



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Kérdések és válaszok a bipoláris zavar esetén alkalmazandó, valproátot tartalmazó gyógyszerek felülvizsgálatával kapcsolatban

Az Európai Gyógyszerügynökség elvégezte a valproát biztonságosságának és hatásosságának felülvizsgálatát a bipoláris zavar esetén jelentkező mániás epizódok kezelése terén. Az Ügynökség emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) arra a következtetésre jutott, hogy a valproát előnyei ennek a betegségnek az esetén meghaladják a kockázatokat, és egész Európában módosítani kell a valproátot tartalmazó gyógyszerek összes forgalomba hozatali engedélyét, hogy azokban szerepeljen a bipoláris zavar kapcsán jelentkező mániás epizódok olyan esetben végzett kezelése, amikor a lítium ellenjavallt, vagy azt a beteg nem tolerálja.

A felülvizsgálatot egy 31. cikk szerinti betérjesztésnek megfelelően végezték el.¹

Milyen típusú gyógyszer a valproát?

A valproát a valproinsav (nátrium- vagy szeminátrium-) sója, a bipoláris zavarban szenvedő betegeknek is alkalmazható epilepszia elleni gyógyszer. A bipoláris zavar felfokozott hangulatú (mániás) és depressziós periódusok váltakozásával járó elmebetegség. Nem teljesen tisztázott, hogy a valproinsav pontosan hogyan fejti ki hatását, de ismerten növeli a gamma-amino-vajsav (GABA) elnevezésű idegi ingerületátvivő anyag aktivitását, azáltal, hogy növeli az idegsejtek közötti résekben rendelkezésre álló GABA mennyiségét. Az idegi ingerületátvivő anyagok olyan vegyi anyagok, amelyek lehetővé teszik az idegsejtek egymás közötti kommunikációját. A GABA agyban található mennyiségének növekedése összefügg a hangulat stabilizálódásával, és ez segíti a bipoláris zavarhoz társuló mániás epizódok (zélsőségesen felfokozott érzelmi állapot) kontrollálását.

Valproátot tartalmazó gyógyszerek az 1960-as évek közepétől kaphatók. Ezeket különböző kereskedelmi neveken – egyebek közt Depakine/Deprakine, Depakote és Epilim –, valamint generikus gyógyszerekként az Európai Unió (EU) összes tagállamában forgalmazzák.

¹ A módosított 2001/83/EK irányelv 31. cikke, közösségi érdeket érintő betérjesztés.



Miért vizsgálták felül a valproát bipoláris zavar esetén történő alkalmazását?

Egy epilepszia elleni szerként alkalmazott, valproáttartalmú generikus gyógyszert, a Valproat Ratiopharm Chrono-t forgalmazó vállalat 2008. április 15-én azzal a kérelemmel fordult a német gyógyszer szabályozó ügynökséghez, hogy annak alkalmazását terjesszék ki „a bipoláris zavarban szenvedő betegek mániás epizódjainak akut kezelésére és ezek kiújulásának megelőzésére”. A kiterjesztés összhangban állt a generikus gyógyszer alapjául szolgáló referenciagyógyszerrel. A holland gyógyszer szabályozó ügynökség azonban 2009. március 9-én kifogással élt e változtatás ellen². Aggály a volt, hogy az említett alkalmazás alátámasztására benyújtott adatok túlságosan korlátozottak.

A holland hatóság 2009. április 16-án általános aggályainak is hangot adott a valproinsav és a valproát e javallatban mutatott hatásosságát és biztonságosságát illetően, megjegyezve, hogy a tagállamok között e javallat tekintetében a forgalomba hozatali engedélyekben eltérések mutatkoztak. Ezért arra kérte a CHMP-t, hogy végezze el a valproinsav és a valproát haszon-kockázat arányának teljes körű értékelését a bipoláris zavar esetén jelentkező mániás epizódok kezelése és megelőzése terén, és adjon ki véleményt arról, hogy az EU területén meg kell-e változtatni a valproátot tartalmazó termékek forgalomba hozatali engedélyeit.

Milyen adatok felülvizsgálatát végezte el a CHMP?

A bizottság a valproátot tartalmazó gyógyszereket gyártó társaságok által a valproáttartalmú gyógyszerek bipoláris zavar esetén végzett alkalmazásának alátámasztására benyújtott információ felülvizsgálatát végezte el. Ebben az akut mánia esetén (akár önmagában, akár kombinációban), valamint a bipoláris zavar kapcsán kialakuló hangulati epizódok kiújulásának megelőzésére alkalmazott valproátra vonatkozó 16 klinikai vizsgálat eredményeiről beszámoló, közzétett cikkek szerepeltek.

Milyen következtetésekre jutott a CHMP?

A CHMP megállapította, hogy az EU-ban 25 tagállam engedélyezte a javallatot. A társaságok által ismertetett vizsgálatok némi bizonyítékkal szolgálnak arra nézve, hogy – amint azt három hétig tartó, placebokontrollos vizsgálatokban megfigyelték –, a valproát hatásos a mániás epizód akut kezelése terén. A valproát akut mániás epizódok megelőzését célzó, fenntartó kezelésként történő alkalmazására vonatkozó bizonyítékok korlátozottabbak, mivel placebóval nem végeztek összehasonlítást. Összességében az adatok nem elegendők ahhoz, hogy a valproát elsővonalbeli kezelésként történő alkalmazását alátámasszák. A CHMP olyan betegeknél javasolja a valproát alkalmazását a bipoláris zavar esetén jelentkező mániás epizódok kezelésére, akik nem szedhetnek lítiumot (egy másik, bipoláris zavar esetén alkalmazott gyógyszer).

A jelenleg rendelkezésre álló adatok értékelése és a bizottságban folytatott tudományos egyeztetés alapján a CHMP arra a következtetésre jutott, hogy a valproátot tartalmazó gyógyszerek előnyei a bipoláris zavar esetén jelentkező mániás epizódok kezelésében – amennyiben a lítium ellenjavallt, vagy azt a beteg nem tolerálja – továbbra is meghaladják a kockázatokat, és ezért javasolta, hogy a javallat beillesztésével vagy megváltoztatásával módosítsák az e gyógyszerekre vonatkozó összes

² A kifogást a módosított 1084/2003/EK rendelet 6. cikkének (12) bekezdése szerinti beterjesztésként nyújtották be – beterjesztés egy forgalomba hozatali engedély módosításával kapcsolatban.

forgalomba hozatali engedélyt. A bizottság arra a következtetésre is jutott, hogy a hangulati epizódok kiújulásának megelőzésére vonatkozó javallatot a benyújtott adatok nem igazolják.

Olyan betegeknél azonban, akik a valproátra jól reagáltak, mérlegelni lehet a kezelés mániás epizód utáni folytatását.

Ez a változás a generikus gyógyszerekre, ezen belül a Valproat Ratiopharm Chrono készítményre is vonatkozik.

Mivel a bipoláris zavar főként felnőtt betegeknél fordul elő, ez a változás a valproát gyermekeknél alkalmazandó, folyékony gyógyszerformáira nem vonatkozik.

Az Európai Bizottság 2010. augusztus 26-án adott ki határozatot.

Előadó:	Dr. Martina Weise (DE)
Társelőadó(k):	Dr. Barbara van Zwieten-Boot (NL)
A beterjesztés kezdetének dátuma:	2009. április 23.
A vállalat válaszainak dátuma:	2009. augusztus 3. és október 26.
A vélemény dátuma:	2009. december 17.