BILAGA I

FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKA, ADMINISTRERINGSSÄTT AV LÄKEMEDLET SAMT INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA

Medlemsstat	**Innehavare av godkännande för försäljning**	**Namn**	**Styrka**	**Läkemedelsform**	**Administreringssätt**
Tjeckien	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 300 mg	300 mg	Depottablett	Oral användning
Tjeckien	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproat-Ratiopharm Chrono 500 mg	500 mg	Depottablett	Oral användning
Tyskland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 mg Retardtabletten	300 mg	Depottablett	Oral användning
Tyskland	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 mg Retardtabletten	500 mg	Depottablett	Oral användning
Italien	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	300 mg	Depottablett	Oral användning
Italien	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Acido valproico E sodio Valproato Ratiopharm	500 mg	Depottablett	Oral användning
Luxemburg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 300 Retardtabletten	300 mg	Depottablett	Oral användning
Luxemburg	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valproinsäure-ratiopharm chrono 500 Retardtabletten	500 mg	Depottablett	Oral användning

Medlemsstat	**Innehavare av godkännande för försäljning**	**Namn**	**Styrka**	**Läkemedelsform**	**Administreringssätt**
Nederländerna	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 300 mg	300 mg	Depottablett	Oral användning
Nederländerna	ratiopharm Nederland bv Florapark 4 2012HK Haarlem The Netherlands	Natriumvalproaat ratiopharm chrono 500 mg	500 mg	Depottablett	Oral användning
Polen	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 300 mg	199,8 mg + 87 mg	Depottablett	Oral användning
Polen	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro-ratiopharm Chrono 500 mg	333 mg + 145 mg	Depottablett	Oral användning
Portugal	Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Quinta do Pinheiro - Edifício Tejo 6° Piso P-2790-143 Portugal	Ácido Valpróico Ratiopharm 300 mg Comprimidos de libertação prolongada	300 mg	Depottablett	Oral användning
Portugal	Ratiopharm - Comércio e Indústria de Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Quinta do Pinheiro - Edifício Tejo 6° Piso P-2790-143 Portugal	Ácido Valpróico Ratiopharm 500 mg Comprimidos de libertação prolongada	500 mg	Depottablett	Oral användning

Medlemsstat	**Innehavare av godkännande för försäljning**	**Namn**	**Styrka**	**Läkemedelsform**	**Administreringssätt**
Slovakien	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valpro ratiopharm Chrono	500 mg	Depottablett	Oral användning
Förenade kungariket	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 300 mg (prolonged release) tablets	300 mg	Depottablett	Oral användning
Förenade kungariket	ratiopharm GmbH Graf-Arco-Strasse 3 89079 Ulm Germany	Valprotek CR 500 mg (prolonged release) tablets	500 mg	Depottablett	Oral användning

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV VALPROATE-RATIOPHARM CHRONO 300/500 RETARDTABLETTEN MED SYNONYMER (se bilaga I)

Bipolär sjukdom är en allvarlig psykisk sjukdom som kännetecknas av maniska perioder omväxlande med perioder av depression. Denna återkommande affektiva sjukdom leder till svår oro och dysfunktion och är en av de 30 vanligaste orsakerna till funktionsnedsättning i hela världen.

Behandlingen av bipolär sjukdom består av behandling av den aktuella humörsvängningen och förebyggande av recidiv av humörsvängningar. Patogenesen vid bipolär sjukdom är oklar, men man vet att humörstabiliserade läkemedel, till exempel valproat, kan förhindra att sjukdomen återkommer.

Det humörstabiliserande läkemedel som använts längst är litium, som därför är ett naturligt förstahandsval. Aktuella siffror tyder dock på att upp till 40 procent av patienterna med bipolär sjukdom inte svarar eller svarar otillräckligt på behandling med litium. Dessutom medför användningen av denna substans en betydande risk på grund av det smala terapeutiska fönstret. Antikonvulsiva medel används i allt högre grad som alternativ.

