

ANNEXE I

**LISTE REPRENANT LES NOMS, LA FORME PHARMACEUTIQUE, LE DOSAGE DU
MÉDICAMENT, LA VOIE D'ADMINISTRATION ET LES TITULAIRES DE
L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DANS LES ÉTATS MEMBRES**

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
République tchèque	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 300 mg	300 mg	Comprimés à libération prolongée	Voie orale
République tchèque	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 500 mg	500 mg	Comprimés à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten	300 mg	Comprimés à libération prolongée	Voie orale
Allemagne	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten	500 mg	Comprimés à libération prolongée	Voie orale
Italie	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	300 mg	Comprimés à libération prolongée	Voie orale
Italie	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	500 mg	Comprimés à libération prolongée	Voie orale
Luxembourg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten	300 mg	Comprimés à libération prolongée	Voie orale
Luxembourg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten	500 mg	Comprimés à libération prolongée	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Pays-Bas	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 300 mg	300 mg	Comprimés à libération prolongée	Voie orale
Pays-Bas	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 500 mg	500 mg	Comprimés à libération prolongée	Voie orale
Pologne	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg	199,8 mg + 87 mg	Comprimés à libération prolongée	Voie orale
Pologne	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg	333 mg + 145 mg	Comprimés à libération prolongée	Voie orale
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	Comprimés à libération prolongée	Voie orale
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	Comprimés à libération prolongée	Voie orale

<u>État membre</u>	<u>Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché</u>	<u>Nom</u>	<u>Dosage</u>	<u>Forme pharmaceutique</u>	<u>Voie d'administration</u>
Slovaquie	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro ratiopharm Chrono	500 mg	Comprimés à libération prolongée	Voie orale
Royaume- Uni	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 300 mg (prolonged release) tablets	300 mg	Comprimés à libération prolongée	Voie orale
Royaume- Uni	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 500 mg (prolonged release) tablets	500 mg	Comprimés à libération prolongée	Voie orale

ANNEXE II

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DU RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT PRÉSENTÉS PAR L'EMEA

CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES

RÉSUMÉ GÉNÉRAL DE L'ÉVALUATION SCIENTIFIQUE DE VALPROATE-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG RETARDTABLETTEN ET DENOMINATIONS ASSOCIEES (voir annexe I)

Le trouble bipolaire est un trouble mental grave caractérisé par des épisodes récurrents de manie et de dépression, qui en tant que maladie affective récurrente provoque une détresse et un dysfonctionnement importants, comptant parmi les 30 premières causes de toutes les infirmités dans le monde entier.

Le traitement du trouble bipolaire comprend la prise en charge de l'épisode d'humeur du moment et la prévention de la récurrence des prochains épisodes d'humeur. Bien que la pathogenèse du trouble bipolaire ne soit pas claire, il est connu que les stabilisateurs de l'humeur, comme le valproate, peuvent prévenir sa récurrence.

Parmi les stabilisateurs de l'humeur, le lithium est celui qui s'est avéré le plus probant et il constitue de ce fait un premier choix raisonnable. Cependant, il a récemment été estimé que jusqu'à 40 % des patients présentant un trouble bipolaire ne répondent pas ou répondent insuffisamment à une thérapie appropriée par le lithium. De plus, il existe un risque considérable en raison de la marge thérapeutique étroite de cette substance. Les anticonvulsivants deviennent de plus en plus une solution de remplacement.

Le valproate est une substance anti-épileptique bien connue. Dans la plupart des États membres de l'UE, le valproate est également approuvé (sous forme d'acide valproïque, de valproate de sodium, de divalproate de sodium) pour le traitement de patients présentant un trouble bipolaire (approuvé dans 25 pays européens, avec une indication de première intention dans 21 pays).

