

ANEXO I

**RELACIÓN DE LOS NOMBRES DEL MEDICAMENTO, FORMAS
FARMACÉUTICAS, DOSIS, VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y TITULARES DE LA
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN LOS ESTADOS MIEMBROS**

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
República Checa	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 300 mg	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
República Checa	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 500 mg	500 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Alemania	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Alemania	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten	500 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Italia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Italia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	500 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Luxemburg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Luxemburg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten	500 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Países Bajos	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 300 mg	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Países Bajos	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 500 mg	500 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Polonia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg	199,8 mg + 87 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Polonia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg	333 mg + 145 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
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	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
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	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

<u>Estado miembro</u>	<u>Titular de la autorización de comercialización</u>	<u>Nombre</u>	<u>Dosis</u>	<u>Forma farmacéutica</u>	<u>Vía de administración</u>
Eslovaquia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro ratiopharm Chrono	500 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Reino Unido	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 300 mg (prolonged release) tablets	300 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral
Reino Unido	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 500 mg (prolonged release) tablets	500 mg	Comprimido de liberación prolongada	Vía oral

ANEXO II

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y PROSPECTOS PRESENTADOS POR LA EMEA

CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

RESUMEN GENERAL DE LA EVALUACIÓN CIENTÍFICA DE VALPROATO-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG RETARDTABLETTEN Y NOMBRES ASOCIADOS (véase el Anexo I)

El trastorno bipolar es una enfermedad mental grave que se caracteriza por episodios recurrentes de manía y depresión, y que, al ser una enfermedad afectiva recurrente, produce angustia y disfunción importantes, siendo una de las 30 principales causas de discapacidad en todo el mundo.

El tratamiento del trastorno bipolar incluye tanto la solución del episodio existente, como la prevención de episodios recurrentes de alteración del estado de ánimo en el futuro. Aunque la patogenia del trastorno bipolar no está clara, se sabe que los estabilizadores del estado de ánimo, como el valproato, pueden prevenir su reaparición.

Entre esos estabilizadores, el litio es el que se utiliza desde hace más tiempo, por lo que es una primera elección razonable. Sin embargo, recientemente se ha estimado que hasta el 40% de los pacientes con trastorno bipolar no responden o tienen una respuesta insuficiente a un tratamiento adecuado con litio. Existe además un riesgo considerable asociado al estrecho margen terapéutico de esta sustancia. Los anticonvulsivos se están convirtiendo cada vez más en una alternativa.

El valproato es una sustancia antiepiléptica bien conocida. En la mayoría de los Estados miembros de la UE, el valproato está también autorizado (como ácido valproico, valproato sódico o valproato semisódico) para el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar (aprobado en 25 países europeos, en 21 de ellos, con una indicación de primera línea).

Los Países Bajos plantearon algunos problemas relativos al uso eficaz y seguro de los medicamentos que contienen ácido valproico/valproato en el tratamiento agudo de los episodios maníacos y la prevención de episodios recurrentes de alteración del estado de ánimo en pacientes con trastorno bipolar. Se hizo hincapié en que, a pesar de que la indicación está aprobada en muchos Estados miembros, su eficacia sostenida tanto en la manía aguda como en la prevención de episodios recurrentes de alteración del estado de ánimo no había quedado demostrada claramente en ensayos clínicos diseñados conforme a los requisitos de la *Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder* (CPMP/EWP/567/98).

1. Eficacia

1.1 Manía

Para justificar la indicación bipolar, los TAC presentaron algunos estudios ya publicados. Los datos que demostraban la eficacia del valproato en el tratamiento del trastorno bipolar se obtuvieron de 16 ensayos clínicos aleatorizados, comparativos, abiertos o doble ciego.

En esos estudios participaron unos 2.500 pacientes, de los cuales más de 1.400 recibieron valproato. Por tanto, constituye uno de los conjuntos más grandes de datos de ensayos clínicos relacionados con el tratamiento farmacológico del trastorno bipolar. Además, el valproato se ha utilizado como tratamiento activo de referencia en muchos estudios en fase III de antipsicóticos atípicos para el tratamiento y la prevención de la manía.

