

II PRIEDAS

**EUROPOS VAISTŲ AGENTŪROS PATEIKTOS MOKSLINĖS IŠVADOS IR PREPARATO
CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS IR PAKUOTĖS LAPELIO PATAISŲ PAGRINDIMAS**

MOKSLINĖS IŠVADOS

PREPARATŲ, KURIŲ SUDĖTYJE YRA VALPRO RŪGŠTIES (VALPROATO) (žr. I priedą), MOKSLINIO ĮVERTINIMO BENDROJI SANTRAUKA

Bipolinis afektinis sutrikimas yra sunkus psichikos sutrikimas, kuriuo sergantiems pacientams pasireiškia pasikartojantys manijos ir depresijos epizodai; ši grįžtamoji afektinė liga sukelia sunkius negalavimus ir funkcijų sutrikimus ir yra viena iš 30 pagrindinių neįgalumą sukeliančių priežasčių pasaulyje.

Bipolinio afektinio sutrikimo gydymas susideda iš esamo nuotaikos epizodo gydymo ir kitų nuotaikos epizodų pasikartojimo profilaktikos etapų. Nors bipolinio afektinio sutrikimo patogenezė neiški, žinoma, kad šio sutrikimo pasikartojimo galima išvengti, vartojant nuotaikos stabilizatorius, kaip antai valproatą.

Ličio preparatai yra ilgiausiai vartojami nuotaikos stabilizatoriai, todėl tai yra pagrįstai pirmiausiai pasirenkamas gydymo variantas. Tačiau neseniai nustatyta, kad iki 40 proc. bipoliniu afektiniu sutrikimu sergančių pacientų atitinkama ličio terapija nėra veiksminga arba yra nepakankamai veiksminga. Be to, dėl šios medžiagos siauro terapinio lango pacientams iškyla didelė rizika. Kaip pakaitinis variantas vis dažniau vartojami antikonvulsiniai vaistai.

Valproatas yra gerai žinoma antiepilepsinė medžiaga. Daugumoje ES valstybių narių valproatas (valpro rūgštis, natrio valproatas, natrio divalproatas) patvirtintas ir kaip preparatas bipoliniam afektiniam sutrikimui gydyti (rinkodaros teisė suteikta 25 Europos šalyse, 21 šalyje – pagal pirmos eilės gydymo indikaciją).

Abejones dėl veiksmingo ir saugaus vaistų, kurių sudėtyje yra valpro rūgšties (valproato), vartojimo pagal bipoliniu afektiniu sutrikimu sergantiems pacientams pasireiškiančių manijos epizodų skubaus gydymo ir nuotaikos epizodų pasikartojimo profilaktikos indikaciją išreiškė Nyderlandai. Pabrėžta tai, kad nors tokia indikacija taikoma daugelyje valstybių narių, ilgalaikis preparato veiksmingumas – ir gydant ūmius manijos epizodus, ir taikant nuotaikos epizodų pasikartojimo profilaktiką – nebuvo aiškiai įrodytas, atliekant tinkamai suplanuotus klinikinius tyrimus, kurie atitiktų Patentinių vaistinių preparatų komiteto rekomendacijoje dėl bipolinio afektinio sutrikimo gydymui ir profilaktikai skirtų vaistinių preparatų klinikinio tyrimo (*CHMP Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder (CPMP/EWP/567/98)*) nustatytus reikalavimus.

1. Veiksmingumas

1.1 Manija

Siekdami pagrįsti bipolinio afektinio sutrikimo indikaciją, rinkodaros teisės turėtojai pateikė kelis viešai paskelbtus tyrimus. Duomenys, įrodantys valproato veiksmingumą, gydant bipolinį afektinį sutrikimą, gauti, atlikus šešiolika atsitiktinės atrankos, palyginamuosius, dvigubai koduotus arba atvirus klinikinius tyrimus.

Šiuose tyrimuose dalyvavo beveik 2 500 pacientų, iš kurių 1 400 vartojo valproatą. Tai yra vienas gausiausių klinikinių tyrimų duomenų rinkinių, susijusių su bipolinio afektinio sutrikimo farmakoterapija. Be to, valproatas buvo naudojamas kaip referencinė palyginamoji gydymo priemonė, atliekant daugelį atipinių antipsichozinių vaistų III fazės tyrimų, kurių metu buvo tiriamas šių vaistų poveikis, gydant maniją ir taikant jos profilaktiką.

