

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIA DE
ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE
INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Répubblica Checa	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 300 mg	300 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Répubblica Checa	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 500 mg	500 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten	300 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten	500 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Itália	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	300 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Itália	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	500 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Luxemburgo	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten	300 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Luxemburgo	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten	500 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Países Baixos	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 300 mg	300 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Países Baixos	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 500 mg	500 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Polónia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg	199,8 mg + 87 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Polónia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg	333 mg + 145 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via 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 libertação prolongada	Via 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 libertação prolongada	Via oral

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Nome</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Eslováquia	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro ratiopharm Chrono	500 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 300 mg (prolonged release) tablets	300 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 500 mg (prolonged release) tablets	500 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES E FUNDAMENTOS CIENTÍFICOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO (RCM) APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO VALPROATE-RATIOPHARM CHRONO 300/500 MG RETARDTABLETTEN E DENOMINAÇÕES ASSOCIADAS (ver anexo I)

A perturbação bipolar é uma doença mental grave caracterizada por episódios maníacos e depressivos recorrentes, a qual, sendo uma doença afectiva recorrente, provoca sofrimento e disfunção significativos, encontrando-se entre as 30 principais causas de incapacidade a nível mundial.

O tratamento da perturbação bipolar inclui a gestão dos episódios de humor em curso e a prevenção da recorrência dos episódios de humor seguintes. Apesar de a patogénese da perturbação bipolar não ser ainda bem conhecida, sabe-se que os estabilizadores do humor, tal como o valproato, podem prevenir a sua recorrência.

Entre os estabilizadores do humor, o lítio é a substância com um historial mais longo, sendo, por isso, uma primeira escolha razoável. No entanto, estimou-se recentemente que até 40 % dos doentes com perturbação bipolar não respondem ou respondem de forma insuficiente a uma terapêutica adequada com lítio. Além disso, existe um risco considerável associado à margem terapêutica estreita desta substância. Os anticonvulsivantes estão a tornar-se, cada vez mais, numa alternativa.

O valproato é um medicamento antiepiléptico bem conhecido. O valproato encontra-se também aprovado na maioria dos Estados-Membros da UE (sob a forma de ácido valpróico, valproato de sódio, valproato semi-sódico) para o tratamento de doentes com perturbação bipolar (aprovado em 25 países europeus, em 21 dos quais com uma indicação de terapêutica de primeira linha).

Os Países Baixos manifestaram preocupações quanto à utilização eficaz e segura do Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (e denominações associadas) no tratamento agudo de episódios maníacos e na prevenção da recorrência de episódios de humor em doentes com perturbação bipolar. Foi sublinhado que, apesar de a indicação existir em muitos Estados-Membros, a eficácia sustentada do medicamento não foi claramente demonstrada em ensaios clínicos bem concebidos e em conformidade com os requisitos da Nota de Orientação do CHMP sobre a investigação clínica de medicamentos utilizados no tratamento e na prevenção da perturbação bipolar (CPMP/EWP/567/98 - *Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder*), tanto na mania aguda como na prevenção da recorrência de episódios de humor.

1. Eficácia

1.1 Mania

Os titulares da AIM submeteram vários estudos publicados para apoiar a indicação de perturbação bipolar. A evidência de eficácia do valproato no tratamento da perturbação bipolar tem origem em dezasseis ensaios clínicos de comparação, com distribuição aleatória e efectuados em dupla ocultação ou em aberto.

Estes estudos incluíram quase 2500 doentes, dos quais mais de 1400 receberam valproato. Como tal, este conjunto representa um dos mais amplos corpos de dados de ensaios clínicos relacionados com a farmacoterapia da perturbação bipolar. Além disso, o valproato tem sido utilizado como tratamento de comparação de referência em muitos estudos de Fase III de medicamentos antipsicóticos atípicos no tratamento e na prevenção de mania.