Basándose en las referencias bibliográficas presentadas, se puede concluir que hay pruebas de la eficacia del valproato en el tratamiento agudo de los episodios maníacos, según se ha demostrado en estudios controlados con placebo de tres semanas de duración. Se ha constatado también que el efecto se mantiene durante el tratamiento de episodios maníacos agudos (hasta 12 semanas), si bien los dos estudios de 12 semanas realizados no incluyeron un grupo placebo, lo que supone una deficiencia. En otras palabras, *los estudios realizados han demostrado la eficacia del valproato en el tratamiento de la*

manía aguda durante 21 días, pero los datos que demuestran que el efecto se mantiene durante las 12 semanas de tratamiento no se consideran completos.

Según la recomendación del CHMP para los medicamentos que contienen Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten y nombres asociados, la indicación debe adaptarse como se indica a continuación debido a las limitaciones y deficiencias de los datos obtenidos en los ensayos clínicos.

«Tratamiento de episodios maniacos en el trastorno bipolar cuando el litio está contraindicado o no es tolerado. Puede considerarse la continuación del tratamiento después de un episodio maniaco en aquellos pacientes que hayan respondido a valproato para la manía aguda.»

La relación riesgo-beneficio es positiva para la indicación antes mencionada.

1.2 Prevención de episodios recurrentes de alteración del estado de ánimo

En cuanto a la prevención de episodios recurrentes de alteración del estado de ánimo, los datos que demuestran la eficacia del valproato proceden principalmente de dos estudios doble ciego con un período de mantenimiento de 52 semanas y 20 meses de duración, respectivamente (Bowden y cols., 2000 y Calabrese y cols., 2005).

Mientras que el estudio de Bowden controlado con litio y con placebo no logró demostrar una diferencia estadísticamente significativa en el criterio de valoración principal (tiempo transcurrido hasta la reaparición de un episodio de alteración del estado de ánimo), los pacientes tratados con valproato obtuvieron mejores resultados en algunos criterios de valoración secundarios que los tratados con litio o placebo. Después de 12 meses de tratamiento tras un episodio maniaco inicial, el 41% de los pacientes tratados con valproato seguían en remisión, frente al 24% en el grupo de litio y el 13% de los pacientes del grupo que recibió placebo. Se realizaron análisis a posteriori del estudio extenso de Bowden. Mientras que en el análisis original no hubo diferencias significativas en el tiempo transcurrido hasta la reaparición de un episodio de alteración del estado de ánimo o un episodio depresivo, respectivamente, entre los tres grupos de tratamiento, en los análisis realizados a posteriori sí se demostró que los pacientes tratados con valproato abandonaban el estudio con una frecuencia significativamente menor que los pacientes tratados con placebo como consecuencia de un episodio de alteración del estado de ánimo; en cambio, la diferencia respectiva no fue estadísticamente significativa en comparación con los pacientes tratados con litio.

En el estudio de dos grupos realizado por Calabrese y cols. (2005), los pacientes del grupo de valproato obtuvieron mejores resultados en algunos parámetros de la eficacia que los del grupo tratado con litio (sin que las diferencias fueran estadísticamente significativas), si bien un número significativamente mayor de pacientes del grupo de litio presentaron diversos efectos adversos (temblor, poliuria, polidipsia) en comparación con el grupo de valproato. Podría criticarse que este último estudio no se controló con placebo; sin embargo, el uso de litio en el trastorno bipolar, especialmente para la prevención de recidivas, es la práctica clínica habitual.