Remiantis pateiktais literatūros šaltiniais, galima padaryti išvadą, jog valproato veiksmingumas, taikant skubų manijos epizodų gydymą, įrodytas, atlikus trijų savaitių trukmės placebo kontroliuojamus tyrimus. Be to, yra duomenų, įrodančių, kad ūmių manijos epizodų gydymo poveikis išlieka iki 12 savaičių, nors atliekant šiuos 12 savaitių trukmės tyrimus, nebuvo sudaryta placebo grupė ir tai yra tyrimų duomenų trūkumas. Kitaip tariant, atlikti tyrimai įrodo valproato veiksmingumą, gydant ūmius manijos epizodus 21 dieną, tačiau duomenys, kuriais būtų galima įrodyti, kad gydymasis poveikis išlieka iki 12 gydymo savaičių, nėra išsamūs.

Pagal CHMP rekomendaciją dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valproato, dėl klinikinių tyrimų duomenų apribojimų ir trūkumų (kadangi analizė pagrįsta palyginti senais klinikiniais tyrimais) indikaciją reikėtų pakoreguoti taip:

„Manijos epizodų, sergant bipoliniu afektiniu sutrikimu, gydymas, kai ličio preparatai yra netoleruojami arba yra jų vartojimo kontraindikacijų. Pasibaigus manijos epizodui, galima apsvarstyti, ar gydymą tęsti pacientams, kurie reagavo į valproatą ūmių manijos epizodų metu“.

1.2 Nuotaikos epizodų pasikartojimo profilaktika

Dėl nuotaikos epizodų pasikartojimo profilaktikos – valproato veiksmingumas daugiausia pagrįstas dviem dvigubai koduotais tyrimais, kurių palaikomasis laikotarpis tęsėsi atitinkamai 52 savaites ir 20 mėnesių (Bowden *et al.*, 2000 ir Calabrese *et al.*, 2005).

Nors Bowden atliktu ličiu ir placebo kontroliuojamu tyrimu nepavyko įrodyti statistiškai reikšmingo pirminio gydymo rezultatų kriterijaus (laiko iki bet kokio nuotaikos epizodo pasikartojimo) skirtumo, kelių antrinių gydymo rezultatų rodiklių atžvilgiu valproatu gydytų pacientų gydymo rezultatai buvo geresni, negu ličio preparatais ar placebo gydytų pacientų grupėje. Praėjus 12 gydymo mėnesių nuo rodiklinio manijos epizodo, remisija toliau tęsėsi 41 % valproatu gydytų pacientų (palyginti su 24 % pacientų ličio grupėje ir 13 % – placebo grupėje). *Post-hoc* analizės atliktos, remiantis Bowden atlikto didžiojo tyrimo duomenimis. Nors atlikus pirminę analizę nustatytas laiko iki bet kokio nuotaikos epizodo arba depresijos epizodo pasikartojimo skirtumas trijose gydymo grupėse nebuvo reikšmingas, *post-hoc* analizės parodė, kad atitinkamai dėl nuotaikos epizodo ir depresijos epizodo valproatu gydyti pacientai iš tyrimo pasitraukė reikšmingai rečiau negu placebo gydyti pacientai, tačiau palyginti su ličio preparatais gydytais pacientais, susijęs skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas.

Calabrese ir bendradarbių (2005) atlikto dviejų gydymo grupių tyrimo metu valproatu gydytų pacientų grupėje nustatyti keli veiksmingumo parametrai buvo (statistiškai nereikšmingai) geresni, negu ličio grupėje, tačiau ličio grupėje buvo gerokai daugiau pacientų, kuriems pasireiškė įvairūs nepageidaujami reiškiniai (drebulys, poliurija, polidipsija). Pastarąjį tyrimą būtų galima kritikuoti už tai, kad jo metu nebuvo sudaryta placebo kontrolės grupė; tačiau ličio preparatai yra pripažįstamas tipinis bipolinio afektinio sutrikimo gydymo būdas, ypač taikant pasikartojimo profilaktiką.

Taigi, manijos epizodų pasikartojimo profilaktika neįrodyta. Šių dviejų pasikartojimo profilaktikos tyrimų trukmė yra pakankama, ir jų metu tiriamasis preparatas buvo lyginamas su kitu veikliuoju preparatu, kaip ir reikalaujama pagal europines gaires. Tačiau atliekant vieną tyrimą, nebuvo sudaryta trumpa placebo grupė, o tai yra tyrimo trūkumas, keliantis abejonių dėl rezultatų pagrįstumo. Be to, nenustatyta statistiškai reikšmingų laiko iki manijos ir depresijos epizodų pasikartojimo skirtumų. Todėl, atsižvelgiant į atliktus klinikinius tyrimus, duomenys, kuriais būtų galima įrodyti valproato veiksmingumą, taikant nuotaikos epizodų profilaktiką, nėra visiškai įtikinami.