Valproat är ett välkänt läkemedel mot epilepsi. I de flesta av EU:s medlemsstater är valproat också godkänt (som valproinsyra, natriumvalproat och valproatseminatrium) för behandling av patienter med bipolär sjukdom (godkänt i 25 europeiska länder och i 21 länder som förstahandsindikation).

Nederländerna uttryckte betänkligheter om effekten och säkerheten för Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (med synonymer) vid akut behandling av maniska episoder och förebyggande av recidiv av humörsvängningar hos patienter med bipolär sjukdom. Man betonade att även om indikationen finns i många medlemsstater har någon bibehållen effekt både vid akut mani och förebyggande av återkommande humörsvängningar inte tydligt påvisats i välutformade kliniska prövningar som uppfyller kraven i CPMP:s meddelande om riktlinjer för klinisk undersökning av läkemedel för behandling och förebyggande av bipolär sjukdom, (CPMP/EWP/567/98).

1. Effekt

1.1 *Mani*

Innehavarna av godkännandet för försäljning lämnade in flera publicerade studier till stöd för indikationen för bipolär sjukdom. Beläggen för effekten av valproat vid behandling av bipolär sjukdom kommer från 16 randomiserade, jämförande dubbelblinda eller öppna kliniska prövningar.

Dessa studier omfattade nära 2 500 patienter varav drygt 1 400 fick valproat. Denna mängd data är en av de största från kliniska prövningar gällande farmakoterapin vid bipolär sjukdom. Dessutom har valproat använts som jämförande referensbehandling i många fas III-studier av atypiska antipsykotiska läkemedel för behandling och förebyggande av mani.

Utifrån de tillhandahållna litteraturreferenserna kan man slå fast att det finns bevis för effekten av valproat vid akut behandling av maniska episoder, vilken har påvisats i placebokontrollerade treveckorsstudier. Det finns också vissa belägg för bibehållen effekt vid behandling av akuta maniska episoder (upp till 12 veckor). Tolvveckorsstudierna omfattar dock ingen placebogrupp, vilket är en brist. De utförda studierna påvisar alltså effekten av valproat vid behandling av akut mani under 21 dagar, men det finns inga fullständiga bevis för bibehållen effekt vid behandling i upp till 12 veckor.

Enligt CHMP:s rekommendation för Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten med synonymer bör indikationen anpassas enligt följande på grund av begränsningar och brister i data från kliniska prövningar:

> *”Behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom när litium är kontraindicerat eller inte tolereras. Fortsatt behandling efter den maniska episoden kan övervägas för patienter som har svarat på valproat vid akut mani.”*

För ovannämnda indikation är nytta-risk-förhållandet positivt.

1.2 *Förebyggande av recidiv av humörsvängningar*

När det gäller förebyggande av recidiv av humörsvängningar bygger bevisen för effekten av valproat främst på två dubbelblinda studier med en underhållsperiod på 52 veckor respektive 20 månader (Bowden m.fl., 2000 och Calabrese m.fl., 2005).

Bowdenstudien, som var litium- och placebokontrollerad, påvisade inte någon statistiskt signifikant skillnad när det gäller det primära resultatkriteriet (tid till recidiv av någon humörsvängning), men de patienter som behandlades med valproat uppvisade bättre resultat för flera sekundära resultatmått än de som behandlades med litium eller placebo. Efter 12 månaders behandling efter en manisk indexepisod befann sig 41 procent av de patienter som behandlades med valproat fortfarande i remission, jämfört med 24 procent av patienterna i litiumgruppen och 13 procent av patienterna i placebogruppen. Post hoc-analyser gjordes av den omfattande Bowdenstudien. I den ursprungliga analysen skiljde sig tiden till recidiv av någon humörsvängning respektive depressiv episod inte på något signifikant sätt inom de tre behandlingsgrupperna, men post hoc-analyser visade att patienter som behandlats med valproat inte alls avbröt studien lika ofta som de placebobehandlade patienterna till följd av en humörsvängning eller en depressiv episod. I jämförelse med de litiumbehandlade patienterna var denna skillnad dock inte statistiskt signifikant.