Se puede concluir que la prevención de episodios recurrentes de manía no ha quedado demostrada. Los dos estudios de prevención de recidivas tuvieron una duración suficiente e incluyeron un comparador activo, conforme a las exigencias de las directrices europeas. Sin embargo, uno de los estudios no incluyó un grupo de placebo, lo que constituye una deficiencia que pone en duda la validez de los resultados. Además, no se han encontrado diferencias en el tiempo transcurrido hasta producirse un episodio recurrente de manía y de depresión. En consecuencia, la pruebas de la eficacia del valproato en la prevención de los episodios de alteración del estado de ánimo no son totalmente convincentes sobre la base únicamente de los estudios clínicos realizados.

1.3 Formas químicas y formulaciones del valproato

Tras considerar los datos presentados, no se puede concluir que la eficacia del valproato en la indicación propuesta dependa de la forma química o la formulación. Además, conforme a la práctica clínica y a las recomendaciones posológicas, la dosis diaria debe ajustarse en cada caso a la respuesta

clínica dentro del intervalo de dosis establecido y se recomienda utilizar la dosis mínima eficaz para la prevención de recidivas en el trastorno bipolar. En teoría, las formulaciones de liberación lenta podrían ser ventajosas para el cumplimiento terapéutico y también para evitar concentraciones plasmáticas muy altas, que suelen acompañarse de efectos adversos. No obstante, el CHMP ha recomendado que el valproato en la indicación del tratamiento de episodios agudos se restrinja a formulaciones (orales sólidas) modificadas.

2 Seguridad

Los estudios disponibles sobre el uso del valproato en el tratamiento de los pacientes con trastorno bipolar han demostrado que el fármaco se tolera generalmente bien y no revelaron ningún problema de seguridad inesperado. El perfil de seguridad del valproato está bien caracterizado tras cuarenta años de experiencia en el tratamiento de la epilepsia. Los principales problemas de seguridad potencialmente graves están relacionados con la disfunción hepática y la pancreatitis. No se han identificado señales inesperadas en los informes de farmacovigilancia. Los estudios especializados han demostrado que el valproato puede utilizarse con seguridad en combinación con fármacos antipsicóticos. Además, no se ha planteado ningún problema de seguridad específico en los estudios que han utilizado antidepresivos concomitantes en pacientes con enfermedad bipolar.

Acontecimientos adversos

Una vez evaluada la bibliografía presentada y teniendo en cuenta la experiencia posterior a la comercialización, se propone la adición de «náuseas», «sedación» y «trastornos extrapiramidales» en la sección 4.8 Reacciones adversas del RCP. Los TAC deben consultar en sus respectivas bases de datos de seguridad y añadir la frecuencia correspondiente de aparición de estos acontecimientos adversos adicionales.

Formas químicas y formulaciones del valproato

Con respecto a la formulación, existen pruebas de que los comprimidos gastroresistentes podrían suponer alguna ventaja en términos de seguridad, en comparación a la formulación de liberación inmediata.

Embarazo

Tras la exposición intrauterina al valproato, se ha identificado un riesgo teratogénico asociado al uso de valproato en mujeres embarazadas, incluido un posible retraso del desarrollo intelectual. Por consiguiente, las mujeres que estén embarazadas o pretendan quedarse embarazadas no deben usar valproato para el tratamiento de los episodios maníacos, a menos que otras alternativas más seguras no resulten eficaces o no sean toleradas. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Ideaciones y comportamiento suicidas

En 2008, tras considerar los resultados del metaanálisis realizado por la FDA estadounidense de los datos de ensayos clínicos con antiepilépticos, así como los informes espontáneos y los casos publicados en la literatura científica, el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia llegó a la conclusión de que todos los fármacos antiepilépticos comportan un pequeño riesgo de ideaciones y comportamiento suicidas. Basándose en las pruebas presentadas al PhVWP, se acordó que debían modificarse los RCP de todos los antiepilépticos autorizados en la Unión Europea con la adición de una advertencia sobre las ideaciones y comportamiento suicidas.