1.3 Valproato cheminės formos ir sandara

Remiantis pateiktais duomenimis, negalima padaryti išvados, kad valproato veiksmingumas pagal deklaruojamą indikaciją priklauso nuo cheminės formos ar sandaros. Be to, vadovaujantis klinicine praktika ir rekomendacijomis dėl preparato dozavimo, preparato paros dozę reikėtų pritaikyti individualiai, atsižvelgiant į klinikinį gydymo poveikį ir neperžengiant tam tikrų dozės intervalo ribų,

o taikant bipolinio afektinio sutrikimo pasikartojimo profilaktiką, reikėtų skirti mažiausią veiksmingą dozę. Vis dėlto dėl teorinių priežasčių, ilgo atpalaidavimo farmacinės formos preparatai galėtų būti naudingi atitiktis tikslais, taip pat siekiant išvengti didelės preparato koncentracijos kraujo plazmoje susidarymo, dėl kurio gali pasireikšti dažni nepageidaujami reiškiniai.

2 Saugumas

2.1. Bendros saugumo charakteristikos

Esami valproato poveikio bipoliniu afektiniu sutrikimu sergantiems pacientams tyrimai parodė, kad šis vaistas apskritai buvo gerai toleruojamas, ir neatskleidė jokių nenumatytų abejonių dėl preparato saugumo. Valproato saugumo charakteristikos gerai žinomos dėl per keturiasdešimt metų sukauptos epilepsijos gydymo patirties. Didžiausią galimą rimtą rūpestį dėl preparato saugumo kelia kepenų funkcijos sutrikimai ir pankreatitas. Preparato stebėjimo po pateikimo į rinką laikotarpiu nenustatyta jokių nenumatytų pavojaus ženklų. Specialūs tyrimai parodė, kad valproatą saugu vartoti su antipsichoziniais vaistais. Be to, atliekant tyrimus, kurių metu maniakine depresija sergantiems pacientams kartu buvo skiriami ir antidepresantai, nenustatyta jokių specifinių saugumo problemų.

Nepageidaujami reiškiniai

Atsižvelgiant į pateiktą literatūrą bei preparato vartojimo patirtį po jo pateikimo į rinką, preparato charakteristikos santraukos 4.8 skyrių „Nepageidaujamas poveikis“ siūloma papildyti šiais nepageidaujamais reiškiniais: „pykinimas“, „sedacija“ ir „ekstrapiramidiniai sutrikimai“. Rinkodaros teisės turėtojai turėtų išanalizuoti sukauptus susijusius saugumo duomenis ir nurodyti tinkamą pirmiau minėtų papildomų nepageidaujamų reiškinų dažnį.

Nėštumo laikotarpis

Atlikus tyrimus, nustatyta su valproato vartojimu nėštumo laikotarpiu susijusi teratogeninė rizika, įskaitant galimą sulėtėjusios protinės raidos riziką dėl valproato poveikio gimdoje. Todėl planuojančioms pastoti moterims negalima vartoti valproato manijos epizodams gydyti, nebent saugesnės pakaitinės gydymo priemonės yra neveiksmingos arba netoleruojamos. Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą.

Polinkis į savižudybę

Atsižvelgdama į JAV Maisto ir vaistų administracijos atliktos antiepilepsinių vaistų klinikinių tyrimų duomenų metaanalizės rezultatus ir savo iniciatyva parengtas bei literatūroje skelbiamas ataskaitas, 2008 m. Farmakologinio budrumo darbo grupė (PhVWP) padarė išvadą, kad gydymas bet kuriuo antiepilepsiniu vaistu gali būti susijęs su nedidele minčių apie savižudybę ir bandymų nusižudyti rizika. Atsižvelgiant į PhVWP turimus įrodymus, pritarta, kad visose Europos Sąjungos šalyse patvirtintas visų antiepilepsinių vaistų preparato charakteristikų santraukas reikėtų pakoreguoti, jas papildant įspėjimu dėl polinkio į savižudybę.

2.2 Rizikos valdymo planas (RVP)

Poreikio parengti rizikos valdymo planą klausimas buvo aptartas su rinkodaros teisės turėtojais. Atsižvelgdamas į tai, kad skirtingose ES valstybėse narėse valproato preparatų rinkodaros teisės gali būti suteiktos pagal bipolinio afektinio sutrikimo indikaciją arba ne pagal šią indikaciją, CHMP sutiko kad:

patvirtintų preparatų, kurių sudėtyje yra valpro rūgšties (valproato), rinkodaros teisės turėtojai, siekiantys, kad šie preparatai būtų patvirtinti pagal naują indikaciją, susijusių valstybių narių nacionalinėms kompetentingoms institucijoms turėtų pateikti rizikos valdymo planą. Susijęs

rinkodaros teisės turėtojas rizikos valdymo plano turinį, tikslus ir įgyvendinimą turėtų aptarti su nacionaline kompetentinga institucija.

3 Nuomonės peržiūrėjimas

Įvairūs rinkodaros teisės turėtojai iki 2010 m. vasario 27 d. Europos vaistų agentūrai pateikė raštišką prašymą peržiūrėti nuomonę. Išsamios prašymo peržiūrėti nuomonę priežastys agentūrai buvo pateiktos iki 2010 m. balandžio 13 d.

