

LIITE II

EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET JA PERUSTEET VALMISTEYHTEENVETOJEN JA PAKKAUSSELOSTEIDEN MUUTTAMISELLE

TIETEELLISET JOHTOPÄÄTÖKSET

YHTEENVETO VALPROIINIHAPOA/VALPROAATTIA SISÄLTÄVIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN (ks. liite I) TIETEELLISESTÄ ARVIOINNISTA

Kaksisuuntainen mielialahäiriö on vakava mielenterveyden häiriö, jonka ominaispiirteitä ovat toistuvat maaniset jaksot ja masennusjaksot. Toistuvat mielialamuutokset aiheuttavat merkittävää ahdistusta ja toimintakyvyttömyyttä, ja sairaus on maailman kolmenkymmenen yleisimmän työkyvyttömyyden aiheuttajan joukossa.

Kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon kuuluvat senhetkisen mielialamuutoksen hallinta ja seuraavien mielialamuutosten ehkäisy. Vaikka kaksisuuntaisen mielialahäiriön syntysyytä ei tunneta, sen uusiutumista voidaan ehkäistä mielialantasajilla, kuten valproaattilla.

Mielialantasajien osalta eniten kokemusta on litiumin käytöstä, joten se on perustellusti ensisijainen valinta. Viimeaikaisen arvion mukaan jopa 40 prosentilla kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavista ei kuitenkaan saada joko ollenkaan tai ainakaan riittävästi vastetta litiumhoidolla. Lisäksi litiumin kapea terapeuttinen ikkuna aiheuttaa merkittävän riskin. Antikonvulsantteja käytetäänkin yhä useammin vaihtoehtona litiumille.

Valproaatti on hyvin tunnettu epilepsialääke. Valproaatti (valproiinihappona, natriumvalproaattina, valproaatti-seminatriumina) on hyväksytty useimmissa EU:n jäsenvaltioissa myös kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon (hyväksytty 25:ssä Euroopan maassa, joista 21:ssä ensisijaisena käyttöaiheena).

Alankomaat esitti huolenaiheensa valproiinihappoa/valproaattia sisältävien valmisteiden tehosta ja turvallisuudesta kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavien potilaiden manian akuuttihoitossa ja mielialamuutosten uusiutumisen ehkäisyssä. Alankomaat korosti, että vaikka kyseinen käyttöaihe on hyväksytty monissa jäsenvaltioissa, näiden valmisteiden pitkäaikaista tehoa akuutin manian hoidossa tai mielialamuutosten uusiutumisen ehkäisyssä ei ole osoitettu selvästi hyvin suunnitelluissa kliinisissä kokeissa, jotka täyttävät lääkevalmistekomitean ohjeiden "Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder" (CPMP/EWP/567/98) vaatimukset.

1. Tehokkuus

1.1 *Mania*

Myyntiluvan haltijat toimittivat useita julkaistuja tutkimuksia kaksisuuntaista mielialahäiriötä koskevan käyttöaiheen tueksi. Valproaatin teho kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa on osoitettu 16 satunnaistetussa vertailevassa kaksoissokkotutkimuksessa ja avoimessa kliinisessä tutkimuksessa.

Näihin tutkimuksiin osallistui lähes 2 500 potilasta, joista 1 400 sai valproaattia. Tutkimusten tulokset ovat laajimpia kliinisiä tietoja, joita kaksisuuntaisen mielialahäiriön lääkehoidosta on saatu. Lisäksi valproaattia on käytetty vertailuhoitona useissa vaiheen III tutkimuksissa, jotka koskivat epätyypillisten psykoosilääkkeiden käyttöä manian hoidossa ja ehkäisyssä.

Toimitettujen kirjallisuusviitteiden perusteella voidaan päätellä, että valproaattilla on tehoa maanisen vaiheen akuuttihoitossa, mikä on osoitettu kolme viikkoa kestäneissä lumekontrolloiduissa tutkimuksissa. Lisäksi on jonkin verran näyttöä tehon säilymisestä (jopa 12 viikkoa) akuutin maanisen vaiheen hoidossa, joskin puutteeksi on laskettava, että 12 viikon tutkimuksissa ei ollut lumelääkettä saaneiden tutkimushaaraa. Toisin sanoen *tehdyt tutkimukset osoittavat valproaatin tehon akuutin*

manian hoidossa 21 päivän ajan, mutta todisteita hoidon tehon säilymisestä 12 viikon ajan ei pidetä kattavina.

