

ПРИЛОЖЕНИЕ II

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКИТЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКИТЕ, ПРЕДСТАВЕНИ ОТ
ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

ОБЩО РЕЗЮМЕ НА НАУЧНАТА ОЦЕНКА НА ПРОДУКТИ, СЪДЪРЖАЩИ ВАЛПРОЕВА КИСЕЛИНА/ВАЛПРОАТ (вж. Приложение I)

Биполярното разстройство е тежко психично заболяване, което се характеризира с повтарящи се манийни и депресивни епизоди. Като рецидивиращо афективно разстройство то води до значителен дистрес и дисфункция и се нарежда сред първите 30 причини в света за инвалидност.

Лечението на биполярно разстройство включва овладяване на текущия епизод на промяна в настроението и предотвратяване на рецидиви на следващи епизоди. Патогенезата на биполярното разстройство не е изяснена, но е известно, че стабилизатори на настроението като валпроат (*valproate*) могат да предотвратят рецидиви.

Сред стабилизаторите на настроение литий (*lithium*) се употребява най-отдавна и поради това представлява разумен първи избор. Наскоро обаче е изчислено, че до 40% от пациентите с биполярно разстройство не се повлияват или се повлияват недостатъчно от подходящо лечение с литий. Освен това е налице значителен риск поради тесния терапевтичен прозорец на веществото. Антиконвулсантите се употребяват все по-често като алтернативна терапия.

Валпроат е добре познато антиепилептично вещество. В повечето държави-членки на ЕС валпроат е одобрен (като валпроева киселина, натриев валпроат и валпроат семинатрий) и за лечение на пациенти с биполярно разстройство (одобрен в 25 европейски страни, а в 21 страни с показание за лечение от първа линия).

Нидерландия изразява опасения по отношение на ефикасната и безопасна употреба на лекарствените продукти, съдържащи валпроева киселина/валпроат, за лечение в остра фаза на манийни епизоди и предотвратяване на рецидиви на епизоди на промяна в настроението при пациенти с биполярно разстройство. Подчертава се, че показанието е налице в много държави-членки, но въпреки това не е категорично доказана устойчива ефикасност при остра мания и за предотвратяване на рецидиви на епизоди на промяна в настроението в добре конструирани клинични изпитвания, отговарящи на изискванията съгласно Ръководството на СРМР за клинично изследване на лекарствени продукти за лечение и превенция на биполярно разстройство (СРМР/EWP/567/98).

1. Ефикасност

1.1 Мания

ПРУ предоставят няколко публикувани проучвания в подкрепа на показанието за биполярно разстройство. Доказателствата за ефикасността на валпроат при лечение на биполярно разстройство се основават на шестнадесет рандомизирани, сравнителни, двойно-слепи или отворени клинични изпитвания.

Тези проучвания обхващат приблизително 2500 пациенти, от които над 1400 приемат валпроат. По тази причина те съставляват една от най-големите съвкупности от данни от клинични изпитвания, свързани с фармакотерапията на биполярното разстройство. В допълнение, валпроат е използван като референтно сравнително лечение в много фаза III проучвания на атипични антипсихотични лекарства за лечение и превенция на мания.

Въз основа на предоставените справки от научната литература може да се заключи, че има доказателства за ефикасността на валпроат за лечение в остра фаза на манийни епизоди, доказана в плацебо контролирани проучвания с продължителност три седмици. Има също доказателства за поддържане на ефекта при лечение на остър маниен епизод (до 12 седмици), въпреки че при 12-седмичните проучвания липсва плацебо група, което е недостатък. С други думи, проведените проучвания показват ефикасността на валпроат за лечение на остра мания в продължение на 21 дни, но доказателствата за поддържане на ефекта от лечението до 12 седмици се считат за непълни.

В съответствие с препоръката на СНМР за лекарствени продукти, съдържащи валпроат, показанието трябва да се адаптира поради ограниченията и недостатъците на данните от клиничните изпитвания, тъй като анализът е базиран на относително по-стари клинични проучвания, както следва:

„Лечение на маниен епизод при биполарно разстройство, когато литий е противопоказан или не се толерира. Продължаване на лечението след маниен епизод може да се обмисли при пациенти, които са се повлияли от валпроат при лечението на остра мания.“

1.2 Предотвратяване на рецидиви на епизоди на промяна в настроението

По отношение на предотвратяването на рецидиви на епизоди на промяна в настроението доказателствата за ефикасността на валпроат се основават главно на две двойно-слепи проучвания, съответно с поддържащ период от 52 седмици и 20 месеца (Bowden *et al.*, 2000 г. и Calabrese *et al.*, 2005).

