

ANNESS II

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI U RAĠUNIJIET GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJI
TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT U TAL-FULJETTI TA' TAGHRIF
IPPREŻENTATI MILL-AĠENZIJA EWROPEA GHALL-MEDIČINI**

KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIČI

SOMMARJU GLOBALI TAL-EVALWAZZJONI XJENTIFIKA TAL-PRODOTTI LI FIHOM VALPROIC ACID/VALPROATE (ara l-Anness I)

Id-disturb bipolari huwa disturb mentali sever li huwa kkaratterizzat minn episodji rikorrenti ta' manija u depressjoni, li bħala marda affettiva rikorrenti tipproduċi dieqa u disfunzjoni sinifikanti, u hija kklassifikata fost l-ewwel 30 kawża ta' diżabbiltà dinjija.

It-trattament tad-disturb bipolari jinkludi l-ġestjoni tal-episodju tal-burdata attwali u l-prevenzjoni tar-rikorrenza tal-episodji tal-burdata li jmiss. Għalkemm il-patoġeneżi tad-disturb bipolari mhijiex ċara, huwa magħruf li l-istabbilizzaturi tal-burdata, bħal valproate, jistghu jipprevjenu r-rikorrenza tagħha.

Fost l-istabbilizzaturi tal-burdata, il-litju huwa dak li ilu jintuża l-aktar u għalhekk huwa l-ewwel għażla raġjonevoli. Madankollu, reċentament gie stmat li sa 40% tal-pazjenti b'disturb bipolari ma jirreaġixxux jew ma jirreaġixxux biżżejjed għal terapija adegwata bil-litju. Barra minn hekk, hemm riskju konsiderevoli minhabba l-indiċi terapewtiku żgħir ta' din is-sustanza. Is-sustanzi kontra l-konvulżjonijiet qegħdin dejjem aktar isiru alternattiva.

Valproate huwa antiepilettiku magħruf hafna. Fil-maġġoranza tal-Istati Membri tal-UE, valproate huwa approvat ukoll (bħalma huma valproic acid, sodium valproate, valproate semisodium) għat-trattament ta' pazjenti b'disturb bipolari (approvat f'25 pajjiż Ewropew, f'21 pajjiż b'indikazzjoni tal-ewwel).

Tqajjem thassib mill-Olanda rigward l-użu effikaċi u sikur ta' valproic acid/prodotti mediċinali li fihom valproate fit-trattament akut ta' episodji ta' manija u l-prevenzjoni tar-rikorrenza ta' episodji tal-burdata f'pazjenti li għandhom disturb bipolari. Gie enfasizzat li għalkemm l-indikazzjoni teżisti f'bosta Stati Membri, l-effikaċja sostnuta kemm fil-manija akuta kif ukoll fil-prevenzjoni tar-rikorrenza ta' episodji tal-burdata ma ntweritx b'mod ċar fi provi kliniċi mfasslin tajjeb li jikkonformaw mar-rekwiziti tan-Nota ta' Gwida tas-CPMP dwar l-Investigazzjoni Klinika tal-prodotti Mediċinali għat-Trattament u l-Prevenzjoni tad-Disturb Bipolari (CPMP/EWP/567/98).

1. Effikaċja

1.1 Manija

Bħala appoġġ għall-indikazzjoni bipolari, il-MAHs issottomettew bosta studji ppubblikati. L-evidenza tal-effikaċja ta' valproate fit-trattament tad-disturb bipolari ġejja minn sittax-il prova klinika fortuwita, komparattiva bit-tikketta mgħottija jew mikxufa.

Dawn l-istudji kienu jinkludu kważi 2,500 pazjent, li minnhom aktar minn 1,400 irċewew valproate. B'hekk, dan jirrappreżenta wahda mill-akbar ġabriet ta' dejta ta' provi kliniċi relatati mal-farmakoterapija tad-disturb bipolari. Barra minn hekk, valproate ntuża bħala t-trattament ta' paragon ta' referenza f'bosta studji tal-Fażi III ta' mediċini antipsikotiċi atipiċi fit-trattament u l-prevenzjoni tal-manija.