Koska kliinisten kokeiden tiedot ovat rajoitettuja ja puutteellisia ja analyysi perustui suhteellisen vanhoihin kliinisiin tutkimuksiin, lääkevalmistekomitea suositteli, että valproaattia sisältävien lääkevalmisteiden käyttöaihetta muutetaan seuraavasti:

"Manian hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä, kun litium on vasta-aiheinen tai kun sitä ei siedetä. Hoidon jatkamista maanisen vaiheen jälkeen voidaan harkita potilailla, joilla on ilmennyt hoitovastetta valproaatille akuutin manian hoidossa."

1.2 Mielialamuutosten uusiutumisen ehkäisy

Osoitus valproaatin tehosta mielialamuutosten uusiutumisen ehkäisyssä perustuu lähinnä kahteen kaksoissokkotutkimukseen, joissa ylläpitohoitajaksojen pituudet olivat 52 viikkoa (Bowden *et al.*, 2000) ja 20 kuukautta (Calabrese *et al.*, 2005).

Bowdenin tutkimuksessa, joka oli litium- ja lumekontrolloitu, ei onnistuttu osoittamaan tilastollisesti merkitsevää eroa ensisijaisen päätetapahtuman kriteerin (minkä tahansa mielialamuutoksen uusiutumiseen kulunut aika) osalta, mutta useiden toissijaisten päätetapahtumien osalta tulokset olivat valproaattia saaneilla potilailla paremmat kuin litiumia tai lumelääkettä saaneilla. Kun potilaita oli hoidettu 12 kuukautta maanisen indeksitapahtuman jälkeen, elpymävaiheessa oli 41 prosenttia valproaattihoitoa saaneista potilaista, 24 prosenttia litiumia saaneista ja 13 prosenttia lumelääkettä saaneista. Laajasta Bowdenin tutkimuksesta tehtiin *post-hoc*-analyysit. Alkuperäisessä analyysissä minkä tahansa mielialamuutoksen tai masennusjakson uusiutumiseen kulunut aika ei eronnut merkittävästi kolmessa hoitoryhmässä, mutta *post-hoc*-analyysit osoittivat, että valproaattia saaneita potilaita jäi pois mielialamuutoksen vuoksi merkitsevästi vähemmän kuin lumelääkitystä saaneita. Suhteellinen ero litiumhoitoa saaneisiin potilaisiin ei ollut tilastollisesti merkitsevää.

Calabresen ja hänen työryhmänsä kahden tutkimushaaran tutkimuksessa (2005) valproaattia saanut potilasryhmä selviytyi useilla tehokkuusparametreilla mitattuna paremmin kuin litiumryhmä (ero ei ollut tilastollisesti merkitsevää), mutta erilaiset sivuvaikutukset (vapina, polyuria, polydipsia) olivat merkitsevästi yleisempiä litiumryhmässä. Myöhemmän tutkimuksen lumekontrollonin puutetta voidaan kritisoida, mutta litium on kuitenkin vakiintunut hoitomuoto kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä ja etenkin mielialamuutosten uusiutumisen ehkäisyssä.

Johtopäätös on, että manian uusiutumisen ehkäisyä ei ole osoitettu. Nämä kaksi uusiutumisen ehkäisyä koskevaa tutkimusta ovat riittävän pitkiä, ja niissä käytettiin aktiivista vertailulääkettä, kuten eurooppalaisessa ohjeistuksessa vaaditaan. Toisessa tutkimuksessa oli kuitenkin puutteena se, ettei lumelääkettä saaneiden tutkimushaaraa ollut, mikä asettaa tutkimuksen tulokset epäilyksenalaisiksi. Lisäksi manian uusiutumiseen kuluva ajassa ei ilmennyt tilastollisesti merkitseviä eroja. Niinpä tehdyt kliiniset tutkimukset eivät täysin vakuuttavasti osoita valproaatin tehoa mielialamuutosten ehkäisyssä.

1.3 Valproaatin kemialliset muodot ja lääke muodot

Toimitettujen tietojen perusteella ei voida päätellä, että valproaatin teho ehdotetussa käyttöaiheessa määräytyisi kemiallisen muodon tai lääke muodon mukaan. Lisäksi kliinisen käytännön ja annossuositusten mukaan vuorokausiannos on mukautettava annetulla annosalueella potilaskohtaisesti kliinisen vasteen perusteella, ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön uusiutumisen ehkäisyssä on käytettävä pienintä vaikuttavaa annosta. Hitaasti vapautuvien lääke muotojen käyttö voi teoreettisista syistä olla suotuisaa niin hoitomyöntyvyyden vuoksi kuin siksi, että silloin voidaan välttää suuret pitoisuudet plasmassa ja niihin mahdollisesti liittyvät yleiset haittavaikutukset.