2.2 *Plan de Gestión de Riesgos*

Se comentó con los TAC la necesidad de un plan de gestión de riesgos. Teniendo en cuenta que los medicamentos que contienen valproato pueden estar o no autorizados para la indicación del trastorno bipolar en los diferentes Estados miembros de la UE, el CHMP hace la siguiente propuesta

En los casos en que se haya autorizado la nueva indicación para los medicamentos que contienen ácido valproico/valproato, los TAC deberán presentar un plan de gestión de riesgos a las autoridades nacionales competentes (ANC) de sus respectivos Estados miembros. El TAC en cuestión debe acordar con las autoridades nacionales competentes el contenido, los objetivos y la aplicación del PGR.

MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LOS RESUMENES DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Considerando

- que el Comité ha examinado la remisión efectuada de conformidad con el artículo 6 del Reglamento de la Comisión Directiva 1084/2003 para el medicamento Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (y nombres asociados), iniciada por los Países Bajos
- que el Comité ha examinado todos los datos disponibles presentados sobre la eficacia y la seguridad de los medicamentos que contienen ácido valproico/valproato en relación con el tratamiento de la manía en el trastorno bipolar, así como para la prevención de episodios recurrentes de alteración del estado de ánimo;
- que el Comité ha llegado a la conclusión de que Valproato-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (y nombres asociados) presentan una relación favorable entre beneficio y riesgo en la indicación modificada propuesta «tratamiento de episodios maniacos en el trastorno bipolar cuando el litio está contraindicado o no es tolerado. Puede evaluarse la continuación del tratamiento después de un episodio maniaco en aquellos pacientes que hayan respondido a valproato para la manía aguda.»
- que el Comité ha llegado a la conclusión de que la información del producto para Valproato-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (y nombres asociados) debe modificarse para incluir información sobre el tratamiento de episodios maniacos en el trastorno bipolar cuando el litio está contraindicado o no es tolerado y que, por tanto, ha recomendado que se modifiquen en consecuencia las secciones pertinentes del resumen de las características del producto y el prospecto.

Ha recomendado, asimismo, que en los casos en que se haya autorizado la indicación propuesta, los TAC presenten un plan de gestión de riesgos a las autoridades nacionales competentes para su evaluación.

En consecuencia, el CHMP ha recomendado el mantenimiento de las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que figuran en el Anexo I, con las modificaciones que se indican en el Anexo III en los resúmenes de las características del producto y el prospecto y de conformidad con los condiciones establecidas en el Anexo IV.

En consecuencia, el CHMP ha recomendado la concesión de la modificación cuyo resumen de las características del producto, etiquetado y prospecto se incluyen en el Anexo III para el Valproato-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten y nombres asociados (véase Anexo I).

ANEXO III

MODIFICACIONES DEL RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO Y DEL PROSPECTO

<p>Nota: Estas modificaciones del Resumen de las Características del Producto y del prospecto son las válidas en el momento de la decisión de la Comisión.</p> <p>Después de que la Comisión adopte la Decisión, las Autoridades Nacionales Competentes actualizarán la información sobre el medicamento según lo previsto.</p>

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

ENMIENDAS A INCLUIR EN LOS APARTADOS PERTINENTES DE LA FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO DE [NOMBRE COMERCIAL] 300/500 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA Y NOMBRES ASOCIADOS

4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

[...]

Tratamiento de los episodios maníacos en el trastorno bipolar, cuando el litio está contraindicado o no se tolera. Debe sopesarse la continuación del tratamiento después del episodio maníaco en los pacientes que han respondido al <valproato> para la manía aguda.

[...]

4.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Episodios maníacos en el trastorno bipolar:

En los adultos:

El médico a cargo del tratamiento debe establecer y controlar individualmente la dosificación diaria. La dosis diaria inicial recomendada es de 750 mg. Además, en los ensayos clínicos, una dosis inicial de 20 mg de <valproato>/kg de peso corporal también ha demostrado un perfil de seguridad aceptable. Las formulaciones de liberación prolongada pueden administrarse una o dos veces al día. La dosis debe aumentarse lo más rápidamente que sea posible, a fin de alcanzar la mínima dosis terapéutica que produce el efecto clínico deseado. La dosis diaria deberá adaptarse a la respuesta clínica a fin de establecer la mínima dosis eficaz para cada paciente.