Fuq il-bażi tad-dokumentazzjoni ta' referenza pprovduta jista' jiġi konkluż li hemm evidenza għall-effikaċja ta' valproate fit-trattament akut ta' episodju ta' manija, li ntweri fi studji kkontrollati bi placebo ta' tliet ġimgħat. Hemm ukoll xi evidenza għaż-żamma tal-effett fit-trattament ta' episodju ta' manija akuta (sa 12-il ġimgħa), għalkemm l-istudji ta' 12-il ġimgħa m'għandhomx grupp ta' placebo, li huwa difett. Fi kliem iehor, l-istudji mwettqa juri l-effikaċja ta' valproate fit-trattament ta' manija akuta fuq 21 jum, iżda l-evidenza għaż-żamma tal-effett tat-trattament sa 12-il ġimgħa mhijiex ikkunsidrata bħala kompluta.

Skont ir-rakkomandazzjoni tas-CHMP għall-prodotti mediċinali li fihom valproate, l-indikazzjoni għandha tiġi addattata kif ġej minhabba l-limitazzjonijiet u n-nuqqasijiet tad-dejta minn provi kliniċi għaliex l-analiżi kienet ibbażata fuq studji kliniċi relattivament antiki:

“Trattamento ta’ episodju ta’ manija f’disturb bipolari meta litju huwa kontra-indikat jew mhuwiex ittollerat. Il-kontinwazzjoni tal-kura wara episodju ta’ manija tista’ tiġi kkunsidrata f’pazjenti li rrispondew għall-prodott mediċinali f’manija akuta.”

1.2 Il-Prevenzjoni tar-Rikorrenza tal-episodji tal-burdata

Rigward il-prevenzjoni tar-rikorrenza tal-episodji tal-burdata, l-evidenza tal-effikaċja hija bbażata l-aktar fuq żewġ studji double blind b’perijodu ta’ manteniment ta’ 52 ġimgha u li damu għaddejjin 20 xahar, rispettivament (Bowden *et al.*, 2000 u Calabrese *et al.*, 2005).

Filwaqt li l-istudju ta’ Bowden li kien ikkontrollat b’litju u placebo ma rnexxilux juri differenza statistikament sinifikanti fir-rigward tal-kriterju tal-eżitu primarju (hin sar-rikorrenza ta’ kwalunkwe episodju tal-burdata), il-pazjenti li ġew trattati b’valproate kellhom eżiti aħjar fuq bosta miżuri ta’ eżitu sekondarju milli dawk li ġew trattati b’litju jew placebo. Wara 12-il xahar ta’ trattamento wara episodju ta’ manija ta’ indiċi, 41% tal-pazjenti li ġew trattati b’valproate kienu għadhom f’remissjoni meta mqabbla ma’ 24% tal-pazjenti fil-grupp ta’ litju u 13% tal-pazjenti fil-grupp ta’ placebo. Saru analiżi *post-hoc* tal-istudju kbir ta’ Bowden. Filwaqt li, fl-analiżi originali, il-hin għar-rikorrenza ta’ kwalunkwe episodju tal-burdata jew episodju depressiv, rispettivament ma kienx differenti b’mod sinifikanti fit-tliet gruppi ta’ trattamento, l-analiżi *post-hoc* urew li l-pazjenti trattati b’valproate hargu mill-istudju b’mod ferm inqas frekwenti mill-pazjenti trattati b’placebo minhabba episodju tal-burdata, filwaqt li d-differenza rispettiva ma kinitx statistikament sinifikanti meta mqabbla mal-pazjenti li ġew ittrattati b’litju.

