



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26. elokuuta 2010
EMA/809287/2009 Tark.
EMA/H/A-31/1163
EMA/H/A-6(12)/1147

Kysymyksiä ja vastauksia kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon käytettävien valproaattia sisältävien lääkevalmisteiden arvioinnista

Euroopan lääkevirasto on saanut päätökseen kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä maniajaksojen hoitoon käytettävän valproaatin turvallisuutta ja tehokkuutta koskevan arvioinnin. Lääkeviraston lääkevalmistekomitea (CHMP) on todennut, että valproaatin edut kyseisen tilan hoidossa ovat suuremmat kuin siihen liittyvät riskit ja että kaikkien valproaattia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupia kaikkialla Euroopassa tulisi muuttaa siten, että niihin sisällytetään kaksisuuntaisen mielialahäiriön maniajaksojen hoito silloin, kun litium on vasta-aiheista tai huonosti siedetty.

Arviointi tehtiin 31 artiklan mukaisen lausuntomenettelyn mukaisesti¹.

Mitä valproaatti on?

Valproaatti on valproiinihapon suola (natriumvalproaatti tai valproaattiseminatrium), jota käytetään epilepsian hoitoon. Tämän lisäksi sitä voidaan käyttää kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastaville potilaille. Kaksisuuntaisen mielialahäiriö on psyykinen sairaus, joka aiheuttaa vuoroittaisia mania- ja masennusjaksoja. Valproiinihapon vaikutusmekanismia ei täysin tunneta, mutta sen tiedetään lisäävän gamma-aminovoihapon (GABA) määrää hermosolujen välissä ja siten aivojen GABA-aktiivisuutta. GABA on eräs neurotransmitteri eli keskushermoston välittäjäaine. Neurotransmitterit ovat aineita, jotka toimivat välittäjinä hermosolujen välisessä kommunikoinnissa. GABA:n määrän lisääntyminen aivoissa on yhdistetty mielialan tasaantumiseen. Se auttaa hallitsemaan kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyviä maanisia (kiihkeän hyvän olon) jaksoja.

Valproaattia sisältäviä lääkevalmisteita on ollut markkinoilla 1960-luvun puolivälistä lähtien. Niitä myydään kaikissa Euroopan unionin (EU:n) jäsenvaltioissa monilla eri kauppanimillä, joita ovat esimerkiksi Depakine/Deprakine, Depakote ja Epilim, sekä geneerisinä valmisteina.

¹ Direktiivin 2001/83/EY, sellaisena kuin se on muutettuna, 31 artikla, yhteisön edun mukainen menettely.



Miksi valproaatin käyttö kaksisuuntaisen mielialan hoitoon arvioitiin?

Epilepsialääkkeenä käytettyä geneeristä valproaattivalmistetta Valproat Ratiopharm Chronoa markkinoiva yritys haki 15. huhtikuuta 2008 Saksan lääkevalvontaviranomaiselta lupaa laajentaa valmisteen käyttöä "maniajaksojen akuuttihoitoon ja niiden uusiutumisen ehkäisemiseen kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla". Laajennus oli kyseisen geneerisen lääkevalmisteen taustalla olevan alkuperäisvalmisteen mukainen. Alankomaiden lääkevalvontaviranomainen esitti kuitenkin vastalauseen myyntiluvan muuttamiselle 9. maaliskuuta 2009². Syynä oli huoli uutta käyttöaihetta koskevan tutkimusnäytön vähäisyydestä.

Alankomaiden lääketurvallisuusviranomainen ilmaisi 16. huhtikuuta 2009 myös yleisiä huolenaiheita, jotka koskivat valproiinihapon ja valproaatin tehokkuutta ja turvallisuutta tämän käyttöaiheen osalta, ja huomautti, että myyntiluvissa oli eroja jäsenvaltioiden välillä tämän käyttöaiheen osalta. Tästä syystä se pyysi lääkevalmistekomiteaa tekemään perusteellisen arvion valproiinihapon ja valproaatin hyöty-riski-suhteesta kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien maanisten jaksojen hoidossa ja niiden uusiutumisen ehkäisemisessä sekä antamaan lausunnon siitä, pitäisikö EU:n alueella voimassa olevia valproaattia sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupia muuttaa.