I Calabresestudien med två grupper (2005) uppvisade patienterna i valproatgruppen bättre resultat för flera effektparametrar jämfört med litiumgruppen (på ett sätt som inte var statistiskt signifikant). Däremot fick avsevärt fler patienter i litiumgruppen olika biverkningar (skakningar, polyuri, polydipsi) jämfört med valproatgruppen. Den senare studien skulle kunna kritiseras för att den inte var placebokontrollerad, men användningen av litium vid bipolär sjukdom, framför allt för att förebygga recidiv, är en etablerad behandlingsform.

Sammanfattningsvis har recidivförebyggande av mani och depression inte påvisats. De två recidivförebyggande studierna är tillräckligt långa och har ett aktivt jämförelseläkemedel i enlighet med de europeiska riktlinjerna. I en av studierna saknas dock en liten placebogrupp, vilket är en brist som gör att det råder tvivel om resultatens giltighet. Dessutom har tiden till recidiv av maniska och depressiva episoder inte visat på några skillnader. Beläggen för effekten av valproat vid förebyggande av humörsvängningar är därför inte helt övertygande enbart utifrån de utförda kliniska studierna.

1.3 *Kemiska former och sammansättningar av valproat*

Utifrån inlämnade data kan man inte utesluta att effekten av valproat för den aktuella indikationen beror på läkemedlets kemiska form eller sammansättning. Enligt klinisk praxis och dosrekommendationer ska dessutom den dagliga dosen anpassas individuellt till det kliniska svaret inom ett visst dosintervall och den lägsta effektiva dosen ska tillämpas för förebyggande av recidiv av bipolär sjukdom. Av teoretiska skäl kan dock sammansättningar med långsam frisättning vara fördelaktiga för följsamheten och för att undvika höga plasmanivåer som kan åtföljas av frekventa biverkningar. CHMP rekommenderade därför att valproat vid den indicerade behandlingen av akuta episoder begränsas till (fasta orala) sammansättningar med modifierad frisättning.

2 Säkerhet

Tillgängliga studier om användning av valproat för behandling av patienter med bipolär sjukdom har visat att läkemedlet i allmänhet tolererades väl och inte föranledde några oväntade säkerhetsbetänkligheter. Säkerhetsprofilen för valproat är väl beskriven utifrån fyrtio års erfarenhet av behandling av epilepsi. De potentiella allvarliga säkerhetsbetänkligheterna avser främst nedsatt leverfunktion och pankreatit. Under övervakningen efter godkännandet för försäljning har inga oväntade signaler identifierats. Studier har visat att valproat kan användas säkert i kombination med antipsykotiska läkemedel. Vidare har inga särskilda säkerhetsproblem fastställts i studier där samtidig behandling med antidepressiva läkemedel har getts till patienter med bipolär sjukdom.

Biverkningar

Enligt den litteratur som lagts frams samt den erfarenhet som gjorts efter godkännandet för försäljning föreslås att biverkningarna ”illamående”, ”trötthet” och ”extrapyramidala symtom” läggs till i produktresuméns avsnitt 4.8 Biverkningar. Innehavarna av godkännandet för försäljning ska kontrollera sina respektive säkerhetsdatabaser och lägga till förekomstfrekvens för ovanstående biverkningar.

Kemiska former och sammansättningar av valproat

När det gäller sammansättningen finns det belägg för att enterokapslar kan ge vissa säkerhetsfördelar jämfört med en sammansättning med omedelbar frisättning.

Graviditet

Genom exponering för valproat i livmodern har man påvisat en teratogen risk vid användning av valproat hos gravida kvinnor som innefattar risken för försenad intellektuell utveckling. Valproat ska därför inte ges till kvinnor som planerar att bli gravida för behandling av maniska episoder om inte säkrare alternativ visar sig vara ineffektiva eller inte tolereras. Fertila kvinnor måste använda en effektiv preventivmetod.