Fl-istudju b’żewġ ferġat imwettaq minn Calabrese u ko-haddiema (2005), il-pazjenti fil-grupp ta’ valproate kellhom prestazzjoni aħjar f’bosta parametri tal-effikaċja meta mqabbla mal-grupp ta’ litju (b’mod li huwa statistikament mhux sinifikanti), madankollu hafna aktar pazjenti fil-grupp ta’ litju kellhom effetti avversi varji (roghda, polyuria, polydipsia) meta mqabbla mal-grupp ta’ valproate. Jista’ jiġi kkritikat li l-istudju tal-aħhar ma kienx ikkontrollat bi placebo; iżda l-użu ta’ litju fid-disturb bipolari, speċjalment fil-prevenzjoni tar-rikorrenza huwa l-istandard stabbilit tal-kura.

Bħala konklużjoni, il-prevenzjoni tar-rikorrenza tal-manija ma ntweritx. Iż-żewġ studji tal-prevenzjoni tar-rikorrenza huma ta’ tul ta’ żmien suffiċjenti u għandhom paragun attiv kif mitlub mil-linji gwida Ewropej. Madankollu studju wiehed jonqsu grupp żgħir tal-placebo, li huwa difett u jqajjem id-dubbi dwar il-validità tar-riżultati. Barra minn hekk, il-hin għar-rikorrenza tal-avvenimenti manjaċi ma weriex differenzi statistikament sinifikanti. L-evidenza tal-effikaċja ta’ valproate fil-prevenzjoni tal-episodji tal-burdata għalhekk mhijiex kompletament konvinċenti fuq il-bażi tal-istudji kliniċi mwettqa.

1.3 Għamliet u formulazzjonijiet kimiċi ta’ valproate

Fuq il-bażi tad-dejta sottomessa ma jistax jiġi konkluż, li l-effikaċja ta’ valproate fl-indikazzjoni affermata tiddependi fuq l-għamla jew il-formulazzjoni kimika. Barra minn hekk, skont il-prattika klinika u r-rakkomandazzjonijiet tad-doża, id-doża ta’ kuljum għandha tiġi addattata individwalment għar-reazzjoni klinika f’medda ta’ doża speċifika u d-doża effettiva l-aktar baxxa għandha tintuża għall-prevenzjoni tar-rikorrenza fid-disturb bipolari. Għal raġunijiet teoretiċi, il-formulazzjonijiet ta’ rilaxx bil-mod jistgħu jkunu ta’ vantaġġ għal raġunijiet ta’ konformità u wkoll għall-evitar ta’ livelli massimi ta’ plazma li jistgħu jiġu akkumpanjati minn effetti avversi frekwenti.

2 Sikurezza

2.1 Sikurezza Globali

L-istudji disponibbli dwar l-użu ta' valproate għat-trattament ta' pazjenti b'disturb bipolari wrew li b'mod ġenerali, il-medicina kienet ittollerata sewwa u ma wriet l-ebda tħassib mhux mistenni dwar is-sikurezza. Il-profil tas-sikurezza ta' valproate huwa kkaratterizzat sewwa minn esperjenza ta' erbghin sena fit-trattament tal-epilessija. It-tħassib ewlieni dwar is-sikurezza li jista' jkun serju huwa relatat mad-disfunzjoni tal-fwied u pankreatite. L-ebda sinjal mhux mistenni ma ġie identifikat mis-sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq. Studji ddedikati wrew li valproate jista' jintuża b'mod sikur flimkien ma' medicini antipsikotiċi. Barra minn hekk, l-ebda kwistjoni speċifika dwar is-sikurezza ma ġiet identifikata fi studji li fihom intużat ko-medikazzjoni antidepressiva f'pazjenti bil-marda bipolari.