Des inquiétudes ont été soulevées par les Pays-Bas concernant l'utilisation efficace et sûre de Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (et dénominations associées) dans le traitement aigu des épisodes maniaques et la prévention de la récurrence des épisodes d'humeur chez les patients présentant un trouble bipolaire. Il a été souligné que bien que l'indication existe dans de nombreux États membres, une efficacité durable tant dans la manie aiguë que dans la prévention de la récurrence des épisodes d'humeur n'a pas été clairement démontrée dans des essais cliniques bien conçus répondant aux critères de la note d'orientation relative à l'investigation clinique sur les médicaments utilisés dans le traitement et la prévention du trouble bipolaire (*Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder*, CPMP/EWP/567/98) du comité des spécialités pharmaceutiques (CPMP).

1. Efficacité

1.1 Manie

Les titulaires des autorisations de mise sur le marché (TAMM) ont présenté plusieurs études publiées pour étayer l'indication de trouble bipolaire. La preuve de l'efficacité du valproate dans le traitement du trouble bipolaire est apportée par seize études cliniques comparatives, randomisées, en double aveugle ou en ouvert.

Ces études incluaient près de 2 500 patients, parmi lesquels plus de 1 400 ont reçu du valproate, ce qui représente ainsi l'un de plus grands volumes de données d'études cliniques relatives à la pharmacothérapie du trouble bipolaire. De plus, le valproate a été utilisé comme traitement de référence dans de nombreuses études comparatives de phase III de médicaments antipsychotiques atypiques dans le traitement et la prévention de la manie.

Sur la base des références d'articles scientifiques présentées, il est possible de conclure à l'existence de preuves de l'efficacité du valproate dans le traitement aigu de l'épisode maniaque, qui a été démontrée dans des études contrôlées versus placebo de trois semaines. Quelques éléments tendent également à établir le maintien de l'effet du traitement de l'épisode de manie aiguë (jusqu'à 12 semaines), malgré l'absence d'un groupe de traitement placebo dans les études de 12 semaines, ce qui constitue une lacune. En d'autres termes, les études réalisées démontrent l'efficacité du valproate dans le traitement de la manie aiguë sur une durée de 21 jours, mais les preuves du maintien de l'effet du traitement sur une période allant jusqu'à 12 semaines sont considérées comme incomplètes.

Conformément aux recommandations du CHMP concernant Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten et dénominations associées, l'indication doit être adaptée comme suit, compte tenu des limites et des défauts relatifs aux données issues des études cliniques:

«Traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement après l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au valproate pour le traitement de la manie aiguë».

Le rapport bénéfice-risque pour ce qui concerne l'indication susmentionnée est positif.

1.2 Prévention de la récurrence des épisodes d'humeur

Concernant la prévention de la récurrence des épisodes d'humeur, la preuve de l'efficacité du valproate est essentiellement fondée sur deux études en double aveugle, avec une période de maintien d'une durée respectivement de 52 semaines et de 20 mois (Bowden *et al.*, 2000 et Calabrese *et al.*, 2005).

Alors que l'étude de Bowden, qui était contrôlée versus lithium et versus placebo, n'a pas permis de montrer une différence statistiquement significative en ce qui concerne le principal critère d'évaluation (temps écoulé avant la récurrence de l'un ou l'autre des épisodes d'humeur), les patients traités par le valproate présentaient de meilleurs résultats pour plusieurs mesures de critères secondaires d'évaluation que ceux sous lithium ou sous placebo. Après 12 mois de traitement à la suite d'un épisode index maniaque, 41 % des patients traités par valproate étaient toujours en rémission, contre 24 % des patients du groupe lithium et 13 % des patients du groupe placebo. Des analyses *post-hoc* de la vaste étude de Bowden ont été réalisées. Tandis que dans l'analyse initiale, le temps écoulé avant la récurrence de l'un ou l'autre des épisodes d'humeur ou d'un épisode dépressif n'était respectivement pas différent de manière significative dans les trois groupes de traitement, les analyses *post-hoc* ont montré que chez les patients traités par le valproate, les sorties d'étude dues à un épisode d'humeur et à un épisode dépressif étaient significativement moins fréquentes que chez les patients sous placebo, alors que la différence respective n'était pas statistiquement significative par rapport aux patients traités par lithium.

