATE-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG RETARDBLAFFTEN UND DIE ZUGEHÖRIGEN NAMEN, EINGEFÜGT WERDEN MÜSSEN.

4.1 ANWENDUNGSGEBIETE

[...]

Behandlung manischer Episoden bei einer Bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Eine weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei solchen Patienten erwogen werden, die auf eine Valproat-Therapie bei akuter Manie angesprochen haben.

[...]

4.2 DOSIERUNG, ART UND DAUER DER ANWENDUNG

Manische Episoden bei Bipolaren Störungen:

Erwachsene

Die tägliche Dosierung sollte individuell durch den behandelnden Arzt festgelegt und kontrolliert werden. Die initial empfohlene tägliche Dosis ist 750 mg. Des Weiteren hat eine Anfangsdosis von 20 mg Valproat/kg KG in klinischen Studien ebenfalls ein akzeptables Sicherheitsprofil gezeigt.

Die Retardtabletten können ein- oder zweimal täglich gegeben werden. Die Dosis sollte so schnell wie möglich gesteigert werden, um die niedrigste therapeutische Dosis für die gewünschte klinische Wirkung zu erreichen. Die Tagesdosis sollte an das klinische Ansprechen angepasst werden, um die niedrigste wirksame Dosis für den Patienten individuell festzulegen.

Die durchschnittliche Tagesdosis liegt üblicherweise zwischen 1000 und 2000 mg Valproat. Patienten, die mehr als 45 mg/kg/Tag erhalten, sollten sorgfältig überwacht werden.

Eine weiterführende Behandlung einer manischen Episode bei einer Bipolaren Störung sollte individuell angepasst werden und mit der niedrigsten wirksamen Dosis erfolgen.

Kinder und Jugendliche

Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Valproat bei der Behandlung von Manischen Episoden bei einer Bipolaren Störung wurden bei Patienten unter 18 Jahren nicht untersucht.

Art und Dauer der Anwendung

Die Retardtabletten sollen möglichst 1 Stunde vor dem Essen (morgens nüchtern) eingenommen werden. Falls dabei gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten, sollten die Retardtabletten während oder nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Sie sollen unzerkaut, ganz oder in zwei Hälften, mit reichlich Flüssigkeit (z. B. einem Glas Wasser) geschluckt werden.

Die Dauer der Behandlung wird vom behandelnden Arzt festgelegt.

Epilepsie

Die Epilepsie-Behandlung ist immer eine Langzeithandlung.

Über die Dosiseinstellung, die Behandlungsdauer und das Absetzen von [...] sollte ein Facharzt (Neurologe, Neuropädiater) aufgrund der individuellen Situation entscheiden. Im Regelfall ist eine Verringerung der Dosis oder ein Absetzen des Arzneimittels frühestens nach 2- bis 3-jähriger Anfallsfreiheit in Erwägung zu ziehen. Das Absetzen muss schrittweise über einen Zeitraum von einem bis zwei Jahren erfolgen. Kinder kann man aus der Dosierung pro kg Körpergewicht „herauswachsen“ lassen, statt ihre Dosis dem Alter entsprechend anzupassen; der EEG-Befund darf sich dabei jedoch nicht verschlechtern.

Erfahrungen mit der Langzeitanwendung von Valproat liegen nur in begrenztem Umfang vor; dies gilt besonders für Kinder unter 6 Jahren.

4.4 BESONDERE WARNHINWEISE UND VORSICHTSMAßNAHMEN FÜR DIE ANWENDUNG

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebokontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von /.../ nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuern) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

4.6 SCHWANGERSCHAFT UND STILLZEIT

Manische Episoden bei bipolaren Störungen:

Dieses Arzneimittel sollte nicht während der Schwangerschaft und von Frauen im gebärfähigen Alter verwendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (z.B. in Situationen, in denen andere Behandlungen unwirksam sind oder nicht vertragen werden). Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

4.8 NEBENWIRKUNGEN

Übelkeit, Sedierung, extrapyramidal-motorische Störungen

PACKUNGSBEILAGE

**ÄNDERUNGEN, WELCHE IN DIE RELEVANTEN ABSCHNITTE DER
GEBRAUCHSINFORMATION FÜR VALPROATE-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG
RETARDAZETABLETTEN UND DIE ZUGEHÖRIGEN NAMEN, EINGEFLÜGT WERDEN
MÜSSEN.**

1. WAS IST /.../ UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

/.../ ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Anfallsleiden (Antiepileptikum) und der Manie.

