

ALLEGATO I

**ELENCO DEI NOMI DEI MEDICINALI, DELLA FORMA FARMACEUTICA, DEL
DOSAGGIO, DELLA VIA DI SOMMINISTRAZIONE, DEI TITOLAREI DELL'
AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO NEGLI STATI MEMBRI**

Stato membro	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Repubblica ceca	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 300 mg	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Repubblica ceca	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 500 mg	500 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Germania	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Germania	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten	500 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Italia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Italia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	500 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Lussemburgo	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Lussemburgo	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten	500 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

Stato membro	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Paesi Bassi	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 300 mg	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Paesi Bassi	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 500 mg	500 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Polonia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg	199,8 mg + 87 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Polonia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg	333 mg + 145 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Portogallo	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	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Portogallo	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	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

Stato membro	<u>Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio</u>	Nome	Dosaggio	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Slovacchia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro ratiopharm Chrono	500 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Regno Unito	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 300 mg (prolonged release) tablets	300 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale
Regno Unito	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 500 mg (prolonged release) tablets	500 mg	Compressa a rilascio prolungato	Uso orale

ALLEGATO II

**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE E MOTIVI DELLA MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE
CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO PRESENTATO DALL'EMEA**

CONCLUSIONI SCIENTIFICHE

RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DI VALPROATO RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG RETARDTABLETTE E DENOMINAZIONI ASSOCIATE (cfr. allegato I)

Il disturbo bipolare è un disturbo mentale grave caratterizzato da episodi di mania ed episodi depressivi ricorrenti. È una patologia recidivante della sfera affettiva che produce sofferenze e disfunzioni significative, e rientra fra le prime 30 cause di invalidità nel mondo.

Il trattamento del disturbo bipolare include la gestione dell'episodio di alterazione dell'umore in atto e la prevenzione delle recidive di episodi successivi. Sebbene l'eziologia del disturbo bipolare non sia chiara, è noto che gli stabilizzatori dell'umore come valproato possono prevenirne l'insorgenza.

Fra gli stabilizzatori dell'umore, il litio è un farmaco di prima scelta ragionevole in virtù dei suoi abbondanti dati storici. Tuttavia, si è stabilito di recente che la risposta dei pazienti con disturbo bipolare alla terapia a base di litio è assente o inadeguata nel 40% dei casi. Inoltre esiste un considerevole rischio dovuto alla ristretta finestra terapeutica della sostanza. Sempre più spesso, in alternativa si ricorre alla somministrazione di anticonvulsivi.

Valproato è una sostanza antiepilettica ben nota. Nella maggior parte degli Stati membri dell'Unione europea, valproato è anche approvato (come acido valproico, valproato di sodio, valproato semisodico) per il trattamento di pazienti affetti da disturbo bipolare (approvato in 25 Paesi europei, indicato come farmaco di prima linea in 21 Paesi).

I Paesi Bassi hanno sollevato preoccupazioni riguardanti l'efficacia e la sicurezza di impiego di Valproato-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtableten (e denominazioni associate) nel trattamento degli episodi di mania acuti e nella prevenzione delle recidive di episodi di alterazione dell'umore in pazienti affetti da disturbo bipolare. È stato evidenziato che, nonostante l'indicazione esista in molti Stati membri, la supposta efficacia negli episodi di mania acuti e nella prevenzione delle recidive di episodi di alterazione dell'umore non è stata dimostrata chiaramente nell'ambito di studi clinici ben concepiti e conformi ai requisiti del documento CPMP Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder (CPMP/EWP/567/98).

1. Efficacia

1.1 Mania

Per sostenere l'indicazione relativa al disturbo bipolare il MAH ha presentato diversi studi oggetto di pubblicazione. L'evidenza dell'efficacia di valproato nel trattamento del disturbo bipolare è attestata in sedici studi clinici randomizzati comparativi in doppio cieco o in aperto.