Avvenimenti Avversi

Skont id-dokumentazzjoni ppreżentata kif ukoll l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, l-avvenimenti avversi ta' "nawża", "sedazzjoni" u "disturbi ekstrapiramidali" huma proposti li jiżdiedu fis-Sezzjoni 4.8 "Effetti mhux mixtieqa" tal-SPC. Il-MAHs għandhom jeżaminaw id-databases tas-sikurezza rispettivi tagħhom u jżidu l-frekwenza tal-okkorrenza xierqa mal-avvenimenti avversi addizzjonali msemmijin hawn fuq.

Tqala

Riskju teratoġeniku assoċjat mal-użu ta' valproate fin-nisa tqal, inkluża l-possibbiltà ta' dewmien fl-iżvilupp intellettuali ġie identifikat wara l-espożizzjoni in utero għal valproate. Għalhekk, fin-nisa tqal jew fin-nisa li qegħdin jippjanaw li joħorġu tqal, valproate m'għandux jintuża għat-trattament ta' episodji ta' manija, sakemm l-alternattivi aktar sikuri ma jirriżultawx mingħajr effett jew inkella ma jkunux ittollerati. In-nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċezzjoni effikaċi.

Suwiċidjalità

FI-2008, fid-dawl tar-riżultati tal-meta-analiżi tal-US FDA tad-dejta tal-provi kliniċi għall-antiepilettiċi, u fid-dawl tar-rapporti spontanji u dokumentati, il-Grupp ta' Hidma għall-Farmakovigilanza kkonkluda li kwalunkwe medicina antiepilettika tista' tiġi assoċjata ma' riskju baxx ta' ideat u mgħiba ta' suwiċidju. Fuq il-bażi tal-evidenza disponibbli lill-PhVWP, ġie miftiehem li l-SPCs kollha għall-antiepilettiċi madwar l-Unjoni Ewropea għandhom jiġu mmodifikati fir-rigward tas-suwiċidjalità biż-żieda ta' twissija.

2.2 Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskji

Il-htieġa għal Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskji ġie diskuss mal-MAHs. Wara li kkunsidra li fi Stati Membri diversi tal-UE, il-prodotti ta' valproate awtorizzati jista' jkollhom l-indikazzjoni għad-disturb bipolari jew le, is-CHMP qabel ma' li ġej:

Il-MAHs għal valproic acid/prodotti mediċinali li fihom valproate li japplikaw għall-indikazzjoni l-ġdida għandhom jissottometti Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskji lill-awtoritajiet kompetenti nazzjonali (AKNs) tal-Istati Membri rispettivi. Il-kontenut, l-oġettivi u l-implimentazzjoni tal-RMP għandhom jiġu diskussi bejn il-MAH u l-AKN rilevanti.

3. Eżaminazzjoni mill-ġdid

Diversi MAHs issottomettew avviż bil-miktub lill-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini sas-27 ta' Frar 2010 sabiex jitolbu eżaminazzjoni mill-ġdid tal-Opinjoni. Ir-raġunijiet iddettaljami għat-talba ta' eżaminazzjonijiet mill-ġdid ġew sottomessi lill-Aġenzija sat-13 ta' April 2010.

Ir-raġunijiet għall-eżaminazzjoni mill-ġdid għandhom x'jaqsmu l-aktar ma' kwistjonijiet ta' implimentazzjoni aktar milli ma' raġunijiet xjentifiċi. Il-MAHs kollha urew il-qbil tagħhom mal-emendi ġenerali irrakkomandati għall-SPC għaliex kienu jafu li bidliet fir-rigward ta' indikazzjoni fid-disturb bipolari huma rilevanti għal daww id-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq li japplikaw għall-indikazzjoni ġdida jew emendata. Fuq il-bażi tal-profil ta' sigurtà diġà magħruf sewwa ta' valproate, il-MAHs ma jaqblux mas-sottomissjoni tal-Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju. Barra minn hekk, il-MAHs jirreferu għall-fatt li xi roppi u soluzzjonijiet orali huma approvati wkoll għal disturb bipolari f'xi Stati Membri.