Por lo general, la dosis diaria media es de 1000 a 2000 mg de <valproato>. Se debe vigilar atentamente a los pacientes que reciben dosis diarias superiores a 45 mg/kg de peso corporal al día.

La continuación del tratamiento de los episodios maníacos en el trastorno bipolar debe adaptarse individualmente con el uso de la mínima dosis eficaz.

En los niños y adolescentes:

No se han evaluado la seguridad y la eficacia de {nombre inventado} para el tratamiento de los episodios maníacos en el trastorno bipolar en los pacientes menores de 18 años.

[...]

Forma y duración de la administración

Los comprimidos de liberación prolongada deben tomarse de preferencia una hora antes de las comidas (con el estómago vacío, por la mañana). En caso de efectos secundarios digestivos debido al tratamiento, los comprimidos de liberación prolongada deben tomarse durante las comidas o después de ellas. Se deben tragar enteras o por la mitad; no se deben masticar, y se deben tomar con abundante cantidad de líquido (por ejemplo, un vaso de agua).

El médico a cargo del tratamiento determina la duración del tratamiento.

Crisis convulsivas:

El tratamiento antiepiléptico es siempre un tratamiento a largo plazo.

Un médico especialista (neurólogo, neuropediatra) debe decidir el ajuste de la dosis, la duración del tratamiento y la retirada de [NOMBRE COMERCIAL] de cada paciente individualmente. Por lo general, en el tratamiento de las crisis, no debe intentarse una disminución de la dosis ni la retirada del medicamento hasta que el paciente esté sin sufrir crisis por lo menos dos a tres años. La retirada debe efectuarse mediante una disminución gradual de la dosis, durante un período de uno a dos años. Se puede permitir que los niños reciban la dosis por kg de peso corporal en lugar de hacer ajustes de la dosis relacionados con la edad, mediante los cuales los resultados electroencefalográficos no deberían deteriorarse.

La experiencia con el uso a largo plazo de **[NOMBRE COMERCIAL]** es limitada, sobre todo en los niños menores de seis años.

[...]

4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

En los pacientes tratados con antiepilépticos en varias indicaciones se han comunicado ideación y conducta suicidas. En un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo y aleatorizados de antiepilépticos se ha demostrado también un pequeño aumento del riesgo de ideación y conducta suicidas. Se desconoce el mecanismo de este riesgo y la información disponible no excluye la posibilidad de un aumento del riesgo en el caso de <principio activo>. Por lo tanto, se deben vigilar los signos de ideación y conductas suicidas en los pacientes, y debe valorarse la administración del tratamiento adecuado. Se debe aconsejar a los pacientes (y sus cuidadores) que consulten al médico en caso de aparecer signos de ideación o conducta suicida.

[...]

4.6. EMBARAZO Y LACTANCIA

Episodios maníacos en el trastorno bipolar:

Este medicamento no debe utilizarse durante el embarazo y en las mujeres en edad fértil a menos que sea claramente necesario (es decir, en situaciones en las que otros tratamientos son ineficaces o no se toleran). Las mujeres en edad fértil deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

4.8 REACCIONES ADVERSAS

Náuseas, sedación, trastornos extrapiramidales.

PROSPECTO

ENMIENDAS A INCLUIR EN LOS APARTADOS PERTINENTES DEL PROSPECTO DE [NOMBRE COMERCIAL] 300/500 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA Y NOMBRES ASOCIADOS

1. QUÉ ES {NOMBRE INVENTADO} Y PARA QUÉ SE UTILIZA

{Nombre inventado} es un medicamento para el tratamiento de [...] y la manía.

{Nombre inventado} se usa en el tratamiento de

[...]