Självmordsbenägenhet

År 2008 fastställde arbetsgruppen för läkemedelssäkerhet (PhVWP) att alla läkemedel mot epilepsi kan vara förenade med en låg risk för självmordstankar och självmordsbeteende, detta mot bakgrund av resultaten av det amerikanska läkemedelsverkets (FDA:s) metaanalys av data från kliniska prövningar av läkemedel mot epilepsi samt utifrån spontana rapporter och rapporter i litteraturen. Utifrån de bevis som lagts fram för PhVWP enades man om att produktresuméerna för samtliga läkemedel mot epilepsi inom Europeiska unionen bör ändras så att de innehåller en varning om självmordsbenägenhet.

2.2 Riskhanteringsplan

Behovet av en riskhanteringsplan diskuterades med innehavarna av godkännande för försäljning. Eftersom inte alla godkända valproatläkemedel i de olika EU-medlemsstaterna omfattar indikationen för bipolär sjukdom föreslår CHMP följande:

Innehavarna av godkännande för försäljning för godkända läkemedel med valproat som ansöker om den nya indikationen ska lämna in en riskhanteringsplan till de nationella behöriga myndigheterna i respektive medlemsstat. Riskhanteringsplanens innehåll, mål och genomförande ska diskuteras mellan den berörda innehavaren av godkännandet för försäljning och de nationella behöriga myndigheterna och man ska enas om och genomföra planen.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉERNA

CHMP har rekommenderat att godkännandena för försäljning av de läkemedel som anges i bilaga I, för vilka ändringarna i de berörda avsnitten i produktresumén och bipacksedeln beskrivs i bilaga III, och i enlighet med villkoren i bilaga IV, ska kvarstå av följande skäl:

- Kommittén beaktade det hänskjutande som gjorts enligt artikel 6 i kommissionens förordning (EG) nr 1084/2003 för Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (med synonymer) och som inletts av Nederländerna.

- Kommittén beaktade alla tillgängliga data som lämnats in om effekt och säkerhet för Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (med synonymer) för behandling av mani vid bipolär sjukdom samt vid förebyggande av recidiv av humörsvängningar.

- Kommittén fann att nytta-risk-förhållandet för Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (med synonymer) är positivt vid den föreslagna ändrade indikationen för behandling av mani vid bipolär sjukdom när litium är kontraindicerat eller inte tolereras. Fortsatt behandling efter den maniska episoden kan övervägas för patienter som har svarat på läkemedlet vid akut mani.

- Kommittén fann att produktinformationen för alla Valproate-ratiopharm chrono 300/500 mg Retardtabletten (med synonymer) bör ändras så att den innehåller information om behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom när litium är kontraindicerat eller inte tolereras och rekommenderade därför att de berörda avsnitten i produktresumén och bipacksedeln ändras i enlighet med detta.

  När den aktuella indikationen har beviljats ska innehavarna av godkännanden för försäljning dessutom lämna in en riskhanteringsplan till de nationella behöriga myndigheterna för utvärdering.

Av samma skäl har CHMP rekommenderat att den ändring för vilken produktresumén och bipacksedeln anges i bilaga III för Valproate-ratiopharm chrono 300/500 Retardtabletten med synonymer (se bilaga I) beviljas.

BILAGA III

ÄNDRINGAR TILL PRODUKTRESUMÉ OCH BIPACKSEDEL

Anm.: Dessa ändringar av produktresumén och bipacksedeln gäller vid tidpunkten för kommissionens beslut. Efter kommissionens beslut kommer behöriga myndigheter i medlemsstaterna att vid behov uppdatera produktinformationen.