Com base nas referências de literatura fornecidas, pode concluir-se que existe evidência da eficácia do valproato no tratamento agudo de episódios maníacos, demonstrada em estudos de três semanas controlados por placebo. Existe ainda alguma evidência da manutenção do efeito no tratamento de episódios maníacos agudos (até 12 semanas), apesar dos estudos de 12 semanas não apresentarem um braço de placebo, o que se considera uma deficiência. Por outras palavras, os estudos conduzidos

demonstram a eficácia do valproato no tratamento da mania aguda durante 21 dias, mas a evidência da manutenção do efeito do tratamento até às 12 semanas de tratamento não é considerada completa.

De acordo com a recomendação do CHMP relativa ao Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten e denominações associadas, dadas as limitações e insuficiências dos dados de ensaios clínicos, a indicação deve ser adaptada da seguinte forma:

“Tratamento de episódio maníaco associado a perturbações bipolares, quando o lítio está contra-indicado ou não é tolerado. A continuação do tratamento após episódio maníaco poderá ser considerada em doentes que tenham respondido ao tratamento com valproato para mania aguda.”

O perfil de benefício-risco é positivo para a indicação supramencionada.

1.2 Prevenção da recorrência de episódios de humor

No que se refere à prevenção da recorrência de episódios de humor, a evidência da eficácia do valproato baseia-se principalmente em dois estudos em dupla ocultação, respectivamente com um período de manutenção de 52 semanas e uma duração de 20 meses (Bowden et al., 2000 e Calabrese et al., 2005).

Apesar de o estudo de Bowden, controlado com lítio e placebo, não ter demonstrado uma diferença estatisticamente significativa em relação ao critério principal em termos de resultados (tempo até à recorrência de qualquer episódio de humor), os doentes tratados com valproato apresentaram melhores resultados do que os doentes tratados com lítio ou com placebo em relação a vários parâmetros secundários. Após 12 meses de tratamento na sequência de um episódio de índice maníaco, 41 % dos doentes tratados com valproato ainda se encontravam em remissão, em comparação com 24 % dos doentes no grupo de lítio e 13 % dos doentes no grupo de placebo. Foram realizadas análises *post-hoc* do estudo de grandes dimensões de Bowden. Apesar de, na análise original, o tempo até à recorrência de qualquer episódio de humor ou episódio depressivo não apresentar uma diferença significativa entre os três grupos de tratamento, as análises *post-hoc* demonstraram que os doentes tratados com valproato apresentavam uma taxa de desistência devida a episódio de humor e episódio depressivo significativamente inferior aos doentes tratados com placebo, enquanto que essa diferença em relação aos doentes tratados com lítio não era estatisticamente significativa.

No estudo de dois braços de tratamento conduzido por Calabrese e colaboradores (2005), os doentes no grupo de valproato apresentaram um melhor desempenho em relação a vários parâmetros de eficácia, em comparação com os grupos de lítio (de modo não estatisticamente significativo). No entanto, um número significativamente superior de doentes do grupo de lítio manifestaram vários efeitos adversos (tremor, poliúria, polidipsia) em comparação com o grupo de valproato. Poderia criticar-se este último estudo pela ausência de um braço de controlo por placebo; no entanto, a utilização de lítio na perturbação bipolar, em especial na prevenção da recorrência, é o padrão de tratamento estabelecido.

Em conclusão, a prevenção da recorrência de mania e depressão não foi demonstrada. Ambos os estudos de prevenção de recorrência tiveram uma duração suficiente e um medicamento de comparação activo, tal como exigido pelas orientações europeias. No entanto, falta a um dos estudos um braço de placebo curto, uma deficiência que põe em causa a validade dos resultados. Além disso, o tempo até à recorrência de eventos maníacos não revelou diferenças. Por conseguinte, com base nos estudos clínicos efectuados, a evidência da eficácia do valproato na prevenção de episódios de humor não é completamente convincente.