Dans l'étude portant sur deux groupes menée par Calabrese et ses collaborateurs (2005), les patients du groupe valproate affichaient de meilleurs résultats pour plusieurs paramètres d'efficacité par rapport au groupe lithium (de manière statistiquement non significative); toutefois, un nombre significativement plus élevé de patients du groupe lithium ressentaient différents effets indésirables (tremblements, polyurie, polydipsie) par rapport au groupe valproate. On peut déplorer le fait que la dernière étude n'était pas contrôlée versus placebo; cependant, l'utilisation du lithium dans le trouble bipolaire, en particulier pour la prévention de la récurrence, constitue la norme établie en matière de soins.

En conclusion, ni la prévention de la récurrence de la manie, ni celle de la dépression, n'ont été démontrées. Les deux études sur la prévention de la récurrence sont d'une durée suffisante et incluent un médicament de comparaison actif, conformément aux lignes directrices européennes. Dans l'une des études il manque cependant un groupe placebo restreint, ce qui constitue un défaut et suscite des doutes quant à la validité des résultats. De plus, le temps écoulé avant la récurrence d'épisodes maniaques et dépressifs ne présentait pas de différences. La preuve de l'efficacité du valproate dans la

prévention des épisodes d'humeur n'est donc pas entièrement convaincante, sur la base des seules études cliniques réalisées.

1.3 Formes chimiques et formulations du valproate

Sur la base des données présentée, il est impossible de conclure que l'efficacité du valproate dans l'indication revendiquée dépend de la forme chimique ou de la formulation. En outre, conformément aux pratiques cliniques et aux recommandations de doses, il convient d'adapter la dose quotidienne individuellement à la réponse clinique à l'intérieur d'un intervalle de doses spécifiques et d'utiliser la dose efficace la plus faible dans la prévention de la récurrence du trouble bipolaire. Cependant, théoriquement, les formulations à libération lente pourraient présenter un avantage pour des raisons de conformité et également pour éviter des pics plasmatiques élevés pouvant s'accompagner d'effets indésirables fréquents. Toutefois, le CHMP a recommandé que le valproate dans l'indication de traitement des épisodes aigus soit limité à des formulations à libération modifiée (orales solides).

2 Sécurité

Les études disponibles relatives à l'utilisation du valproate pour le traitement de patients souffrant de trouble bipolaire ont montré que le médicament était en général bien toléré et n'ont révélé aucune inquiétude inattendue en matière de sécurité. Le profil de sécurité du valproate est bien caractérisé grâce à une expérience de quarante ans dans le traitement de l'épilepsie. Les principales inquiétudes potentiellement sérieuses en matière de sécurité concernent l'insuffisance hépatique et la pancréatite. Aucun signal inattendu n'a été identifié dans le cadre de la surveillance post-commercialisation. Des études spécialisées ont montré que le valproate peut être utilisé en toute sécurité en association avec des médicaments antipsychotiques. De plus, aucun problème de sécurité particulier n'a été identifié dans le cadre des études pour lesquelles une co-médication par des antidépresseurs a été utilisée chez des patients présentant un trouble bipolaire.

Événements indésirables

Sur la base de la littérature présentée et de l'expérience post-commercialisation, il est proposé d'ajouter les événements indésirables de «nausées», «sédation» et «troubles extrapyramidaux» à la rubrique 4.8 «Effets indésirables» du RCP. Les TAMM doivent revoir leurs bases de données de sécurité respectives et ajouter la fréquence appropriée de survenue des événements indésirables supplémentaires ci-dessus.

Formes chimiques et formulations du valproate

S'agissant de la formulation, certains éléments tendent à établir que des comprimés gastro-résistants pourraient présenter certains avantages sur le plan de la sécurité, comparativement à une formulation à libération immédiate.

Grossesse

Un risque tératogène associé à l'utilisation du valproate chez la femme enceinte, incluant la possibilité d'un retard de développement intellectuel, a été identifié à la suite d'une exposition in utero au valproate. Par conséquent, chez les femmes envisageant une grossesse, le valproate ne doit pas être utilisé pour le traitement des épisodes maniaques, sauf en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux autres solutions plus sûres. Les femmes en âge d'avoir des enfants doivent utiliser une contraception efficace.