Questi studi hanno incluso quasi 2 500 pazienti, dei quali 1 400 trattati con valproato. Si tratta dunque di una delle più grandi quantità di dati raccolti nell'ambito di studi clinici in merito alla farmacoterapia del disturbo bipolare. Inoltre, valproato è stato impiegato come trattamento di confronto in molti studi di fase III sui farmaci antipsicotici atipici per la cura e la prevenzione della mania.

In base ai riferimenti di letteratura forniti si può concludere che esistono prove dell'efficacia di valproato nel trattamento acuto dell'episodio di mania, come dimostrato nel corso di studi controllati con placebo della durata di tre settimane. Esistono anche prove in merito al mantenimento dell'effetto nel trattamento dell'episodio di mania acuto (fino a 12 settimane), sebbene gli studi di 12 settimane siano ritenuti lacunosi in quanto privi del braccio placebo. In altri termini, gli studi condotti dimostrano l'efficacia di valproato nel trattamento della mania acuta per un periodo di 21 giorni, ma l'evidenza relativa al mantenimento dell'effetto fino a 12 settimane dal trattamento non si considera completa.

Secondo la raccomandazione del CHMP su Valproato-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten e denominazioni associate, l'indicazione deve essere adattata come segue in ragione dei limiti e delle lacune dei dati provenienti dagli studi clinici, in quanto l'analisi si è basata su studi clinici non recenti:

“Trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare quando il litio è controindicato o non tollerato. Il proseguimento della terapia dopo l'episodio di mania può essere preso in considerazione nei pazienti che hanno risposto a valproato per la mania acuta”.

Riguardo all'indicazione di cui sopra il rapporto benefici-rischi è positivo.

1.2 Prevenzione delle recidive degli episodi di alterazione dell'umore

Per quanto concerne la prevenzione delle recidive degli episodi di alterazione dell'umore, la prova dell'efficacia di valproato si basa principalmente su due studi clinici in doppio cieco con un periodo di mantenimento di 52 settimane e una durata di 20 mesi rispettivamente ((Bowden *et al.*, 2000 e Calabrese *et al.*, 2005)).

Mentre lo studio Bowden, controllato con litio e con placebo, non è riuscito a dimostrare una differenza statisticamente significativa rispetto al criterio di outcome primario (tempo alla recidiva di qualsiasi episodio di alterazione dell'umore), i pazienti trattati con valproato hanno mostrato esiti migliori per diverse misure di outcome secondario rispetto a quelli trattati con litio o con placebo. Dopo 12 mesi di terapia a seguito di un episodio di mania, il 41% dei pazienti trattati con valproato si trovava ancora in fase di remissione, rispetto al 24% dei pazienti nel gruppo litio e al 13% di quelli nel gruppo placebo. Sull'ampio studio Bowden sono state eseguite analisi a posteriori. Mentre nell'analisi iniziale il tempo alla recidiva di un episodio di alterazione dell'umore o di un episodio depressivo non presentava differenze significative nei tre gruppi di trattamento, le analisi a posteriori hanno dimostrato che i pazienti trattati con valproato presentavano ricadute molto meno frequenti rispetto ai pazienti trattati con placebo per un episodio di alterazione dell'umore, mentre la differenza non era statisticamente significativa rispetto ai pazienti trattati con litio.

Nello studio a due bracci svolto da Calabrese e collaboratori (2005), i pazienti nel gruppo valproato hanno dato esiti migliori per diversi parametri di efficacia rispetto al gruppo litio (senza significatività statistica). In ogni caso, i pazienti del gruppo litio hanno sperimentato diversi effetti avversi (tremore, poliuria, polidipsia) in misura molto maggiore di quelli del gruppo valproato. Si potrebbe obiettare che l'ultimo studio non era controllato con placebo. Tuttavia, l'impiego del litio nel disturbo bipolare, in particolare per la prevenzione delle recidive, rappresenta lo standard terapeutico affermato.