1.3 Formas químicas e formulações de valproato

Com base nos dados apresentados, não é possível concluir que a eficácia do valproato na indicação reivindicada seja dependente da forma química ou da formulação. Além disso, de acordo com a prática clínica e as recomendações de dosagem, a dose diária deve ser adaptada individualmente à resposta

clínica, no âmbito de um intervalo de doses específico, devendo utilizar-se a dose mínima eficaz na prevenção da recorrência na perturbação bipolar. Não obstante, teoricamente, as formulações de libertação lenta poderão ser vantajosas, por motivos de adesão ao tratamento e também para evitar picos elevados de concentração no plasma que podem ser acompanhados por eventos adversos frequentes. Por conseguinte, o CHMP recomendou que o valproato na indicação para tratamento de episódios agudos seja restrita a formulações (orais sólidas) de libertação modificada.

2 Segurança

Os estudos disponíveis sobre a utilização de valproato no tratamento de doentes com perturbação bipolar demonstraram que o medicamento é em geral bem tolerado e não revelaram questões inesperadas em matéria de segurança. O perfil de segurança do valproato encontra-se bem caracterizado por quarenta anos de experiência no tratamento da epilepsia. As principais questões de segurança potencialmente graves relacionam-se com disfunção hepática e pancreatite. Não foram identificados sinais inesperados a partir da vigilância pós-comercialização no mercado. Estudos dedicados demonstraram que o valproato pode ser utilizado com segurança em associação com medicamentos antipsicóticos. Além disso, não foram identificadas questões de segurança específicas em estudos nos quais um tratamento concomitante com antidepressivos tenha sido utilizado em doentes com perturbação bipolar.

Acontecimentos adversos

De acordo com a literatura apresentada e também com a experiência pós-comercialização, propõe-se que sejam aditados os acontecimentos adversos “náuseas”, “sedação” e “distúrbios extrapiramidais” à secção 4.8, “Efeitos indesejáveis”, do RCM. Os titulares da AIM devem analisar as suas bases de dados de segurança e incluir as frequências de ocorrência apropriadas nos acontecimentos adversos adicionais acima referidos.

Formas químicas e formulações de valproato

No que respeita à formulação, existe alguma evidência de que os comprimidos gastrorresistentes possam ter algumas vantagens em termos de segurança, comparativamente à formulação de libertação imediata.

Gravidez

Na sequência da exposição in utero ao valproato, foi identificado um risco teratogénico associado à utilização de valproato em mulheres grávidas, incluindo o potencial de atrasos no desenvolvimento intelectual. Por conseguinte, o valproato não deve ser utilizado no tratamento de episódios maníacos em mulheres que planeiam engravidar, a menos que alternativas mais seguras sejam ineficazes ou não sejam toleradas. As mulheres com possibilidade de engravidar deverão utilizar métodos contraceptivos eficazes.

Ideação suicida

Em 2008, à luz dos resultados da meta-análise dos dados de ensaios clínicos de medicamentos antiepilépticos realizada pela FDA dos EUA, e à luz de comunicações espontâneas e publicadas, o Grupo de Trabalho de Farmacovigilância concluiu que qualquer medicamento antiepiléptico pode ser associado a um risco baixo de ideação e comportamentos suicidas. Com base na evidência disponibilizada ao PhVWP, foi acordado que os RCM de todos os medicamentos antiepilépticos em toda a União Europeia devem ser alterados relativamente à ideação suicida, com o aditamento de uma advertência.

2.2 Plano de Gestão de Riscos

A necessidade de um Plano de Gestão de Riscos foi discutida com os titulares da AIM. Tendo em consideração que nos diferentes Estados-Membros os medicamentos contendo valproato podem ou não ter como indicação a perturbação bipolar, o CHMP apresentou a seguinte proposta:

Os titulares das AIM dos medicamentos contendo valproato que requeiram a nova indicação devem submeter um Plano de Gestão de Riscos às Autoridades Nacionais Competentes (ANC) dos respectivos Estados-Membros. O conteúdo, objectivos e implementação do PGR deverão ser discutidos entre os titulares da AIM relevantes e as ANC, acordados e implementados.

FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Considerando que:

- O Comité teve em consideração o procedimento de consulta iniciado pelos Países Baixos, apresentado nos termos do artigo 6.º do Regulamento (CE) nº 1084/2003, da Comissão, relativo ao Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (e denominações associadas),
- O Comité analisou todos os dados disponíveis submetidos sobre a eficácia e a segurança do Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (e denominações associadas) em relação ao tratamento de mania na perturbação bipolar, bem como na prevenção da recorrência de episódios de humor,
- O Comité concluiu que o Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (e denominações associadas) apresenta um perfil de benefício-risco positivo para a indicação alterada proposta: “tratamento de episódio maníaco associado a perturbações bipolares, quando o lítio está contra-indicado ou não é tolerado. A continuação do tratamento após episódio maníaco poderá ser considerada em doentes que tenham respondido ao tratamento com valproato para mania aguda”.
- O Comité concluiu que a Informação sobre o Medicamento de todos os Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (e denominações associadas) deverá incluir informação relativa à alteração da indicação no tratamento de episódios maníacos na perturbação bipolar quando o lítio se encontra contra-indicado ou não seja tolerado, tendo, em conformidade, recomendado as alterações às secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e do Folheto Informativo.

Além disso, quando a indicação proposta for concedida, os titulares das AIM deverão submeter um Plano de Gestão de Riscos às ANC para avaliação.

Por conseguinte, o CHMP recomendou a manutenção das Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos referidos no Anexo I, relativamente aos quais as alterações das secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo se encontram estabelecidas no Anexo III e em conformidade com as condições estabelecidas no Anexo IV.

Consequentemente, o CHMP recomendou a concessão da alteração de acordo com o Resumo das Características do Medicamento e o Folheto Informativo constantes do Anexo III, relativos ao Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten e denominações associadas (ver Anexo I),

ANEXO III

ALTERAÇÕES AO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO E FOLHETO INFORMATIVO

Nota: Estas alterações ao Resumo das Características do Medicamento e ao Folheto Informativo são válidas no momento da Decisão da Comissão.
Na sequência da Decisão da Comissão, as autoridades nacionais competentes actualizarão a informação sobre o medicamento conforme necessário.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

MODIFICAÇÕES A SEREM INCLUÍDAS NAS SECÇÕES PERTINENTES DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO PARA ÁCIDO VALPRÓICO RATIOPHARM 300/500 MG COMPRIMIDOS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA E NOMES ASSOCIADOS

4.1 INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS

[...]

Tratamento de episódios maníacos em perturbação bipolar quando o lítio está contra-indicado ou não é tolerado. A continuação do tratamento após o episódio maníaco pode ser considerada em doentes que responderam ao <valproato> em mania aguda.

[...]

4.2 POSOLOGIA E MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Episódios maníacos em perturbação bipolar:

Em adultos:

A dose diária deve ser determinada e controlada individualmente pelo médico assistente.

A dose diária inicial recomendada é de 750 mg. Adicionalmente, em ensaios clínicos uma dose inicial de 20 mg de <valproato>/kg de peso corporal também apresentou um perfil de segurança aceitável. As formulações de libertação prolongada podem ser administradas uma ou duas vezes por dia. A dose deve ser aumentada tão rapidamente quanto possível para atingir a dose terapêutica mais baixa que produz o efeito clínico desejado. A dose diária deve ser adaptada à resposta clínica para estabelecer a dose mínima eficaz para cada doente individualmente.

A dose diária média varia, habitualmente, entre 1000 e 2000 mg de <valproato>. Os doentes que recebem doses diárias superiores a 45 mg/kg de peso corporal/dia devem ser cuidadosamente monitorizados.