/.../ wird angewendet zur Behandlung von

[...]

- akute Manie und zur Rezidivprophylaxe bei Patienten mit bipolaren Störungen
- Manie, bei der Sie sich sehr aufgereggt, freudig erregt, unruhig, enthusiastisch oder hyperaktiv fühlen. Manie tritt im Rahmen einer Krankheit namens Bipolarer Störung auf. /.../ kann dann verwendet werden, wenn Lithium nicht eingesetzt werden kann.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON /.../ BEACHTEN?

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von /.../ ist erforderlich,

Eine geringe Anzahl von Patienten, die mit Antiepileptika wie /.../ behandelt wurden, hatten Gedanken daran, sich selbst zu verletzen oder sich das Leben zu nehmen. Wenn Sie zu irgendeinem Zeitpunkt solche Gedanken haben, setzen Sie sich sofort mit Ihrem Arzt in Verbindung.

Kinder und Jugendliche (unter 18 Jahren)

/.../ sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zur Behandlung der Manie eingesetzt werden.

Schwangerschaft

Manische Episoden bei bipolaren Störungen

Sie sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen, wenn Sie schwanger oder im gebärfähigen Alter sind, es sei denn, Ihr Arzt empfiehlt es Ihnen ausdrücklich. Wenn Sie eine Frau im gebärfähigen Alter sind, müssen Sie während der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode anwenden.

Stillzeit

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Valproinsäure geht in die Muttermilch über. Die Mengen sind jedoch sehr gering und stellen in der Regel kein Risiko für das Kind dar. Abstellen ist daher normalerweise nicht notwendig.

3. WIE IST /.../ EINZUNEHMEN

Manie

Die tägliche Dosis sollte individuell von Ihrem Arzt festgelegt und kontrolliert werden. ~~Die tägliche Dosis wird entsprechend dem Alter und Körpergewicht festgelegt.~~

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis ist 750 mg pro Tag. Des Weiteren hat eine Anfangsdosis von 20 mg Valproat/kg Körpergewicht in klinischen Studien ebenfalls ein akzeptables Sicherheitsprofil gezeigt. Die Dosis sollte so schnell wie möglich gesteigert werden, um die niedrigste wirksame Dosis für die gewünschte therapeutische Wirkung zu erreichen.

Durchschnittliche Tagesdosis

Die empfohlene Tagesdosis liegt üblicherweise zwischen 1000 mg und 2000 mg.

<Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten>

Die empfohlene Tagesdosis liegt üblicherweise zwischen 1000 mg und 2000 mg ($3\frac{1}{2}$ und $6\frac{1}{2}$ Tabletten). Die Tagesdosis sollte individuell an das klinische Ansprechen angepasst werden, um die niedrigste wirksame Dosis für den Patienten individuell festzulegen.

<Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten>

Die empfohlene Tagesdosis liegt üblicherweise zwischen 1000 mg und 2000 mg (2 und 4 Tabletten). Die Tagesdosis sollte individuell an das klinische Ansprechen angepasst werden, um die niedrigste wirksame Dosis für den Patienten individuell festzulegen.

~~Die prophylaktische Behandlung der Manie sollte individuell festgelegt werden, indem die niedrigste wirksame Dosis verwendet wird.~~

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

/.../ sollte bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht zur Behandlung der Manie angewendet werden.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Übelkeit

Benommenheit

Extrapyramidal Störungen (Bewegungsstörungen, die die Steuerung der Muskeltätigkeit durch das Gehirn betreffen)

ANHANG IV

BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNGEN FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Die zuständigen nationalen Behörden stellen, koordiniert durch den Referenzmitgliedstaat, sicher, dass die folgenden Bedingungen von den Inhabern der Genehmigung für das Inverkehrbringen erfüllt werden:

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage

Die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen müssen die Produktinformation dahingehend ändern, dass die entsprechenden vom CHMP vorgeschlagenen Abschnitte betreffend die vorgeschlagene geänderte Indikation für die Behandlung von Manie bei bipolarer Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, aufgenommen werden. Die weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die auf das Arzneimittel bei der Behandlung der akuten Manie angesprochen haben.

Risikomanagementplan

Nach der Entscheidung der Europäischen Kommission sollte der Risikomanagementplan mit jedem neuen Antrag auf Erweiterung der Indikation für die Behandlung von Manie bei bipolarer Störung eingereicht werden.