In conclusione, la prevenzione delle recidive di episodi di mania non è stata dimostrata. I due studi sulla prevenzione delle recidive hanno durata sufficiente e presentano un trattamento di confronto attivo come richiesto dalle linee guida europee. Tuttavia, la mancanza di un breve braccio placebo in uno dei due studi viene considerata una lacuna che mette in dubbio la validità dei risultati. Inoltre, il tempo alla recidiva degli episodi di mania e di depressione non ha mostrato differenze. Sulla base degli studi clinici condotti, la prova di efficacia di valproato nella prevenzione degli episodi di alterazione dell'umore non è pertanto del tutto convincente.

1.3 Forme e formulazioni farmaceutiche di valproato

In base ai dati presentati non è possibile concludere che l'efficacia di valproato nell'indicazione oggetto della richiesta dipenda dalla forma o dalla formulazione farmaceutica. Inoltre, in base alla pratica clinica e alle raccomandazioni sul dosaggio, la dose giornaliera deve essere adattata per ogni singolo paziente in base alla risposta clinica entro un intervallo posologico specifico, e per la prevenzione delle recidive nel disturbo bipolare si dovrebbe somministrare la dose minima efficace. In via teorica, le formulazioni a lento rilascio potrebbero risultare vantaggiose dal punto di vista del rispetto del regime terapeutico e anche per evitare picchi plasmatici elevati, spesso associati a eventi avversi. Pertanto il CHMP raccomanda ai fini dell'indicazione che valproato per il trattamento degli episodi acuti sia limitato alle forme farmaceutiche (solide orali) a rilascio modificato.

2 Sicurezza

Gli studi disponibili sull'impiego di valproato nei pazienti con disturbo bipolare hanno dimostrato che il farmaco era generalmente ben tollerato e non ha evidenziato problemi di sicurezza inattesi. Il profilo di sicurezza di valproato è ben caratterizzato da quarant'anni di esperienza nel trattamento dell'epilessia. Le preoccupazioni maggiori e potenzialmente serie in relazione alla sicurezza riguardano disfunzioni epatiche e pancreatite. La sorveglianza post-marketing non ha evidenziato segnalazioni inattese. Studi dedicati hanno dimostrato che valproato può essere somministrato senza rischi in associazione a farmaci antipsicotici. Inoltre, non sono stati evidenziati particolari problemi di sicurezza negli studi su pazienti affetti da disturbo bipolare trattati in associazione con antidepressivi.

Eventi avversi

In base alle pubblicazioni presentate e all'esperienza post-marketing si propone di aggiungere gli eventi avversi "nausea", "sedazione" e "disturbi extrapiramidali" alla Sezione 4.8 "Effetti indesiderati" dell'SPC. I MAH sono invitati ad aggiungere la frequenza degli eventi avversi appena menzionati nelle rispettive banche dati sulla sicurezza.

Forme e formulazioni farmaceutiche di valproato

Rispetto alle formulazioni farmaceutiche vi sono alcune prove secondo cui le compresse gastroresistenti potrebbero apportare alcuni vantaggi in termini di sicurezza rispetto alle formulazioni a rilascio immediato.

Gravidanza

L'esposizione intrauterina a valproato ha portato ad individuare un rischio teratogeno legato all'impiego di valproato durante la gravidanza, compreso un potenziale ritardo nello sviluppo cognitivo. Pertanto, le donne con gravidanza in atto o presunta non devono assumere valproato per il trattamento di episodi di mania, se non nei casi in cui alternative più sicure siano inefficaci o non tollerate. Le donne in età fertile devono adottare metodi contraccettivi efficaci.

Tendenza al suicidio

Nel 2008, considerando i risultati delle meta analisi condotte dalla FDA in merito ai dati degli studi clinici sugli antiepilettici e alla luce di resoconti spontanei e riportati su pubblicazioni, il Pharmacovigilance Working Party (PhVWP) ha concluso che qualsiasi farmaco antiepilettico si può associare a un basso rischio di ideazione o comportamento suicidari. Sulla base dell'evidenza a disposizione del PhVWP si è deciso di modificare gli SPC di tutti gli antiepilettici distribuiti nell'Unione europea aggiungendo un'avvertenza relativa alla tendenza al suicidio.