A continuação do tratamento de episódios maníacos em perturbação bipolar deve ser adaptada individualmente usando a dose mínima eficaz.

Em crianças e adolescentes:

A segurança e a eficácia de {Nome do Medicamento} para o tratamento de episódios maníacos em perturbação bipolar não foram avaliadas em doentes com idade inferior a 18 anos.

[...]

Modo e duração da administração:

Os comprimidos de libertação prolongada devem ser tomados de preferência 1 hora antes das refeições (em estômago vazio, pela manhã). Em caso de efeitos indesejáveis gastrointestinais devidos ao tratamento, os comprimidos de libertação prolongada devem ser tomados durante ou após uma refeição. Os comprimidos devem ser engolidos inteiros ou em metades, não devem ser mastigados, e devem ser tomados com uma quantidade abundante de líquido (por exemplo, um copo de água).

A duração do tratamento é determinada pelo médico assistente.

Crise epiléptica:

A terapêutica antiepiléptica é sempre uma terapêutica de longo prazo.

Um médico especialista (neurologista, neuropediatra) deve decidir após titulação da dose, a duração do tratamento e a interrupção de *ácido valpróico ratiopharm* numa base individual. Habitualmente, no tratamento da crise epiléptica não deve ser tentada qualquer redução da dose ou interrupção do medicamento até que o doente se apresente livre de crises epilépticas durante, pelo menos, dois a três anos. A interrupção deve seguir o esquema de uma redução gradual da dose ao longo de um período de um a dois anos. Para algumas crianças, pode ser permitida a alteração da dose por kg de peso corporal em vez de serem efectuados os ajustes posológicos relacionados com a idade, desde que os resultados do EEG não se deteriore.

A experiência com a utilização de longo prazo de *ácido valpróico ratiopharm* é limitada, especialmente em crianças com idade inferior a 6 anos.

[...]

4.4 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES ESPECIAIS DE UTILIZAÇÃO

Foram notificados casos de ideação e comportamentos suicidas em doentes tratados com medicamentos antiepilépticos em diversas indicações. Uma meta-análise de ensaios aleatorizados controlados por placebo com fármacos antiepilépticos também demonstrou um pequeno aumento do risco de ideação e comportamentos suicidas. O mecanismo deste risco não é conhecido e os dados disponíveis não excluem a possibilidade de um aumento do risco para <substância activa>. Consequentemente, os doentes devem ser monitorizados para sinais de ideação e comportamentos suicidas e deve ser considerada a necessidade de tratamento adequado. Os doentes (e prestadores de cuidados aos doentes) devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico caso surjam sinais de ideação ou comportamentos suicidas.

[...]

4.6 GRAVIDEZ E ALEITAMENTO

Episódios maníacos em perturbação bipolar:

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez nem em mulheres em risco de engravidar a menos que tal seja claramente necessário (ou seja, em situações em que outros tratamentos sejam ineficazes ou não tolerados). As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento.

4.8 EFEITOS INDESEJÁVEIS

Náuseas, sedação, perturbações extrapiramidais.

FOLHETO INFORMATIVO

MODIFICAÇÕES A SEREM INCLUÍDAS NAS SECÇÕES PERTINENTES DO FOLHETO INFORMATIVO PARA ÁCIDO VALPRÓICO RATIOPHARM 300/500 MG COMPRIMIDOS DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA E NOMES ASSOCIADOS

1. O QUE É {NOME DO MEDICAMENTO} E PARA QUE É UTILIZADO

{Nome do Medicamento} é um medicamento para o tratamento de [...] e mania.

{Nome do Medicamento} é utilizado no tratamento de

[...]

~~—mania aguda e para prevenção de recorrência em doentes com perturbação bipolar~~

- Mania, situação em que se pode sentir muito excitado, eufórico, agitado, entusiasmado ou hiperactivo. A mania está associada a uma doença chamada «perturbação bipolar». {Nome do Medicamento} pode ser utilizado quando o lítio não pode ser usado.