Suicidalité

En 2008, à la lumière des résultats de la méta-analyse réalisée par la FDA (Food and Drug Administration) des États-Unis sur des données d'études cliniques portant sur des anti-épileptiques, ainsi que des rapports spontanés et de la littérature, le groupe de travail Pharmacovigilance (PhVWP) a conclu que tout médicament anti-épileptique peut être associé à un risque faible de pensées et de

comportement suicidaires. Sur la base des preuves dont disposait le PhVWP, il a été convenu que les RCP pour tous les anti-épileptiques dans l'ensemble de l'Union européenne doivent être modifiés en ce qui concerne la suicidalité par l'ajout d'une mise en garde.

2.2 *Plan de gestion des risques*

La nécessité d'un plan de gestion des risques a été examinée avec les TAMM. Compte tenu du fait que dans les différents États membres de l'UE les produits autorisés contenant du valproate peuvent avoir ou non l'indication de trouble bipolaire, le CHMP fait la proposition suivante:

Les TAMM de produits autorisés contenant du valproate qui demandent la nouvelle indication doivent contacter les autorités nationales compétentes (ANC) dans l'État membre concerné afin de soumettre un plan de gestion des risques. Le TAMM et l'ANC concernés doivent examiner conjointement le contenu, les objectifs et l'exécution du plan de gestion des risques, qui doit faire l'objet d'un accord et d'une mise en œuvre.

MOTIFS DE LA MODIFICATION DES RÉSUMÉS DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Considérant que:

- le comité a examiné la saisine formée par les Pays-Bas au titre de l'article 6 du règlement (CE) n° 1084/2003 de la Commission pour Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (et dénominations associées),
- le comité a tenu compte de toutes les données disponibles présentées sur l'efficacité et la sécurité de Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (et dénominations associées), concernant le traitement de la manie dans le trouble bipolaire, ainsi que la prévention de la récurrence des épisodes d'humeur;
- le comité a conclu Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (et dénominations associées), présente un rapport bénéfice-risque positif dans l'indication modifiée proposée pour le traitement du trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement après un épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au médicament pour le traitement de la manie aiguë;
- le comité a conclu que les informations sur le produit de tous les médicaments Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (et dénominations associées) doivent inclure des informations sur l'indication modifiée relative au traitement de la manie dans le trouble bipolaire, en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium; il a dès lors recommandé de modifier les rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice en conséquence.

Par ailleurs, lorsque l'indication proposée est accordée, les TMM doivent soumettre un plan de gestion des risques à l'ANC pour évaluation.

En conséquence, le CHMP a recommandé le maintien des autorisations de mise sur le marché pour les médicaments mentionnés à l'annexe I, pour lesquels les modifications des rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit et de la notice figurent à l'annexe III et répondent aux conditions établies à l'annexe IV.

En conséquence, le CHMP a recommandé l'octroi de la modification pour laquelle le résumé des caractéristiques du produit et la notice figurent à l'annexe III pour Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten et dénominations associées (voir annexe I).

ANNEXE III

AMENDEMENTS AU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT ET A LA NOTICE

Note: Les présentes modifications du résumé des caractéristiques du produit et de l'étiquetage sont valides au moment de la décision de la Commission.
Une fois la décision de la Commission connue, les autorités compétentes nationales mettront à jour de manière adéquate les informations relatives au médicament.

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

MODIFICATIONS A INSERER DANS LES SECTIONS APPROPRIÉES DU RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT POUR [NOM DE FANTAISIE] 300/500 MG COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE ET NOMS ASSOCIES

4.1 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

[...]

Traitement des épisodes maniaques chez les patients souffrant de trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement au décours de l'épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu en aigu au traitement de cet épisode.

[...]

4.2 POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Episodes maniaques du trouble bipolaire :

Chez l'adulte :

La posologie quotidienne doit être définie et contrôlée individuellement par le médecin traitant.

