

PŘÍLOHA II

VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH PŘEDKLÁDANÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

VĚDECKÉ ZÁVĚRY

CELKOVÉ SHRNTÍ VĚDECKÉHO HODNOCENÍ LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ OBSAHUJÍCÍCH KYSELINU VALPROOVOU/VALPROÁT (viz Příloha I)

Bipolární porucha je závažná duševní porucha charakterizovaná opakovanými epizodami mánie a deprese, která jakožto rekurentní afektivní onemocnění působí výrazné obtíže a dysfunkce a celosvětově se řadí mezi 30 nejčastějších příčin invalidity.

Léčba bipolární poruchy zahrnuje zvládnutí právě probíhající epizody změněné nálady a prevenci opětovného výskytu příštích epizod změněné nálady. Ačkoli patogeneze bipolární poruchy není jasná, ví se, že stabilizátory nálady, jako je například valproát, mohou zabránit její recidivě.

Nejdéle používaným stabilizátorem nálady je lithium, a je proto logicky lékem první volby. V poslední době se však odhaduje, že až 40 % pacientů s bipolární poruchou na adekvátní léčbu lithiem neodpovídá dostatečně. Z důvodu úzkého terapeutického okna této látky navíc při léčbě lithiem existuje značné riziko. Alternativou se čím dál častěji stávají antikonvulsiva.

Valproát je známá antiepileptická látka. Ve většině členských států EU je valproát (ve formě kyseliny valproové, valproátu sodného, valproátu semisodného) schválen také pro léčbu pacientů s bipolární poruchou (schválen ve 25 státech Evropy, ve 21 státech má indikaci jako lék první volby).

Nizozemsko vyjádřilo obavy týkající se účinnosti a bezpečného použití léčivých přípravků obsahujících kyselinu valproovou/valproát při akutní léčbě manických epizod a prevenci rekurence epizod změněné nálady u pacientů s bipolární poruchou. Bylo zdůrazněno, že ačkoli tato indikace v mnoha členských státech existuje, trvalá účinnost jak při akutní mánii, tak i při prevenci recidivy epizod změněné nálady nebyla dosud jasně prokázána ve správně navržených klinických studiích, které splňují požadavky Pokynů výboru CPMP pro klinické hodnocení léčivých přípravků určených pro léčbu a prevenci bipolární poruchy (CPMP/EWP/567/98).

1. Účinnost

1.1 Mánie

Na podporu indikace bipolární poruchy předložili držitelé rozhodnutí o registraci několik publikovaných studií. Průkaz účinnosti valproátu v léčbě bipolární poruchy pochází ze šestnácti randomizovaných srovnávacích dvojitě zaslepených nebo otevřených klinických studií.

Těchto studií se zúčastnilo téměř 2 500 pacientů, z nichž více než 1 400 užívalo valproát. Toto číslo představuje jeden z největších souborů údajů z klinických studií, které souvisí s farmakologickou léčbou bipolární poruchy. Valproát byl navíc užíván jako referenční srovnávací léčba v mnoha studiích fáze III léků ze skupiny atypických antipsychotik při léčbě prevenci mánie.

Na základě poskytnuté bibliografie lze vyvodit závěr, že existuje důkaz o účinnosti valproátu při akutní léčbě manické epizody, což bylo prokázáno v třítydenních placebem kontrolovaných studiích. Existují také určité důkazy, že účinnost léčby akutní manické epizody přetrvává (až 12 týdnů), ačkoli 12týdenním studiím chyběla skupina pacientů užívající placebo, což je jistý nedostatek. Jinými slovy, *provedené studie prokazují účinnost valproátu v léčbě akutní mánie po dobu 21 dnů, avšak důkaz, že účinek této léčby přetrvává až po dobu 12 týdnů, se nepovažuje za kompletní.*