Mitä tietoja lääkevalmistekomitea arvioi?

Lääkevalmistekomitea arvioi tietoja, jotka valproaattia sisältäviä lääkevalmisteita valmistavat yritykset sille toimittivat kyseisten lääkevalmisteiden käytön tueksi kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä. Näihin tietoihin sisältyi julkaistuja tutkimustuloksia 16 lääketutkimuksesta, joissa tutkittiin valproaatin käyttöä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvän akuutin manian hoitoon (joko yksinään tai yhdistelmähoitona) ja maniajaksojen toistumisen ehkäisemiseksi.

Mitkä ovat lääkevalmistekomitean johtopäätökset?

Lääkevalmistekomitea totesi 25 jäsenvaltion myöntäneen myyntiluvan kyseiseen käyttöaiheeseen EU:n alueella. Yhtiöiden esittämät tutkimustulokset sisältävät jonkin verran näyttöä siitä, että valproaatti on tehokas maanisten jaksojen hoidossa, kuten kolme viikkoa kestävässä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa oli nähtävissä. Näyttöä valproaatin soveltuvuudesta akuutteja maniajaksoja ehkäiseväksi ylläpitohoitoksi ei ole yhtä paljon, koska vertailua lumelääkkeeseen ei ole tehty. Tutkimustulokset eivät kokonaisuudessaan riitä tukemaan valproaatin käyttöä ensilinjan hoitona. Lääkevalmistekomitea suosittelee valproaatin käyttöä kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien maniajaksojen hoitoon potilaille, jotka eivät voi käyttää litiumia (jota myös käytetään kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa).

Olemassa olevien tutkimustietojen ja lääkevalmistekomiteassa käydyn tieteellisen keskustelun perusteella lääkevalmistekomitea katsoi, että käytettäessä valproaattia sisältäviä lääkevalmisteita kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvien maanisten jaksojen hoidossa silloin, kun litium on vasta-aiheista tai huonosti siedetty, hoidon edut ovat suuremmat kuin sen riskit, ja siksi lääkevalmistekomitea suosittelee kaikkien tällaisten valmisteiden myyntilupien muuttamista siten, että niihin joko lisätään kyseinen käyttöaihe tai käyttöaihetta muutetaan. Lääkevalmistekomitea katsoi

² Vastalause esitettiin asetuksen (EY) N:o 1084/2003, sellaisena kuin se on muutettuna, 6 artiklan 12 kohdassa mainitun myyntiluvan muuttamista koskevan menettelyn mukaisesti.

myös, että esitetyt tutkimustulokset eivät tukeneet maniajaksojen uusiutumisen ehkäisemistä koskevaa käyttöaihetta.

Hoidon jatkamista myös maniajakson jälkeen voidaan kuitenkin harkita potilailla, joilla on saatu hyvä hoitovaste valproaatille.

Tämä muutos koskee myös geneerisiä lääkevalmisteita, Valproat Ratiopharm Chrono mukaan lukien.

Koska kaksisuuntaista mielialahäiriötä esiintyy lähinnä aikuispotilailla, muutos ei koske lapsipotilaiden hoidossa käytettäviä nestemäisiä valproaattivalmisteita.

Euroopan komissio teki asiasta päätöksen 26. elokuuta 2010.

Esittelijä:	Tri Martina Weise (DE)
Avustavat esittelijät:	Tri Barbara van Zwieten-Boot (NL)
Menettelyn aloituspäivämäärä:	23. huhtikuuta 2009
Yhtiön vastausten toimittamispäivämäärä:	3. elokuuta ja 26. lokakuuta 2009
Lausunnon päivämäärä:	17. joulukuuta 2009