Prašymo peržiūrėti nuomonę priežastys daugiausia susijusios su įgyvendinimo, o ne su moksliniais klausimais. Visi rinkodaros teisės turėtojai pritarė bendrai rekomenduotoms Preparato charakteristikų santraukų pataisoms, suvokdami, kad su bipolinio afektinio sutrikimo indikacija susiję pakeitimai yra aktualūs tiems rinkodaros teisės turėtojams, kurie siekia, kad vaistas būtų patvirtintas pagal naują ar pakeistą indikaciją. Rinkodaros teisės turėtojai nesutinka su nurodymu pateikti rizikos valdymo planą, grįsdami savo poziciją tuo, kad šiuo metu valproato saugumo charakteristikos yra visiškai aiškos. Be to, rinkodaros teisės turėtojai taip pat nurodo tą faktą, kad kai kuriose valstybėse narėse sirupai ir geriamieji tirpalai taip pat patvirtinti bipoliniam afektiniam sutrikimui gydyti.

Išnagrinėjęs rinkodaros teisės turėtojų raštiškai pateikto prašymo peržiūrėti nuomonę išsamias priežastis, CHMP sutinka, kad su bipolinio afektinio sutrikimo indikacija susiję pakeitimai aktualūs tiems rinkodaros teisės turėtojams, kurie siekia, kad vaistas būtų patvirtintas pagal naują ar pakeistą indikaciją. Be to, siekdami, kad vaistas būtų patvirtintas pagal naują indikaciją, kai reikia, rinkodaros teisės turėtojai nacionalinių kompetetingų institucijų vertinimui turi pateikti rizikos valdymo planą. CHMP sutiko, kad rekomendacijos būtų taikomos visiems geriamiesiems vaistams.

2009 m. gruodžio 17 d. CHMP nuomonės mokslinės išvados buvo atitinkamai peržiūrėtos.

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKOS IR PAKUOTĖS LAPELIO PATAISŲ PAGRINDAS

Kadangi

- komitetas apsvarstė Nyderlandų pradėtą kreipimosi procedūrą pagal iš dalies pakeistos Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valpro rūgšties (valproato);
- komitetas apsvarstė 2010 m. balandžio 13 d. rinkodaros teisės turėtojų pateikto prašymo peržiūrėti nuomonę dėl vaistų, kurių sudėtyje yra valpro rūgšties (valproato), išsamias priežastis ir komitete vykusią diskusiją;
- komitetas apsvarstė visus turimus duomenis apie vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valpro rūgšties (valproato), veiksmingumą ir saugumą, gydant bipoliniu afektiniu sutrikimu sergantiems pacientams pasireiškiančią maniją ir taikant nuotaikos epizodų pasikartojimo profilaktiką;
- komitetas padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valpro rūgšties (valproato), naudos ir rizikos santykis yra palankus pagal pateiktą svarstyti iš dalies pakeistą indikaciją „*Manijos epizodų, sergant bipoliniu afektiniu sutrikimu, gydymas, kai ličio preparatai yra netoleruojami arba yra jų vartojimo kontraindikacija*“. Pasibaigus manijos epizodui, galima apsvarstyti, ar gydymą tęsti pacientams, kurie reagavo į šį vaistinį preparatą ūmių manijos epizodų metu.
- komitetas padarė išvadą, kad reikėtų iš dalies pakeisti visų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valpro rūgšties (valproato), informacinius dokumentus, juos papildant informacija apie sergant bipoliniu sutrikimu pasireiškiančios manijos gydymą, kai ličio preparatai netoleruojami arba yra jų vartojimo kontraindikacija, todėl rekomendavo atitinkamai iš dalies pakeisti

susijusius preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyrius; Be to, CHMP apsvaustė pagal šią indikaciją vartojamo valpro rūgšties (valproato) saugumo charakteristikas ir rekomendavo padaryti kelis preparato informacinių dokumentų pakeitimus, susijusius su minčių apie savižudybę ir bandymo nusižudyti rizika, preparato vartojimu nėštumo laikotarpiu ir pykinimo, sedacijos ir ekstrapiramidinių sutrikimų įtraukimu į nepageidaujamų reiškinių sąrašą;

Be to, siekdami, kad vaistas būtų patvirtintas pagal naująją indikaciją, kai reikia, rinkodaros teisės turėtojai nacionalinių kompetetingų institucijų vertinimui turi pateikti rizikos valdymo planą.

Todėl CHMP rekomendavo palikti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių vaistinių preparatų charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelių susijusių skyrių pakeitimai pateikiami III priede, rinkodaros teisės IV priede nurodytomis sąlygomis.