La posologie initiale recommandée est de 750 mg par jour. De plus, dans les essais cliniques, la dose initiale de 20 mg de <valproate>/kg a également montré un profil de tolérance satisfaisant. Pour les formulations à libération prolongée la dose peut être répartie en 1 à 2 prises par jour. La dose initiale doit être augmentée de manière à atteindre le plus rapidement possible la dose minimale efficace. La posologie quotidienne doit être adaptée à la réponse clinique de chaque patient pour établir la dose individuelle minimale efficace.

La posologie moyenne se situe habituellement entre 1000 et 2000 mg de <valproate> par jour. Les patients recevant des doses supérieures à 45 mg/kg/j doivent être surveillés attentivement.

La poursuite du traitement au décours de l'épisode maniaque du trouble bipolaire doit être adaptée individuellement en utilisant la dose minimale efficace.

Chez l'enfant et l'adolescent :

La tolérance et l'efficacité de [NOM DE FANTAISIE] dans le traitement des épisodes maniaques du trouble bipolaire n'ont pas été évaluées chez des patients âgés de moins de 18 ans.

[...]

Mode et durée d'administration :

Les comprimés à libération prolongée doivent de préférence être avalés 1 heure avant les repas (le matin à jeun). En cas d'effets secondaires gastro-intestinaux liés au traitement, les comprimés à libération prolongée doivent être avalés pendant ou après un repas. Ils doivent être avalés entiers ou coupé en deux avec une quantité suffisante de liquide (par exemple : un verre d'eau), ils ne doivent pas être pas mâchés.

La durée du traitement est déterminée par le médecin traitant.

Epilepsie:

Un traitement antiépileptique est un traitement à long terme.

La posologie, la durée du traitement et l'arrêt de [NOM DE FANTAISIE] doivent être déterminées individuellement et par un spécialiste (neurologue, neuropédiatre). Généralement, dans le traitement de l'épilepsie, aucune diminution de la posologie ou arrêt du médicament ne doivent être envisagés jusqu'à ce que le patient n'ait plus aucune crise pendant au moins deux ou trois ans. L'arrêt doit être entrepris par réduction progressive de la dose sur une période d'un à deux ans. Chez l'enfant, il est possible de dépasser la dose par kilogramme de masse corporelle plutôt que de procéder à des ajustements de dose en fonction de l'âge, mais les résultats d'EEG doivent rester stables.

L'expérience de l'utilisation à long terme de [NOM DE FANTAISIE] est limitée, notamment chez l'enfant de moins de 6 ans.

[...]

4.4 MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI

Des idées et comportements suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par antiépileptiques dans plusieurs indications. Une méta-analyse d'essais randomisés, contrôlés versus placebo portant sur des antiépileptiques a également montré une légère augmentation du risque d'idées et de comportements suicidaires. Les causes de ce risque ne sont pas connues et les données disponibles n'excluent pas la possibilité d'une augmentation de ce risque pour <substance active>. Par conséquent, les patients doivent être étroitement surveillés pour dépister tout signe d'idées et de comportements suicidaires et un traitement approprié doit être envisagé. Il doit être recommandé aux patients (et leur personnel soignant) de demander un avis médical en cas de survenue d'idées et de comportements suicidaires.
[...]

4.6 GROSSESSE ET ALLAITEMENT

Episodes maniaques du trouble bipolaire :

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, sauf en cas de nécessité absolue (exemple : en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux alternatives médicamenteuses). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

4.8 EFFETS INDESIRABLES

Nausées, sédation, troubles extrapyramidaux.

NOTICE

MODIFICATIONS A INSERER DANS LES SECTIONS APPROPRIEES DE LA NOTICE DE [NOM DE FANTAISIE] 300/500 MG COMPRIMES A ACTION PROLONGEE ET NOMS ASSOCIES

1. QU'EST-CE QUE {NOM DE FANTAISIE} ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISE ?

{Nom de fantaisie} est un médicament pour le traitement de [...] et de l'épisode maniaque.

{Nom de fantaisie} est utilisé dans le traitement de

[...]