Докато проучването на Bowden, което е литий- и плацебо контролирано, не показва статистически значима разлика по отношение на критерия за основен показател (време до повторна поява на всеки епизод), пациентите, лекувани с валпроат, показват по-добри резултати по няколко критерия за вторични показатели в сравнение с пациентите, лекувани с литий или плацебо. След 12 месеца на лечение, последващо първоначален маниен епизод, 41% от пациентите, лекувани с валпроат, все още са в ремисия, в сравнение с 24% от пациентите в групата с литий и 13% от пациентите в групата с плацебо. В обширното проучване на Bowden са проведени *post-hoc* анализи. Докато в първоначалния анализ времето до поява на рецидив на епизод на промяна в настроението или депресивен епизод не се различава съществено в трите групи на лечение, *post-hoc* анализите показват, че пациентите, лекувани с валпроат, отпадат значително по-рядко от пациентите, лекувани с плацебо, поради епизод на промяна в настроението, а съответната разлика не е статистически значима при сравнение с пациентите, лекувани с литий.

В проучването с две групи, проведено от Calabrese и съавт. (2005), пациентите в групата на валпроат показват по-добри резултати в редица параметри, засягащи ефикасността, в сравнение с групата на литий (при липса на статистическа значимост), но значително повече пациенти в групата на литий показват различни нежелани реакции (тремор, полиурия, полидипсия) в сравнение с групата на валпроат. Може да бъде отправена критика, че последното проучване не е плацебо контролирано, но употребата на литий при биполарно разстройство, особено за предотвратяване на рецидиви, е установен стандарт на лечение.

В заключение, предотвратяването на рецидиви на мания не е доказано. Двете проучвания за предотвратяване на рецидиви са с достатъчна продължителност и имат активна контрола, както се изисква в европейските насоки. Въпреки това в едното от тях липсва малка плацебо група, което е недостатък и води до съмнения във валидността на резултатите. В допълнение, времето до рецидив на манийни събития не показва статистически значими разлики. Поради това доказателствата за ефективността на валпроат за предотвратяване на епизоди на промяна в настроението въз основа на извършените клинични проучвания не са напълно убедителни.

1.3 Химични и лекарствени форми на валпроат

Въз основа на предоставените данни не може да се направи заключението, че ефикасността на валпроат в заявеното показание зависи от химичната или лекарствената форма. Нещо повече, според клиничната практика и препоръките за дозиране дневната доза трябва да се адаптира индивидуално в зависимост от клиничния отговор при конкретен режим на дозиране и да се използва най-ниската ефективна доза за предотвратяване на рецидив на биполарно разстройство. По теоретични причини лекарствените форми със забавено освобождаване могат да имат преимущество по отношение на придържане към лечението от страна на пациентите, а също за избягване на високи плазмени пикове, които могат да бъдат придружени от чести нежелани реакции.

2 Безопасност

2.1. Обща безопасност

Наличните проучвания за употребата на валпроат за лечение на пациенти с биполарно разстройство показват, че лекарството се понася добре и не навеждат на неочаквани опасения, свързани с безопасността. Показателите за безопасност на валпроат са добре характеризирани вследствие на четиридесетгодишния опит в лечението на епилепсия. Основните потенциално сериозни опасения, свързани с безопасността, са свързани с чернодробната дисфункция и панкреатит. Не са набелязани неочаквани сигнали от наблюденията след пускане на пазара. Специализирани проучвания показват, че валпроат може да се използва безопасно в комбинация с антипсихотични лекарства. Нещо повече, в проучванията, при които на пациенти с биполарно заболяване е приложено комбинирано лечение с антидепресант, не са установени специфични проблеми, свързани с безопасността.

Нежелани събития

Вследствие представената литература и опита след пускане на пазара се предлага към точка 4.8 „Нежелани лекарствени реакции“ на КХП да се добавят нежеланите събития „гадене“, „седация“ и „екстрапирамидални нарушения“. ПРУ трябва да направят справка със своите бази данни, свързани с безопасността, и да добавят подходяща честота на поява на гореспоменатите допълнителни нежелани събития.

Бременност

След вътреутробна експозиция на валпроат е установен тератогенен риск, свързан с употребата на валпроат при бременни жени, включително възможност от забавено умствено развитие. Поради това при бременни жени или жени, които планират бременност, валпроат не трябва да се използва за лечение на манийни епизоди, освен ако по-безопасните алтернативи се окажат неефективни или не се толерират. Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция.