V souladu s doporučením výboru CHMP pro léčivé přípravky obsahující valproát by měla být z důvodu jistých omezení a nedostatků v údajích z klinických studií, jelikož analýza vycházela z relativně starých klinických studií, indikace upravena následovně:

„Léčba manické epizody u dospělých pacientů s bipolární poruchou, u nichž není léčba lithiem tolerována nebo je kontraindikována. Pokračování léčby po manické epizodě lze zvážit u pacientů s akutní mánií, kteří odpovídali na léčbu valproátem.“

1.2 Prevence rekurence epizod změněné nálady

Co se týče prevence rekurence epizod změněné nálady, vychází důkazy o účinnosti valproátu zejména ze dvou dvojitě zaslepených studií s délkou trvání udržovací léčby 52 týdnů, respektive 20 měsíců (Bowden *a kol.*, 2000 a Calabrese *a kol.*, 2005).

Zatímco Bowdenova studie, která byla kontrolovaná lithiem a placebem, nebyla schopna prokázat statisticky významný rozdíl, pokud jde o primární cílové kritérium (doba do rekurence jakékoli epizody změněné nálady), měli pacienti léčení valproátem lepší výsledky, co se týče sekundárních cílových parametrů, než pacienti léčení lithiem nebo placebem. Po 12 měsících léčby po indikační manické epizodě bylo stále v remisi 41 % pacientů léčených valproátem v porovnání s 24 % pacientů ve skupině užívající lithium a 13 % pacientů ve skupině užívající placebo. Byly provedeny *post-hoc* analýzy této velké Bowdenovy studie. Zatímco v původní analýze se v těchto třech léčených skupinách doba do rekurence jakékoli epizody změněné nálady, respektive epizody deprese, významně nelišila, analýzy *post-hoc* ukázaly, že pacienti léčení valproátem vystupovali kvůli epizodě změny nálady ze studie významně méně často než pacienti léčení placebem, zatímco příslušný rozdíl nebyl statisticky významný v porovnání s pacienty léčenými lithiem.

Ve dvouramenné studii provedené Calabresem a spolupracovníky (2005) si pacienti ze skupiny léčené valproátem vedli lépe v několika parametrech účinnosti v porovnání se skupinou léčenou lithiem (statisticky nevýznamně), významně více pacientů ve skupině léčené lithiem však v porovnání se skupinou léčenou valproátem pociťovalo nejrůznější nežádoucí účinky (třes, polyurie, polydipsie). Je možné kritizovat fakt, že tato druhá studie nebyla kontrolovaná placebem, avšak použití lithia je u bipolární poruchy, zejména pro prevenci rekurence, uznáváno jako standard péče.

Prevence rekurence mánie proto nebyla prokázána. Dvě studie prevence rekurence mají dostatečnou délku trvání a účinnou srovnávací látku, jak požadují evropská doporučení. Jedné studii ovšem schází krátké rameno léčené placebem, což je nedostatek, který přináší pochybnosti týkající se validity výsledků. Navíc v délce doby do rekurence manických epizod nebyly prokázány statisticky významné rozdíly. Důkaz účinnosti valproátu v prevenci epizod změněné nálady založený na výsledcích provedených klinických studií není zcela přesvědčivý.

1.3 Chemické formy a lékové formy valproátu

Na základě předložených údajů nelze vyvozovat, že účinnost valproátu v požadované indikaci závisí na chemické formě či složení. V souladu s klinickou praxí a doporučeným dávkováním by navíc denní dávka měla být individuálně upravena v příslušném dávkovacím rozmezí podle klinické odpovědi a nejnižší účinná dávka by se měla použít při prevenci rekurence bipolární poruchy. Z teoretických důvodů by mohly být lékové formy s pomalým uvolňováním výhodnější, protože lze dosáhnout lepší spolupráce pacienta a vyhnout se vysokým plazmatickým hladinám léku, které mohou být doprovázeny četnými nežádoucími účinky.