~~—l'épisode maniaque aigu et pour la prévention des récurrences chez les patients souffrant de troubles bipolaires ;~~

- Au cours de l'épisode maniaque, vous pouvez vous sentir surexcité, épuisé, agité, enthousiaste ou hyperactif. L'épisode maniaque survient dans le cadre d'une maladie appelée « trouble bipolaire ». {Nom de fantaisie } peut être pris quand un traitement par le lithium ne peut pas être utilisé.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE {NOM DE FANTAISIE}

Faites attention avec {NOM DE FANTAISIE}

Des pensées autodestructrices ou suicidaires ont été observées chez un petit nombre de personnes traitées par des antiépileptiques tels que <substance active>. Si vous avez ce type de pensées, contactez immédiatement votre médecin.

Enfants et adolescents

Enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans :

{Nom de fantaisie} ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 18ans dans le traitement de l'épisode maniaque.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Episodes maniaques du trouble bipolaire

Vous ne devez pas prendre ce médicament si vous êtes enceinte ou en âge de procréer, sauf indication contraire de votre médecin. Si vous êtes une femme en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception efficace pendant le traitement.

Allaitement

Demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

L'acide valproïque passe dans le lait maternel. Toutefois, seules de très faibles quantités sont décelées, elles ne représentent généralement pas de risque pour l'enfant et le sevrage n'est habituellement pas nécessaire.

3. COMMENT PRENDRE {NOM DE FANTAISIE}

Episode maniaque

La dose quotidienne à utiliser est déterminée et contrôlée individuellement par votre médecin. ~~La dose quotidienne à utiliser sera déterminée en fonction de l'âge et de la masse corporelle.~~

Dose initiale

La dose initiale recommandée est de 750 mg par jour. De plus, dans les essais cliniques, la dose initiale de 20 mg de valproate de sodium/kg a également montré un profil de tolérance satisfaisant. La dose initiale doit être augmentée de manière à atteindre le plus rapidement possible la dose minimale efficace.

Dose quotidienne moyenne

Les doses quotidiennes moyennes se situent habituellement entre 1000 mg et 2000 mg.

<[TRADENAME] 300 COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE >

Les doses quotidiennes recommandées se situent habituellement entre 1000 mg et 2000 mg (3 ½ et 6 ½ comprimés). La posologie quotidienne doit être adaptée individuellement à la réponse clinique de chaque patient pour établir la dose individuelle minimale efficace.

<[TRADENAME] 500 COMPRIMES A LIBERATION PROLONGEE >

Les doses quotidiennes recommandées se situent habituellement entre 1000 mg et 2000 mg (2 et 4 comprimés). La posologie quotidienne doit être adaptée individuellement à la réponse clinique de chaque patient pour établir la dose individuelle minimale efficace.

Le traitement préventif de l'épisode maniaque sera adapté individuellement en utilisant la dose minimale efficace.

Votre médecin déterminera la dose exacte nécessaire au cas par cas.

Veuillez suivre ses instructions, sans quoi vous ne tirerez pas pleinement bénéfice de votre médicament.

Enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans :

[...] ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 18ans dans le traitement de l'épisode maniaque.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Nausées, sédation, troubles extrapyramidaux (troubles se manifestant par une altération du tonus musculaire et des mouvements anormaux involontaires et automatiques).

ANNEXE IV

CONDITIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CONDITIONS DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ

Les autorités nationales compétentes, sous la coordination de l'État membre de référence, doivent veiller à ce que les conditions suivantes soient remplies par les titulaires d'autorisation de mise sur le marché:

Résumé des caractéristiques du produit et notice

Les TAMM doivent mettre à jour les informations sur le produit afin d'y inclure les rubriques correspondantes telles que proposées par le CHMP concernant l'indication modifiée proposée pour le traitement de la manie dans le trouble bipolaire en cas de contre-indication ou d'intolérance au lithium. La poursuite du traitement après un épisode maniaque peut être envisagée chez les patients ayant répondu au médicament pour le traitement de la manie aiguë.

Plan de gestion des risques

Conformément à la décision de la Commission européenne, le plan de gestion des risques doit être présenté avec toute nouvelle demande d'extension de l'indication concernant le traitement de la manie dans le trouble bipolaire.