2 Turvallisuus

2.1. Yleinen turvallisuus

Saatavilla olevat tutkimukset valproaatin käytöstä kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoidossa ovat osoittaneet, että lääkettä siedetään hyvin, eikä odottamattomia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita tullut ilmi. Valproaatin turvallisuusprofiili tunnetaan hyvin, sillä valmistetta on käytetty epilepsian hoidossa neljäkymmentä vuotta. Tärkeimmät turvallisuuteen liittyvät mahdollisesti vakavat huolenaiheet koskevat maksan toimintahäiriöitä ja haimatulehdusta. Markkinoille tulon jälkeisessä valvonnassa ei ole havaittu odottamattomia seikkoja. Keskittyneet tutkimukset ovat osoittaneet valproaatin ja psykoosilääkkeiden yhteiskäytön turvalliseksi. Mitään tiettyjä turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita ei myöskään tullut ilmi tutkimuksissa, joissa kaksisuuntaista mielialahäiriötä hoidettiin samanaikaisesti masennuslääkkeillä.

Haittavaikutukset

Esitetyn kirjallisuuden ja markkinoille tulon jälkeisen kokemuksen perusteella ehdotetaan, että valmisteyhteenvedon kohtaan 4.8 Haittavaikutukset lisätään ”pahoinvointi”, ”sedaatio” ja ”tahdosta riippumattomat liikehäiriöt”. Myyntiluvan haltijoiden on tarkasteltava turvallisuustietokantojaan ja lisättävä asianmukainen esiintymistiheys edellä mainittuihin lisähaittavaikutuksiin.

Raskaus

Kohdussa tapahtuneen valproaattialtistuksen perusteella on todettu, että raskaana olevilla naisilla valproaatin käyttöön liittyy teratogeeninen riski, mahdollinen älyllisen kehityksen viivästyminen mukaan lukien. Niinpä valproaattia voi käyttää manian hoitoon raskaana olevilla tai raskautta suunnittelevilla naisilla vain, jos turvallisemmat vaihtoehdot ovat tehottomia tai jos niitä ei siedetä. Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Suisidaalisuus

Vuonna 2008 lääkevalvontatyöryhmä tuli Yhdysvaltain elintarvike- ja lääkeviraston (FDA) epilepsialääkkeiden kliinisiä tutkimustietoja koskevan meta-analyysin sekä spontaanien ja tieteellisten raporttien perusteella siihen tulokseen, että kaikkiin epilepsialääkkeisiin voi liittyä pieni itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riski. Lääkevalvontatyöryhmän käytettävissä olevien todisteiden pohjalta päätettiin, että kaikkien Euroopan unionissa käytettävien epilepsialääkkeiden valmisteyhteenvedoihin on lisättävä suisidaalisuuteen liittyvä varoitus.

2.2 Riskinhallintasuunnitelma

Riskinhallintasuunnitelman tarvetta käsiteltiin myyntiluvan haltijoiden kanssa. Koska kaikkien EU:n eri jäsenvaltioissa hyväksytyjen valproaattivalmisteiden käyttöaiheena ei ole kaksisuuntainen mielialahäiriö, lääkevalmistekomitea pääsi sopimukseen seuraavasta::

Niiden valproiinihappoa/valproaattia sisältävien hyväksytyjen lääkevalmisteiden haltijoiden, jotka hakevat myyntilupaa uuden käyttöaiheen mukaisesti, on toimitettava riskinhallintasuunnitelma asianomaisten jäsenvaltioiden kansallisille toimivaltaisille viranomaisille. Myyntiluvan haltija ja kansallinen toimivaltainen viranomainen käsittelevät yhdessä riskinhallintasuunnitelman sisältöä, tavoitteita ja toteutusta.