2. ANTES DE TOMAR {NOME DO MEDICAMENTO}

Tome especial cuidado com {NOME DO MEDICAMENTO}

Um pequeno número de pessoas tratadas com antiepilépticos tal como <substância activa> apresentaram pensamentos de fazer mal a si próprias ou de se matarem. Se em qualquer momento tiver estes pensamentos, contacte imediatamente o seu médico.

Crianças e adolescentes

Crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos:

{Nome do Medicamento} não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos para o tratamento da mania.

Gravidez e aleitamento

Gravidez

Episódios maníacos em perturbação bipolar

Não deve tomar este medicamento se estiver grávida ou se for uma mulher em idade fértil, a menos que tal tenha sido explicitamente indicado pelo seu médico. Se for uma mulher em idade fértil, deverá utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento.

Aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

O ácido valpróico passa para o leite materno. No entanto, como só são detectadas pequenas quantidades, estas geralmente não apresentam qualquer risco para a criança e o desmame não é habitualmente necessário.

3. COMO TOMAR {NOME DO MEDICAMENTO}

Mania

A dose diária deve ser determinada e controlada individualmente pelo seu médico. ~~A dose diária deve ser determinada de acordo com a idade e peso corporal.~~

Dose inicial

A dose diária inicial recomendada é de 750 mg. Adicionalmente, em ensaios clínicos uma dose inicial de 20 mg de valproato de sódio/kg de peso corporal também apresentou um perfil de segurança aceitável. A dose deve ser aumentada tão rapidamente quanto possível para atingir a dose terapêutica mais baixa que produz o efeito clínico desejado.

Dose diária média

As doses diárias médias recomendadas variam, habitualmente, entre 1000 mg e 2000 mg.

<Ácido Valpróico ratiopharm 300mg comprimidos de Liberação prolongada>

As doses diárias recomendadas variam, habitualmente, entre 1000 mg e 2000 mg (3 ½ e 6 ½ comprimidos). A dose diária deve ser adaptada individualmente à resposta clínica para estabelecer a dose mínima eficaz para cada doente individualmente.

<Ácido Valpróico ratiopharm 500mg comprimidos de Liberação prolongada>

As doses diárias recomendadas variam, habitualmente, entre 1000 mg e 2000 mg (2 e 4 comprimidos). A dose diária deve ser adaptada individualmente à resposta clínica para estabelecer a dose mínima eficaz para cada doente individualmente.

~~O tratamento de prevenção de mania deve ser adaptado individualmente usando a dose mínima eficaz. O seu médico vai determinar a dose certa necessária e individualmente. Por favor siga as instruções dele/dela, de outro modo não irá beneficiar totalmente do seu medicamento.~~

Crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos:

[...] não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos para o tratamento de mania.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Enjoos, sedação, perturbações extrapiramidais.

ANEXO IV

CONDIÇÕES DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

CONDIÇÕES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

As Autoridades Nacionais Competentes, coordenadas pelo Estado-Membro de referência, deverão garantir o cumprimento das seguintes condições pelos Titulares das Autorizações de Introdução no Mercado:

Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo

Os titulares da AIM deverão actualizar a Informação sobre o Medicamento de modo a incluir as secções relevantes, tal como proposto pelo CHMP, relativas à indicação alterada proposta para o tratamento de episódio maníaco associado a perturbações bipolares, quando o lítio está contra-indicado ou não é tolerado. A continuação do tratamento após episódio maníaco poderá ser considerada em doentes que tenham respondido ao tratamento com valproato para mania aguda.

Plano de Gestão de Riscos

Na sequência da Decisão da Comissão Europeia, o Plano de Gestão de Riscos deve ser submetido com qualquer novo pedido de alteração da indicação em relação ao tratamento da mania na perturbação bipolar.