PRODUKTRESUMÉ

ÄNDRINGAR SOM SKA INFÖRAS I RESPEKTIVE AVSNITT AV PRODUKTRESUMÉN FÖR [VARUMÄRKESNAMN] 300/500 MG DEPOTTABLETTER OCH ASSOCIERADE NAMN

4.1 TERAPEUTISKA INDIKATIONER

[…]

Behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom när litium är kontraindicerat eller inte tolereras.
Fortsatt behandling efter den maniska episoden kan övervägas hos patienter som har svarat på <valproat> vid akut mani.
[…]

4.2 DOSERING OCH ADMINISTRERINGSSÄTT

Maniska episoder vid bipolär sjukdom

Till vuxna
Den dagliga dosen ska bestämmas och kontrolleras individuellt av behandlande läkare.
Den rekommenderade startdosen är 750 mg. Vid kliniska prövningar har även en startdos på 20 mg <valproate>/kg kroppsvikt visat en acceptabel säkerhetsprofil. Depotformuleringar kan ges en eller två gånger dagligen. Dosen bör ökas så snabbt som möjligt för att uppnå lägsta terapeutiska dos som ger önskad klinisk effekt. Den dagliga dosen ska anpassas till den kliniska responsen så att lägsta effektiva dos uppnås för varje enskild patient.
Genomsnittlig daglig dos varierar vanligen mellan 1 000 och 2 000 mg <valproate>. Patienter som får dagliga doser överstigande 45 mg/kg kroppsvikt ska övervakas noggrant.
Fortsatt behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom ska anpassas individuellt till lägsta effektiva dos.

Till barn och ungdomar
Säkerhet och effekt hos {fantasinamn} för behandling av maniska episoder vid bipolär sjukdom har ännu inte utvärderats hos patienter under 18 år.

[…]

Administreringsmetod och varaktighet

Depottabletterna ska helst tas 1 timme före måltid (på tom mage före frukost). Om gastrointestinala biverkningar uppstår på grund av behandlingen ska depottabletterna tas under eller efter måltid. De ska sväljas hela eller delade i halvor, ej tuggas, och intas med rikligt med vätska (t.ex. ett glas vatten).

Behandlande läkare avgör behandlingens varaktighet.

<u>Anfall</u>
Antiepileptisk behandling är alltid en långtidsbehandling.
En specialistläkare (neurolog, neuropediatriker) ska besluta individuellt för varje patient om dostitrering, behandlingens varaktighet och utsättande av **[VARUMÄRKESNAMN].** Normalt när det gäller behandling av anfall ska ingen dosreducering eller utsättande av läkemedlet göras förrän patienten har varit anfallsfri under minst två till tre år. Utsättande av läkemedlet ska ske genom gradvis minskande doser under ett till två år.
Barn kan tillåtas ”växa ur” dosen per kilo kroppsvikt istället för att åldersrelaterade dosförändringar görs.
Resultaten från EEG-undersökningar ska i sådana fall inte försämras.
Erfarenhet från långtidsanvändning av **[VARUMÄRKESNAMN]** är begränsad, särskilt för barn under 6 år.

[…]

4.4 VARNINGAR OCH FÖRSIKTIGHET

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för <aktiv substans>. Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.
[…]

4.6 GRAVIDITET OCH AMNING

Maniska episoder vid bipolär sjukdom
[VARUMÄRKESNAMN] ska användas under graviditet och av kvinnor i fertil ålder endast då det är absolut nödvändigt (dvs. i situationer när andra behandlingar är ineffektiva eller inte tolereras). Fertila kvinnor skall använda effektiv preventivmetod under behandlingen.

4.8 BIVERKNINGAR

Illamående, trötthet, extrapyramidala rubbningar.

BIPACKSEDEL

ÄNDRINGAR SOM SKA INFÖRAS I RESPEKTIVE AVSNITT AV BIPACKSEDELN FÖR [VARUMÄRKESNAMN] 300/500 MG DEPOTTABLETTER OCH ASSOCIERADE NAMN

1. VAD {FANTASINAMN} ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

{Fantasinamn} är ett läkemedel för behandling av […] och mani.

{Fantasinamn} används för behandling av

[…]

~~- akut mani och för förebyggande av recidiv hos patienter med bipolär sjukdom~~
- Mani innebär ett tillstånd av stark upphetsning, upprymdhet, upprördhet, entusiasm eller hyperaktivitet. Mani förekommer vid en sjukdom som kallas ”bipolär sjukdom”. {Fantasinamn} kan användas när man inte kan ta litium.