3 Uudelleenarviointi?

Useat myyntiluvan haltijat toimittivat 27. helmikuuta 2010 mennessä Euroopan lääkevirastolle lausunnon uudelleenarviointia koskevan kirjallisen pyynnön. *Uudelleenarviointia koskevan pyynnön yksityiskohtaiset perustelut toimitettiin virastoon 13. huhtikuuta 2010.*

Uudelleenarvioinnin perustelut koskevat pääasiassa täytäntöönpanoon liittyviä kysymyksiä eivätkä tieteellisiä perusteluja. Kaikki myyntiluvan haltijat ilmoittivat hyväksyvänsä valmisteyhteenvedon suositellut muutokset kokonaisuutena edellyttäen, että kaksisuuntaisen mielialahäiriön käyttöaiheeseen liittyvät muutokset ovat asianmukaisia niiden myyntiluvan haltijoiden kannalta, jotka hakevat uutta tai muutettua käyttöaihetta koskevaa myyntilupaa. Valproaattivalmisteiden jo hyvin tunnetun turvallisuusprofiilin perusteella myyntiluvan haltijat eivät hyväksyneet riskihallintasuunnitelman toimittamisen vaatimusta. Tämän lisäksi myyntiluvan haltijat viittasivat siihen, että siirapit ja oraaliliuokset on myös hyväksytty kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon joissakin jäsenvaltioissa.

Tutustuttuaan myyntiluvan haltijoiden uudelleenarviointia koskeviin yksityiskohtaisiin kirjallisiin perusteluihin lääkevalmistekomitea katsoo, että kaksisuuntaisen mielialahäiriön käyttöaiheeseen tehtävät muutokset ovat asianmukaisia niiden myyntiluvan haltijoiden osalta, jotka hakevat uutta tai muutettua käyttöaihetta koskevaa myyntilupaa. Kun myyntiluvan haltija hakee uuden käyttöaiheen mukaista myyntilupaa, hänen on tarvittaessa toimitettava riskinhallintasuunnitelma kansallisen toimivaltaisen viranomaisen arvioitavaksi. Lääkevalmistekomitea katsoo myös, että suositukset koskevat kaikkia suun kautta otettavia lääkevalmisteita.

Lääkevalmistekomitean 17. joulukuuta 2009 antaman lausunnon tieteellisiä johtopäätöksiä muutettiin vastaavasti.

VALMISTEYHTEENVETOJEN JA PAKKAUSSELOSTEIDEN MUUTTAMISEN PERUSTEET

Ottaen huomioon, että

- komitea käsitteli Alankomaiden toimittaman, muutetun direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen lausuntopyynnön valproiinihappoa/valproaattia sisältävistä lääkevalmisteista,
- komitea tarkasteli useiden myyntiluvan haltijoiden 13. huhtikuuta 2010 toimittamat perustelut valproiinihappoa/valproaattia sisältävien lääkevalmisteiden uudelleenarvioimiseksi sekä komiteassa käydyn keskustelun,
- komitea tarkasteli kaikkia saatavissa olevia tietoja valproiinihappoa/valproaattia sisältävien lääkevalmisteiden tehosta ja turvallisuudesta, kun kyseisiä valmisteita käytetään kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvän manian hoidossa ja mielialamuutosten uusiutumisen ehkäisyssä
- komitea tuli siihen tulokseen, että valproiinihappoa/valproaattia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on myönteinen käyttöaiheen seuraavan ehdotetun muutoksen yhteydessä: *"Manian hoito kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä, kun litium on vasta-aiheinen tai kun sitä ei siedetä. Hoidon jatkamista voidaan harkita potilaille, jotka ovat reagoineet valproaattiin manisen kohtauksen aikana."*
- komitea katsoi, että kaikkien valproiinihappoa/valproaattia sisältävien lääkemuotojen tuotetietoihin on lisättävä tieto manian hoidosta kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä silloin, kun litium on vasta-aiheinen tai kun sitä ei siedetä, joten komitea suositteli valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen kyseisten kohtien muuttamista tämän mukaisesti. lisäksi komitea tarkasteli valproiinihappoa/valproaattia sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuusprofiilia kyseisen käyttöaiheen osalta ja suositteli tuotetietoihin joitakin muutoksia, jotka liittyvät itsetuhoajatuksiin ja -käyttäytymiseen, raskauden aikaiseen käyttöön sekä pahoinvoinnin, sedaation ja tahdosta riippumattomien liikehäiriöiden lisäämiseen haittavaikutuksiksi.

Kun myyntiluvan haltija hakee uuden käyttöaiheen mukaista myyntilupaa, hänen on tarvittaessa toimitettava riskinhallintasuunnitelma kansallisen toimivaltaisen viranomaisen arvioitavaksi.

Lääkevalmistekomitea suositteli myyntiluvan pitämistä voimassa liitteessä I mainittujen lääkevalmisteiden osalta. Niiden valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asiaankuuluvien osien muutokset on esitetty liitteessä III ja ehdot liitteessä IV.