2 Bezpečnost

2.1 Celková bezpečnost

Dostupné studie zkoumající použití valproátu k léčbě pacientů s bipolární poruchou prokázaly, že lék je obecně dobře tolerován, a nevznikly žádné neočekávané obavy ohledně jeho bezpečnosti. Bezpečnostní profil valproátu je dobře charakterizován díky 40 letům zkušeností s jeho použitím při léčbě epilepsie. Hlavní potenciálně závažné obavy ohledně bezpečnosti souvisí s jaterní dysfunkcí a pankreatitidou. Při sledování po uvedení přípravku na trh nebyly zjištěny žádné neočekávané bezpečnostní signály. Studie věnující se této problematice prokázaly, že valproát je možné bezpečně používat v kombinaci s antipsychotiky. Žádné specifické obavy ohledně jeho bezpečnosti navíc nevyplynuly ani ze studií, ve kterých byla u pacientů s bipolární poruchou používána souběžná medikace antidepresiv.

Nežádoucí účinky

V souladu s uvedenou literaturou a také se zkušenostmi po uvedení přípravku na trh se navrhuje, aby byly do oddílu 4.8 „Nežádoucí účinky“ souhrnu údajů o přípravku přidány nežádoucí účinky „nauzea“, „sedace“ a „extrapyramidové poruchy“. Držitelé rozhodnutí o registraci by měli projít své příslušné bezpečnostní databáze a přidat k výše uvedeným nežádoucím účinkům odpovídající frekvenci výskytu.

Těhotenství

Po expozici valproátu *in utero* bylo zjištěno teratogenní riziko spojené s jeho používáním u těhotných žen, zahrnující možnost opožděného duševního vývoje. Valproát by proto neměl být používán k léčbě manických epizod u těhotných žen ani u žen, které těhotenství předpokládají, pokud není prokázáno, že bezpečnější alternativy léčby jsou neúčinné nebo nejsou snášeny. Ženy ve fertilním věku musejí používat účinnou antikoncepci.

Sebevražednost

Vzhledem k výsledkům meta-analýzy US FDA údajů z klinických studií antiepileptik a vzhledem ke spontánním zprávám i zprávám z literatury dospěla v roce 2008 pracovní skupina pro farmakovigilanci k závěru, že užívání jakéhokoli antiepileptického léku může být spojeno s nízkým rizikem sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování. Na základě důkazů, které měla pracovní skupina pro farmakovigilanci k dispozici, bylo schváleno, aby byly souhrny údajů o přípravku pro všechna antiepileptika napříč Evropskou Unií pozměněny tak, že do nich bude přidáno upozornění týkající se sebevražednosti.

2.2 Plán řízení rizik

Potřeba plánu řízení rizik byla diskutována s držiteli rozhodnutí o registraci. Výbor CHMP vzal v úvahu, že schválené přípravky obsahující valproát v různých členských státech EU mohou a nemusí mít indikaci pro bipolární poruchu, a souhlasil s tímto návrhem:

Držitelé rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující kyselinu valproovou/valproát, kteří žádají o tuto novou indikaci, předloží plán řízení rizik vnitrostátním orgánům příslušných členských států. Obsah, cíle a provedení plánu řízení rizik prodiskutuje příslušný držitel rozhodnutí o registraci s daným vnitrostátním orgánem.

3 Přezkoumání

Několik držitelů rozhodnutí o registraci předložilo Evropské agentuře pro léčivé přípravky dne 27. února 2010 písemné oznámení se žádostí o přezkoumání stanoviska. Podrobné zdůvodnění této žádosti o přezkoumání bylo agentuře předloženo dne 13. dubna 2010.