2.2 **Programma di gestione dei rischi**

L'esigenza di un programma di gestione dei rischi è stata discussa con i MAH. Considerando che nei diversi Stati membri dell'UE i prodotti a base di valproato autorizzati possono o meno presentare l'indicazione per il disturbo bipolare, il CHMP propone quanto segue:

I MAH dei prodotti a base valproato autorizzati che intendono aggiungere la nuova indicazione devono presentare un programma di gestione dei rischi (RMP) all'autorità nazionale competente (NCA) del rispettivo Stato membro. Contenuto, obiettivi e messa in atto dell'RMP saranno oggetto di discussione tra il MAH e la rispettiva NCA.

MOTIVI PER LA RICHIESTA DI MODIFICA DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Considerando quanto segue:

- Il Comitato ha tenuto conto del deferimento presentato ai sensi dell'articolo 6 del regolamento (CE) n. 1084/2003 della Commissione per Valproato-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (e denominazioni associate) avviato dai Paesi Bassi.
- Il Comitato ha esaminato tutti i dati disponibili presentati sull'efficacia e la sicurezza di Valproato-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (e denominazioni associate) in relazione al trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare e alla prevenzione delle recidive degli episodi di alterazione dell'umore.
- Il Comitato ha concluso che Valproato-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (e denominazioni associate) mostra un rapporto beneficio/rischio favorevole nell'indicazione modificata proposta per il trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare quando il litio è controindicato o non tollerato. Il proseguimento della terapia dopo l'episodio di mania può essere preso in considerazione nei pazienti che hanno risposto a valproato per la mania acuta.
- Il Comitato ha concluso che le informazioni sul prodotto relative a tutti i medicinali Valproato-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (e denominazioni associate) devono essere modificate in modo da includere le informazioni sul trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare quando il litio è controindicato o non tollerato, e pertanto ha raccomandato le modifiche alle sezioni pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo.

Inoltre, ove l'indicazione proposta venga autorizzata, i MAH devono presentare un programma di gestione dei rischi alle rispettive NCA, che provvederanno alla sua valutazione.

Pertanto, il CHMP ha raccomandato il mantenimento delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali indicati nell'Allegato I per i quali le modifiche alle sezioni pertinenti del Riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono definite nell'Allegato III e conformemente alle condizioni definite nell'Allegato IV.

Pertanto, il CHMP ha raccomandato l'autorizzazione delle modifiche del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo di cui all'allegato III per Valproato-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten e denominazioni associate (cfr. allegato I).

ALLEGATO III

MODIFICHE DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO E DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO

Nota: le modifiche di questo riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono valide al momento della decisione da parte della Commissione.

Dopo tale decisione le informazioni sul prodotto verranno aggiornate dalle autorità nazionali competenti secondo le necessità.

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

MODIFICHE DA APPORTARE NELLE RELATIVE SEZIONI DEL RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO DI VALPROATE-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG COMPRESSE A RILASCIO PROLUNGATO E DENOMINAZIONI ASSOCIATE

4.1 INDICAZIONI TERAPEUTICHE

[...]

Trattamento di episodi maniacali nel disturbo bipolare, quando il litio è controindicato o non tollerato. Il proseguimento della terapia dopo l'episodio maniacale può essere preso in considerazione nei pazienti che hanno risposto alla somministrazione di <valproato> per la mania acuta.

[...]

4.2 POSOLOGIA E MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Episodi maniacali nel disturbo bipolare:

Negli adulti:

La dose giornaliera deve essere stabilita e controllata su base individuale dal medico curante. La dose giornaliera iniziale raccomandata è di 750 mg. Inoltre, negli studi clinici si è osservato che anche una dose iniziale di 20 mg di <valproato>/kg di peso corporeo ha un profilo di sicurezza accettabile. Le formulazioni a rilascio prolungato possono essere somministrate una o due volte al giorno. La dose deve essere aumentata il più rapidamente possibile fino al raggiungimento della dose terapeutica minima in grado di produrre l'effetto clinico desiderato. La dose giornaliera deve essere adattata alla risposta clinica per stabilire la dose minima efficace per il singolo paziente.