Wara li kkunsidra r-raġunijiet iddettaljami għall-eżaminazzjoni mill-ġdid ipprovduti mill-MAH bil-miktub, is-CHMP qabel li tibdil fir-rigward tal-indikazzjoni tad-disturbi bipolari huwa rilevanti għal daww id-Detenturi tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq li japplikaw għall-indikazzjoni l-ġdida jew emendata, kif applikabbli. Barra minn hekk, meta japplikaw għall-indikazzjoni l-ġdida, il-MAHs għandhom jissottomettu Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti għal evalwazzjoni, kif rilevanti. Is-CHMP qabel li r-rakkomandazzjonijiet huma applikabbli għall-formolazzjonijiet kollha ta' użu orali.

Il-konkluzjonijiet xjentifiċi tal-Opinjoni tas-CHMP tas-17 ta' Diċembru 2009 ġew riveduti bix-xieraq.

RAGUNIJET GHALL-EMENDA TAS-SOMMARJI TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT U TAL-FULJETTI TA' TAGHRIF

Billi

- Il-Kumitat ikkunsidra r-referenza magħmula skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE, kif emendata, għal valproic acid/prodotti mediċinali li fihom valproate li ġiet inizjata mill-Olanda.
- Il-Kumitat ikkunsidra r-raġunijiet għall-eżaminazzjoni mill-ġdid sottomessi mill-MAHs varji għal valproic acid/prodotti mediċinali li fihom valproate fit-13 ta' April 2010 u d-diskussjoni fi hdan il-Kumitat;
- Il-Kumitat ikkunsidra d-dejta kollha disponibbli li ġiet sottomessa dwar l-effikaċja u s-sikurezza għal valproic acid/ prodotti li fihom valproate, fir-rigward tat-trattament ta' manija fid-disturb bipolari kif ukoll fil-prevenzjoni tar-rikorrenza tal-episodji tal-burdata.
- Il-Kumitat ikkonkluda li valproic acid/prodotti mediċinali li fihom valproate għandhom proporzjon pożittiv tal-benefiċċji/riskji fl-indikazzjoni emendata proposta *"trattament ta' episodju ta' manija f'disturb bipolari meta litju huwa kontra-indikat jew mhuwiex ittollerat. Il-kontinwazzjoni tal-kura wara episodju ta' manija tista' tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jkunu rrispondew għall-prodott mediċinali f'manija akuta"*.
- Il-Kumitat ikkonkluda li l-Infurmazzjoni dwar il-Prodott ta' valproic acid/prodotti mediċinali li fihom valproate kollha għandhom jiġu emendati sabiex jinkludu infurmazzjoni dwar it-trattament ta' episodju ta' manija f'disturb bipolari meta litju jkun kontra-indikat jew ma jkunx tollerat u għalhekk irrakkomanda l-emendi għas-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u l-Fuljett ta' Tagħrif kif xieraq. Barra minn hekk, is-CHMP ikkunsidra l-profil ta' sikurezza ta' valproic acid/valproate f'din l-indikazzjoni u rrakkomanda xi emendi fl-Infurmazzjoni dwar il-Prodott fir-rigward tar-riskju ta' ideat u mġiba ta' suwiċidju, tal-użu fit-tqala u tal-inkluzjoni ta' nawża, sedazzjoni u disturbi ekstrapiramidali bħala effetti mhux mixtieqa.

Barra minn hekk, meta japplikaw għall-indikazzjoni l-ġdida, il-MAHs għandhom jissottomettu Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskji lill-AKNs għal valutazzjoni, kif rilevanti.

Bħala konsegwenza, is-CHMP irrakkomanda ż-żamma tal-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqeghid fis-Suq għall-prodotti mediċinali msemmin fl-Anness I, li għalihom, l-emendi għas-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u tal-Fuljetti ta' Tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III u b'konformità mal-kundizzjonijiet stabbiliti fl-Anness IV.