2. INNAN DU ANVÄNDER {FANTASINAMN}

Var särskilt försiktig med {FANTASINAMN}
Ett litet antal personer som behandlas med läkemedel mot epilepsi som t ex <aktiv substans> har haft tankar på att skada sig själva eller begå självmord. Om du någon gång får dessa tankar, kontakta omedelbart din läkare.

Barn och ungdomar
Barn och ungdomar under 18 år:
{Fantasinamn} skall inte användas till barn och ungdomar under 18 år för behandling av mani.

Graviditet och amning

Graviditet

Maniska episoder vid bipolär sjukdom
Du ska inte ta detta läkemedel om du är gravid eller kvinna i fertil ålder om inte din läkare uttryckligen tillrått dig att göra detta. Om du är kvinna i fertil ålder måste du använda effektiv preventivmetod under behandlingen.

Amning
Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Valproinsyra utsöndras i bröstmjölk. Eftersom det dock handlar om mycket små mängder utgör detta oftast inte någon risk för barnet och amningen behöver normalt inte avbrytas.

3. HUR DU TAR {FANTASINAMN}

Mani
Den dagliga dosen ska bestämmas och kontrolleras individuellt av din läkare. ~~Den dagliga dosen bestäms enligt ålder och kroppsvikt.~~

Startdos

Den rekommenderade startdosen är 750 mg dagligen. Vid kliniska prövningar har även en startdos på 20 mg natriumvalproat/kg kroppsvikt visat en acceptabel säkerhetsprofil. Dosen bör höjas så snabbt som möjligt för att uppnå lägsta terapeutiska dos som ger önskad klinisk effekt.

Genomsnittlig dagsdos
Rekommenderad daglig dos varierar mellan 1 000 och 2 000 mg.

<[VARUMÄRKESNAMN] 300 DEPOTTABLETTER >
Rekommenderad daglig dos varierar mellan 1 000 mg och 2 000 mg (3 ½ till 6 ½ tabletter). Den dagliga dosen ska anpassas ~~individuellt~~ till den kliniska responsen så att lägsta effektiva dos uppnås för varje enskild patient.

<[VARUMÄRKESNAMN] 500 DEPOTTABLETTER >
Rekommenderad daglig dos varierar mellan 1 000 mg och 2 000 mg (2 till 4 tabletter). Den dagliga dosen ska anpassas ~~individuellt~~ till den kliniska responsen så att lägsta effektiva dos uppnås för varje enskild patient.

~~Förebyggande behandling av mani anpassas individuellt till lägsta effektiva dos.~~
~~Läkaren bestämmer den exakta dos som krävs på individuell basis.~~
~~Följ hans/hennes anvisningar. I annat fall kommer du inte att helt dra nytta av ditt läkemedel.~~

Barn och ungdomar under 18 år:
[…] skall inte användas till barn och ungdomar under 18 år för behandling av mani.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Illamående, trötthet, extrapyramidala rubbningar.

BILAGA IV

VILLKOR FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

VILLKOR FÖR GODKÄNNANDEN FÖR FÖRSÄLJNING

Nationella behöriga myndigheter ska under samordning av referensmedlemsstaten se till att följande villkor uppfylls av innehavarna av godkännanden för försäljning:

Produktresumén och bipacksedeln

Innehavarna av godkännanden för försäljning ska aktualisera produktinformationen så att den omfattar de berörda avsnitt som föreslagits av CHMP när det gäller den föreslagna ändrade indikationen för behandling av mani vid bipolär sjukdom när litium är kontraindicerat eller inte tolereras. Fortsatt behandling efter den maniska episoden kan övervägas för patienter som har svarat på läkemedlet vid akut mani.

Riskhanteringsplan

I enlighet med Europeiska kommissionens beslut ska riskhanteringsplanen lämnas in för varje ny ansökan om utökande av indikationen för behandling av mani vid bipolär sjukdom.