La dose media giornaliera varia solitamente da 1000 a 2000 mg di <valproato>. I pazienti che ricevono dosi giornaliere superiori a 45 mg/kg/die devono essere attentamente monitorati.

La prosecuzione del trattamento degli episodi maniacali nel disturbo bipolare deve essere adattata su base individuale utilizzando la dose minima efficace

Nei bambini e negli adolescenti:

La sicurezza e l'efficacia di (nome di fantasia) nel trattamento degli episodi maniacali nel disturbo bipolare non sono state valutate in pazienti di età inferiore ai 18 anni.

[...]

Metodo e durata della somministrazione:

Le compresse a rilascio prolungato devono essere assunte preferibilmente 1 ora prima dei pasti (la mattina a stomaco vuoto). In caso di effetti collaterali a carico del tratto gastrointestinale dovuti al trattamento, le compresse a rilascio prolungato devono essere assunte durante o dopo i pasti. Devono essere ingerite intere oppure divise a metà, non devono essere masticate e devono essere assunte con un'abbondante quantità di liquido (ad es. un bicchiere d'acqua).

La durata del trattamento viene stabilita dal medico curante.

Attacchi epilettici:

La terapia antiepilettica è sempre una terapia a lungo termine.

Un medico specialista (un neurologo o un neuropediatra) deve decidere su base individuale la titolazione della dose, la durata del trattamento e l'interruzione della terapia con <valproato>. -ratiofarm chrono.

Generalmente, nel trattamento degli attacchi epilettici, non devono essere tentate riduzioni della dose o interruzioni del trattamento col medicinale finché il paziente non sia stato libero da attacchi epilettici per almeno due o tre anni. L'interruzione deve avvenire in forma di riduzione graduale della dose in un arco di tempo compreso fra uno e due anni. Nei bambini può essere permesso aumentare la dose in base ai kg di

peso corporeo invece di aggiustare la dose in base all'età, e in questo modo i risultati dell'EEG non dovrebbero deteriorarsi.

L'esperienza con l'utilizzo a lungo termine di <valproato> - *ratiopharm chrono* è limitata, soprattutto nei bambini di età inferiore a 6 anni.

[...]

4.4 AVVERTENZE SPECIALI E PRECAUZIONI DI IMPIEGO

Nei pazienti trattati con farmaci antiepilettici per varie indicazioni sono stati osservati ideazione e comportamento suicidario. Una meta-analisi relativa a studi clinici controllati verso placebo con farmaci antiepilettici ha inoltre mostrato un leggero aumento del rischio di ideazione o comportamento suicidario. Il meccanismo alla base di questo rischio non è noto, e i dati disponibili non escludono la possibilità di un aumento di tale rischio con l'utilizzo di <principio attivo>. Pertanto i pazienti devono essere monitorati per possibili segni di ideazione e comportamento suicidario, prendendo in considerazione un trattamento appropriato. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti di informare subito il medico in caso di comparsa di segni di ideazione e comportamento suicidario.

[...]

4.6 GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO

Episodi maniacali nel disturbo bipolare:

Questo medicinale non deve essere utilizzato durante la gravidanza e nelle donne in età fertile se non in caso di stretta necessità (cioè in situazioni nelle quali gli altri trattamenti si siano rivelati inefficaci o non tollerati). Le donne in età fertile devono adottare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento.

4.8 EFFETTI INDESIDERATI

Nausea, sedazione, disturbi extrapiramidali.

FOGLIO ILLUSTRATIVO

**MODIFICHE DA APPORTARE NELLE RELATIVE SEZIONI DEL FOGLIO
ILLUSTRATIVO DI VALPROATE-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG COMPRESSE A
RILASCIPIO PROLUNGATO E DENOMINAZIONI ASSOCIATE**

1. CHE COS'E' {NOME DI FANTASIA} E A CHE COSA SERVE

{Nome di fantasia} è un medicinale per il trattamento di [...] e mania.

{Nome di fantasia} è usato nel trattamento di

[...]

