



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Otázky a odpovede týkajúce sa preskúmania liekov obsahujúcich valproát na použitie pri bipolárnej poruche

Európska agentúra pre lieky uskutočnila prieskum bezpečnosti a účinnosti valproátu na liečbu manických epizód pri bipolárnej poruche. Výbor agentúry pre lieky na humánne použitie (CHMP) dospel k záveru, že prínos valproátu pri tomto ochorení prevyšuje jeho riziká a že v celej Európe by sa mali zmeniť a doplniť všetky povolenia na uvedenie liekov obsahujúcich valproát na trh tak, aby zahŕňali liečbu manických epizód pri bipolárnej poruche, keď je lítium kontraindikované alebo nie je tolerované.

Preskúmanie sa uskutočnilo v súlade s postupom odporúčaným v článku 31¹.

Čo je valproát?

Valproát je soľ (sodná alebo polosodná) kyseliny valproovej, antiepileptického lieku, ktorý sa môže používať aj v prípade pacientov s bipolárnou poruchou. Ide o duševné ochorenie spôsobujúce striedavé obdobia povznesenej nálady (mánie) a depresie. Presný spôsob, akým kyselina valproová účinkuje, nie je úplne pochopený, ale je známe, že zvyšuje aktivitu neurotransmitera kyseliny gama-aminomaslovej (ďalej len „kyselina GABA“) zvýšením množstva kyseliny GABA nachádzajúcej sa v štrbinách medzi nervovými bunkami. Neurotransmitery sú chemické látky, ktoré nervovým bunkám umožňujú navzájom komunikovať. Zvýšenie množstva kyseliny GABA v mozgu sa spája so stabilizáciou nálady a pomáha kontrolovať manické epizódy (extrémne povznesená nálada) spojené s bipolárnou poruchou.

Lieky obsahujúce valproát sú dostupné od polovice šesťdesiatych rokov 20. storočia. Sú na trhu vo všetkých členských štátoch Európskej únie (EÚ) pod rôznymi obchodnými názvami vrátane názvov Depakine/Deprakine, Depakote a Epilim a ako generické lieky.

Prečo sa preskúmalo použitie valproátu pri bipolárnej poruche?

Spoločnosť, ktorá uviedla na trh liek Valproat Ratiopharm Chrono, generický liek obsahujúci valproát používaný ako antiepileptikum, požiadala 15. apríla 2008 regulačný úrad pre lieky v Nemecku o rozšírenie použitia lieku, aby zahŕňal akútnu liečbu manickej epizódy a prevenciu návratu v prípade

¹ Konanie v záujme Spoločenstva v súlade s postupom odporúčaným v článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení.



pacientov s bipolárnou poruchou. Toto rozšírenie bolo v súlade s referenčným liekom, na ktorom je generický liek založený. Regulačný úrad pre lieky v Holandsku však 9. marca 2009 vzniesol v súvislosti s touto zmenou námietku². Výhradou bolo, že údaje predložené na podporu takéhoto použitia sú príliš obmedzené.

Dňa 16. apríla 2009 úrad v Holandsku vyjadril tiež celkové výhrady týkajúce sa bezpečnosti a účinnosti kyseliny valproovej a valproátu v tejto indikácii a poznamenal, že medzi členskými štátmi sú rozdiely, pokiaľ ide o povolenie na uvedenie lieku na trh pre túto indikáciu. Tento úrad preto požiadal výbor CHMP, aby dôkladne vyhodnotil pomer prínosu a rizika kyseliny valproovej a valproátu pri liečbe a prevencii manických epizód pri bipolárnej poruche a aby vydal stanovisko k tomu, či sa majú v celej EÚ zmeniť povolenia na uvedenie na trh pre produkty obsahujúce valproát.

Aké údaje preskúmal výbor CHMP?

Výbor preskúmal informácie, ktoré predložili spoločnosti vyrábajúce lieky obsahujúce valproát na podporu použitia lieku obsahujúceho valproát pri bipolárnej poruche. Patrili k nim publikované články uvádzajúce výsledky 16 klinických štúdií skúmajúcich valproát pri akútnej mánii (samotný alebo v kombinácii) a pri prevencii návratu epizód nálady pri bipolárnej poruche.

Aké sú závery výboru CHMP?

Výbor CHMP poznamenal, že 25 členských štátov v EÚ schválilo túto indikáciu. Štúdie predložené spoločnosťami poskytujú určitý dôkaz, že valproát je účinný pri akútnej liečbe manickej epizódy, ako sa pozorovalo v štúdiách kontrolovaných placebom, ktoré trvali tri týždne. Dôkaz pre použitie valproátu v udržiavacej liečbe na prevenciu epizódy akútnej mánie je obmedzenejší, pretože liek sa neporovnával s placebom. Celkovo nie sú údaje dostatočné na podporu používania valproátu ako liečby prvej línie. Výbor CHMP odporučil použitie valproátu na liečbu manickej epizódy pri bipolárnej poruche v prípade pacientov, ktorí nemôžu užívať lítium (ďalší liek používaný pri bipolárnej poruche).

Výbor CHMP na základe vyhodnotenia údajov, ktoré sú v súčasnosti dostupné, a na základe vedeckej diskusie v rámci výboru dospel k záveru, že prínos liekov obsahujúcich valproát na liečbu manických epizód pri bipolárnej poruche, keď je lítium kontraindikované alebo nie je tolerované, stále prevyšuje riziká lieku, a preto odporučil zmeniť všetky povolenia na uvedenie týchto liekov na trh tak, aby zahŕňali alebo zmenili a doplnili túto indikáciu. Výbor tiež dospel k záveru, že predložené údaje neodôvodnili indikáciu na prevenciu návratu epizód nálady.

Pokračovanie liečby po manickej epizóde sa však môže zväziť v prípade pacientov, ktorí dobre reagovali na valproát.

Táto zmena sa vzťahuje aj na generické lieky vrátane lieku Valproat Ratiopharm Chrono.

Keďže bipolárna porucha sa vyskytuje najmä v prípade dospelých pacientov, táto zmena sa nevzťahuje na tekuté zmesi valproátu na použitie v prípade detí.

Európska komisia vydala rozhodnutie dňa 26. augusta 2010.

² Táto námietka bola vznesená v rámci konania týkajúceho sa zmeny v povolení na uvedenie lieku na trh v súlade s postupom odporúčaným v článku 6 ods. 12 nariadenia (ES) č. 1084/2003 v znení zmien a doplnení.

Spravodajkyňa:	Dr. Martina Weiseová (DE)
Spoluspravodajkyňa:	Dr. Barbara van Zwietenová-Bootová (NL)
Dátum začatia konania:	23. apríla 2009
Odpovede spoločnosti predložené:	3. augusta 2009 a 26. októbra 2009
Dátum vydania stanoviska:	17. decembra 2009