~~—manía aguda y para la prevención de la recurrencia en los pacientes con trastorno bipolar~~
- Manía, en que usted puede sentirse muy excitado, eufórico, agitado, entusiasta o hiperactivo. La manía se produce en una enfermedad llamada "trastorno bipolar". {Nombre inventado} puede utilizarse cuando no se puede usar el litio.

2. ANTES DE TOMAR {NOMBRE INVENTADO}

Tenga especial cuidado con {NOMBRE INVENTADO}

Una pequeña cantidad de personas que reciben tratamiento con antiepilépticos como <principio activo> han pensado en hacerse daño o suicidarse. Si en algún momento usted tiene estas ideas o pensamientos, consulte inmediatamente a su médico.

Niños y adolescentes

Niños y adolescentes menores de 18 años:

{Nombre inventado} no debe utilizarse en los niños y adolescentes menores de 18 años para el tratamiento de la manía.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Episodios maníacos en el trastorno bipolar

Usted no debe tomar este medicamento si está embarazada o si es una mujer en edad fértil, a menos que su médico se lo aconseje explícitamente. Si usted es una mujer en edad fértil, debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento.

Lactancia

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

El ácido valproico pasa a la leche materna. Sin embargo, como sólo se encuentran cantidades muy pequeñas, por lo general, éstas no suponen ningún riesgo para el niño y no suele ser necesario el destete.

3. CÓMO TOMAR {NOMBRE INVENTADO}

Manía

Su médico debe establecer y controlar individualmente su dosificación diaria. ~~La dosis diaria se determinará en función de la edad y el peso corporal.~~

Dosis inicial

La dosis diaria inicial recomendada es de 750 mg. Además, en los ensayos clínicos, una dosis inicial de 20 mg de valproato sódico/kg de peso corporal también ha demostrado un perfil de seguridad

dosis terapéutica que produce el efecto clínico deseado.

Dosis diaria media

Por lo general, las dosis diarias recomendadas son de 1000 a 2000 mg.

<[NOMBRE COMERCIAL] 300 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA<

Por lo general, las dosis diarias recomendadas son de 1000 a 2000 mg (3 ½ y 6 ½ comprimidos). La dosis diaria deberá adaptarse individualmente a la respuesta clínica a fin de establecer la mínima dosis eficaz para cada paciente.

<[NOMBRE COMERCIAL] 500 mg COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA<

Por lo general, las dosis diarias recomendadas son de 1000 a 2000 mg (2 y 4 comprimidos). La dosis diaria deberá adaptarse individualmente a la respuesta clínica a fin de establecer la mínima dosis eficaz para cada paciente.

~~El tratamiento preventivo de la manía se adaptará individualmente utilizando la mínima dosis eficaz. Su médico determinará la dosis exacta necesaria de forma individualizada. Siga sus instrucciones ya que, de lo contrario, no se beneficiará plenamente del medicamento.~~

Niños y adolescentes menores de 18 años:

[...] no debe utilizarse en los niños y adolescentes menores de 18 años para el tratamiento de la manía.

4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Náuseas, sedación, trastornos extrapiramidales.

ANEXO IV

CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CONDICIONES DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN

Las autoridades nacionales competentes, coordinadas por el Estado miembro de referencia, deberán asegurarse de que los Titulares de las Autorizaciones de Comercialización cumplan las siguientes condiciones:

Resumen de características del producto y el etiquetado y el prospecto

Los TAC deberán actualizar la Información sobre el Producto con el fin de incluir las secciones pertinentes propuestas por el CHMP para incluir información sobre el tratamiento de episodios maníacos en el trastorno bipolar cuando el litio está contraindicado o no es tolerado. Puede evaluarse la continuación del tratamiento después de un episodio maniaco en aquellos pacientes que hayan respondido a valproato para la manía aguda.»

Plan de Gestión de Riesgos

Conforme a la Decisión de la Comisión Europea, deberá presentarse el Plan de Gestión de Riesgos junto con una nueva solicitud en la que se pida la ampliación de la indicación para incluir el tratamiento de la manía en el trastorno bipolar.