- ~~mania acuta e per la prevenzione della recidiva nei pazienti con disturbi bipolari~~
- Mania, uno stato in cui può avvertire molta eccitazione, euforia, agitazione, entusiasmo o iperattività. Gli episodi di mania si verificano nell'ambito di una malattia chiamata "disturbo bipolare". {Nome di fantasia} può essere utilizzato quando non è possibile l'impiego del litio.

2. PRIMA DI PRENDERE {NOME DI FANTASIA}

Faccia particolare attenzione con {NOME DI FANTASIA}

Un numero ridotto di soggetti trattati con antiepilettici come <principio attivo> ha manifestato pensieri autolesivi o intenzioni suicide. Se dovesse avvertire in qualsiasi momento queste sensazioni, contatti immediatamente il suo medico.

Bambini e adolescenti

Bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età:

{Nome di fantasia} non deve essere utilizzato per il trattamento della mania nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Episodi maniacali nel disturbo bipolare

Non deve assumere questo medicinale se è in gravidanza o in età fertile, se non su esplicita indicazione medica. Se è una donna in età fertile deve utilizzare efficaci metodi contraccettivi durante il trattamento.

Allattamento

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

L'acido valproico passa nel latte materno. Tuttavia, poiché sono state rinvenute solo quantità molto piccole, non c'è generalmente nessun rischio per il bambino e lo svezzamento di solito non è necessario.

3. COME PRENDERE {NOME DI FANTASIA}

Mania

La dose giornaliera deve essere stabilita e controllata su base individuale dal medico. ~~La dose giornaliera verrà stabilita in base all'età e al peso corporeo.~~

Dose iniziale

La dose giornaliera iniziale raccomandata è di 750 mg. Inoltre, negli studi clinici si è osservato che anche una dose iniziale di 20 mg di sodio valproato/kg di peso corporeo ha un profilo di sicurezza accettabile. La dose deve essere aumentata il più rapidamente possibile fino al raggiungimento della dose terapeutica minima in grado di produrre l'effetto clinico desiderato.

Dose media giornaliera

Le dosi giornaliere raccomandate variano di solito da 1000 mg a 2000 mg.

<valproato>. -ratiopharm chrono 300 compresse a rilascio prolungato >

Le dosi giornaliere raccomandate variano di solito da 1000 mg a 2000 mg (3 ½ e 6 ½ compresse). La dose giornaliera deve essere adattata individualmente alla risposta clinica per stabilire la dose minima efficace per del il singolo paziente.

<valproato>. -ratiopharm chrono 500 compresse a rilascio prolungato >

Le dosi giornaliere raccomandate variano di solito da 1000 mg a 2000 mg (2 e 4 compresse). La dose giornaliera deve essere adattata individualmente alla risposta clinica per stabilire la dose minima efficace per del il singolo paziente.

Il trattamento preventivo della mania verrà adattato individualmente utilizzando la dose minima efficace.

Il medico determinerà l'esatta dose necessaria su base individuale.

Si attenga alle istruzioni del medico perché, in caso contrario, non trarrà un pieno beneficio dal medicinale.

Bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età:

[...] non deve essere utilizzato per il trattamento della mania nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Nausea, sedazione, disturbi extrapiramidali.

ALLEGATO IV

CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CONDIZIONI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Le Autorità nazionali competenti, coordinate dallo Stato membro di riferimento, hanno il compito di assicurare l'adempimento, da parte dei titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, delle seguenti condizioni:

Riassunto delle caratteristiche del prodotto e foglio informativo.

I MAH devono aggiornare le informazioni relative al prodotto al fine di includere le sezioni pertinenti come proposto dal CHMP in merito proposta di indicazione modificata per il trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare quando il litio è controindicato o non tollerato. Il proseguimento della terapia dopo l'episodio di mania può essere preso in considerazione nei pazienti che hanno risposto al medicinale per la mania acuta.

Programma di gestione dei rischi

A seguito della decisione della Commissione europea, il programma di gestione dei rischi deve essere presentato congiuntamente a ogni nuova domanda di ampliamento dell'indicazione riguardante il trattamento degli episodi di mania correlati al disturbo bipolare.