Podklady pro přezkoumání se týkají spíše otázek spojených s prováděním, než vědeckých důvodů: Všichni držitelé rozhodnutí o registraci vyjádřili svůj souhlas se všemi doporučenými změnami souhrnu údajů o přípravku s tím, že změny týkající se indikace bipolární poruchy se týkají těch držitelů rozhodnutí o registraci, kteří žádali o novou nebo upravenou indikaci. S ohledem na již dobře známý bezpečnostní profil pro valproát držitelé rozhodnutí o registraci nesouhlasí s předložením plánu řízení rizik. Držitelé rozhodnutí o registraci navíc poukazují na skutečnost, že v některých členských státech jsou sirupy a perorální roztoky schváleny také pro bipolární poruchu.

Výbor CHMP zvážil podrobné podklady pro přezkoumání, které předložili v písemné podobě držitelé rozhodnutí o registraci, že změny týkající se indikace bipolární poruchy se týkají těch držitelů rozhodnutí o registraci, kteří žádali o novou, případně upravenou indikaci. Až budou držitelé rozhodnutí o registraci žádat o novou indikaci, měli by v případě potřeby příslušným vnitrostátním orgánům předložit k vyhodnocení plán řízení rizik. Výbor CHMP souhlasil, aby se doporučení vztahovala na všechny formy perorálního podání.

Vědecké závěry stanoviska výboru CHMP ze dne 17. prosince 2009 byly v souladu s tím pozměněny.

ZDŮVODNĚNÍ POTŘEBNÝCH ÚPRAV V SOUHRNECH ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU, OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÝCH INFORMACÍCH

Vzhledem k tomu, že

- Výbor vzal v potaz předložení záležitosti k posouzení, které bylo zahájeno Nizozemskem, podle čl. 31 směrnice 2001/83/ES, v platném znění, vedené v souvislosti s léčivými přípravky obsahujícími kyselinu valproovou/valproát.
- Výbor vzal v úvahu podklady pro přezkoumání, které předložilo několik držitelů rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující kyselinu valproovou/valproát dne 13. dubna 2010 a diskuzi v rámci výboru;
- Výbor vzal v úvahu všechny předložené údaje o účinnosti a bezpečnosti léčivých přípravků obsahujících kyselinu valproovou/valproát v souvislosti s léčbou mánie u bipolární poruchy a také při prevenci rekurence epizod změněné nálady.
- Výbor dospěl k závěru, že léčivé přípravky obsahující kyselinu valproovou/valproát mají příznivý poměr přínosů a rizik v navrhované upravené indikaci „*léčba manické epizody dospělých pacientů s bipolární poruchou, u nichž není léčba lithiem tolerována nebo je kontraindikována. Pokračování léčby po manické epizodě lze zvážit u pacientů s akutní mánií, kteří odpovídali na léčbu valproátem.*“
- Výbor dospěl k závěru, že informace o přípravku všech léčivých přípravků obsahujících kyselinu valproovou/valproát by měly být pozměněny tak, aby zahrnovaly informace o léčbě manické epizody u dospělých pacientů s bipolární poruchou, u nichž léčba lithiem není snášena nebo je kontraindikována, a výbor proto doporučil, aby byly v souladu s tímto rozhodnutím provedeny úpravy příslušných oddílů souhrnu údajů o přípravku a příbalových informací. Výbor CHMP dále zvážil také bezpečnostní profil kyseliny valproové/valproátu v této indikaci a doporučil některé úpravy informací o přípravku týkající se rizika sebevražedných myšlenek a sebevražedného chování, použití přípravku v těhotenství a doplnění nauzey, sedace a extrapyramidových poruch mezi nežádoucí účinky.

Až budou držitelé rozhodnutí o registraci žádat o novou indikaci, měli by v případě potřeby příslušným vnitrostátním orgánům předložit k vyhodnocení plán řízení rizik.

Výbor CHMP v důsledku toho doporučil zachovat rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky uvedené v Příloze I. Změny příslušných oddílů souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace těchto přípravků jsou uvedeny v Příloze III a podmínky registrace jsou uvedeny v Příloze IV.