Суицидност

През 2008 г., с оглед на резултатите от мета-анализа на данните от клиничните изпитвания за антиепилептични лекарства на Американската агенция по храните и лекарствата (FDA) и в светлината на спонтанните доклади и докладите от научната литература, Работната група по фармакологична бдителност към СНМР заключава, че всяко антиепилептично лекарство може да бъде свързано с нисък риск от суицидна идеация и поведение. Въз основа на доказателствата, с които разполага Работната група по проследяване на лекарствената безопасност, се приема, че КХП на всички антиепилептични средства в рамките на

Европейския съюз трябва да се променят по отношение на суицидността, като се добави предупреждение.

2.2 План за управление на риска

Необходимостта от План за управление на риска е обсъдена с ПРУ. Като се има предвид, че в различните държави-членки на ЕС разрешените продукти, съдържащи валпроат, могат да имат или да нямат показанието за биполарно разстройство, CHMP се съгласява със следното:

ПРУ на разрешени продукти, съдържащи валпроева киселина/валпроат, които кандидатстват за новото показание, трябва да представят План за управление на риска на националните компетентни органи на съответните държави-членки. Съответните ПРУ и национални компетентни органи обсъждат съвместно съдържанието, целите и изпълнението на плана.

3 Преразглеждане

Множество ПРУ подават писмени заявления до Европейската агенция по лекарствата до 27 февруари 2010 г., за да поискат преразглеждане на становището. Подробните основания за исканото преразглеждане са подадени до Агенцията до 13 април 2010 г.

Основанията за преразглеждане са свързани главно с приложението, а не с научни основания. Всички ПРУ изразяват съгласие с препоръчаните изменения на КПХ, като разбират, че промените, свързани с показанието при биполарни разстройства, се отнасят за онези притежатели на разрешение за употреба, които кандидатстват за новото променено показание. Въз основа на известните показатели за безопасност за валпроат, ПРУ не са съгласни да предоставят План за управление на риска. Освен това ПРУ се отнасят до факта, че сироп и перорални разтвори са също одобрени за лечение на биполарно разстройство в някои държави-членки.

Имайки предвид подробните основания за преразглеждане, представени от ПРУ в писмен вид, CHMP се съгласява, че промените, свързани с показанието биполарни разстройства, се отнасят за онези притежатели на разрешение за употреба, които кандидатстват за новото променено показание. Освен това, когато кандидатстват за новото показание, ПРУ трябва да предоставят План за управление на риска до националните компетентни органи за оценка, където е приложимо. CHMP се съгласява, че препоръките са приложими за всички форми за перорална употреба.

Научните заключения за становището на CHMP от 17 декември 2009 г. са съответно коригирани.

ОСНОВАНИЯ ЗА ИЗМЕНЕНИЕ НА КРАТКИТЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ НА ПРОДУКТА И ЛИСТОВКИТЕ

Като се има предвид, че:

- Комитетът разглежда сезирането съгласно член 31 от Директива 2001/83/ЕО, както е изменена, за лекарствени продукти, съдържащи валпроева киселина/валпроат, иницирано от Нидерландия.
- Комитетът взема предвид основанията за преразглеждане, подадени до 13 април 2010 г., от различните ПРУ за лекарствени продукти, съдържащи валпроева киселина/валпроат, както и обсъждането в рамките на Комитета;

- Комитетът разглежда всички предоставени налични данни за ефикасността и безопасността на продукти, съдържащи валпроева киселина/валпроат, за лечение на мания при биполарно разстройство и за предотвратяване на рецидиви на епизоди на промяна в настроението.
- Комитетът заключава, че лекарствените продукти, съдържащи валпроева киселина/валпроат, имат положително съотношение полза/риск за предложеното изменено показание: *„лечение на маниен епизод при биполарно разстройство, когато литий е противопоказан или не се толерира. Продължаване на лечението след маниен епизод може да се обмисли при пациенти, които са се повлияли от валпроат при лечението на остра мания“*.
- Комитетът заключава, че продуктова информация за всички лекарствени продукти, съдържащи валпроева киселина/валпроат, следва да бъде изменена и да включва информация за лечение на маниен епизод при биполарно разстройство, когато литий е противопоказан или не се толерира, и поради това препоръчва измененията на съответните точки в кратката характеристика на продукта и листовката. В допълнение, СНМР разглежда показателите за безопасност на валпроева киселина/валпроат при това показание и препоръчва някои изменения на информацията за продукта по отношение на риска от суицидна идеация и поведение, употребата при бременност и включването на гадене, седация и екстрапирамидални ефекти като нежелани реакции.

Освен това при кандидатстване за новото показание ПРУ трябва да предостави План за управление на риска за оценка на националните компетентни органи, където е приложимо.

В резултат на това СНМР препоръчва запазване на разрешенията за употреба за лекарствените продукти, посочени в Приложение I, за които измененията на съответните точки в кратката характеристика на продукта и листовките са посочени в Приложение III, и в съответствие с условията, посочени в Приложение IV.