

PRÍLOHA II

**VEDECKÉ ZÁVERY A ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNOCH
CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A V PÍSOMNÝCH INFORMÁCIÁCH
PRE POUŽÍVATEĽOV, PREDLOŽENÉ EURÓPSKOU AGENTÚROU PRE LIEKY**

VEDECKÉ ZÁVERY

CELKOVÝ SÚHRN VEDECKÉHO HODNOTENIA LIEKOV OBSAHUJÚCICH KYSELINU VALPROOVÚ/VALPROÁT (pozri prílohu I)

Bipolárna porucha je závažné duševné ochorenie charakterizované opakovanými epizódami mánie a depresie, pričom toto opakované afektívne ochorenie spôsobuje výrazné ťažkosti a dysfunkciu a celosvetovo patrí medzi 30 najčastejších príčin invalidity.

Liečba bipolárnej poruchy zahŕňa liečbu práve prebiehajúcej epizódy nálad a prevenciu návratu ďalších epizód nálad. Hoci patogenéza bipolárnej poruchy nie je jasná, je známe, že stabilizátory nálad, napríklad valproát, môžu zabrániť jej návratu.

Medzi stabilizátory nálad patrí lítium, ktoré sa používa najdlhšie, a preto je odôvodnene liekom prvej voľby. V nedávnych odhadoch sa však ukázalo, že až 40 % pacientov s bipolárnou poruchou reaguje nedostatočne alebo nereaguje vôbec na adekvátnu liečbu lítium. Existuje tiež značné riziko v dôsledku úzkeho terapeutického rozsahu tejto látky. Alternatívou sa čoraz častejšie stávajú antikonvulzíva.

Valproát je známa antiepileptická látka. Vo väčšine členských štátov EÚ je valproát (ako kyselina valproová, valproát sodný a valproát polosodný) povolený aj na liečbu pacientov s bipolárnou poruchou (povolený v 25 európskych krajinách, v 21 krajinách s indikáciou prvej línie).

Holandsko malo výhrady týkajúce sa účinného a bezpečného používania liekov obsahujúcich kyselinu valproovú/valproát pri akútnej liečbe manických epizód a pri prevencii návratu epizód nálad v prípade pacientov s bipolárnou poruchou. Zdôraznilo sa, že hoci táto indikácia existuje v mnohých členských štátoch, trvalá účinnosť pri akútnej mánii, ako aj pri prevencii návratu epizód nálad, sa jasne nepreukázala v náležite navrhnutých klinických skúškach, ktoré zodpovedajú požiadavkám oznámenia výboru CPMP o usmerneniach pre klinický výskum liekov na liečbu a prevenciu bipolárnej poruchy (CPMP/EWP/567/98).

1. Účinnosť

1.1 *Mánia*

Držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh predložili na podporu indikácie bipolárna porucha niekoľko publikovaných štúdií. Dôkaz o účinnosti valproátu pri liečbe bipolárnej poruchy pochádza zo šestnástich randomizovaných komparatívnych dvojito zaslepených alebo otvorených klinických skúšok.

Na týchto štúdiách sa zúčastnilo takmer 2 500 pacientov, z ktorých vyše 1 400 užívalo valproát. Toto číslo predstavuje jeden z najväčších balíkov údajov z klinických skúšok týkajúcich sa farmakoterapie bipolárnej poruchy. Valproát sa tiež použil ako referenčný porovnávací liek v mnohých štúdiách fázy III skúmajúcich atypické antipsychotické lieky pri liečbe a prevencii mánie.

Na základe predložených odkazov na odbornú literatúru možno dospieť k záveru, že existuje dôkaz o účinnosti valproátu pri akútnej liečbe manickej epizódy, ako sa preukázalo v štúdiách kontrolovaných placebom trvajúcich tri týždne. Existujú aj dôkazy o udržaní účinku pri liečbe epizódy akútnej mánie (do 12 týždňov), hoci štúdie trvajúce 12 týždňov nezahŕňali skupinu užívajúcu placebo, čo je nedostatkom. V uskutočnených štúdiách sa teda dokázala účinnosť valproátu pri liečbe akútnej mánie počas 21 dní, dôkaz o udržaní účinku liečby do 12 týždňov liečby sa však nepovažuje za úplný.

Podľa odporúčania výboru CHMP pre lieky obsahujúce valproát by sa indikácia mala v dôsledku obmedzení a nedostatočných údajov z klinických skúšok, keďže analýza bola založená na relatívne starých klinických štúdiách, upraviť takto:

„Liečba manickej epizódy pri bipolárnej poruche, keď je lítium kontraindikované alebo nie je tolerované. Pokračovanie liečby po manickej epizóde by sa mohlo zväžiť v prípade pacientov, ktorí reagovali na valproát pri akútnej mánii.“

1.2 Prevencia návratu epizód nálad

Pokiaľ ide o prevenciu návratu epizód nálad, dôkaz o účinnosti valproátu je založený najmä na dvoch dvojito zaslepených štúdiách s dobou udržania účinku 52 týždňov, respektíve 20 mesiacov (Bowden a kol., 2000 a Calabrese a kol., 2005).

Zatiaľ čo v Bowdenovej štúdii, ktorá bola kontrolovaná lítiom a placebom, sa nepreukázal štatisticky významný rozdiel, pokiaľ ide o kritérium primárneho výsledku (čas do návratu akejkoľvek epizódy nálad), pacienti liečení valproátom dosiahli lepšie výsledky v meraniach viacerých sekundárnych výsledkov ako pacienti liečení lítiom alebo placebom. Po 12 mesiacoch liečby malo podľa indexu manickej epizódy naďalej remisiu 41 % pacientov liečených valproátom v porovnaní s 24 % pacientov v skupine užívajúcej lítium a 13 % pacientov v skupine užívajúcej placebo. V prípade rozsiahlej Bowdenovej štúdie sa uskutočnili analýzy *post-hoc*. Zatiaľ čo v pôvodnej analýze sa čas do návratu akejkoľvek epizódy nálad alebo depresívnej epizódy významne neodlišoval v troch liečebných skupinách, v analýzach *post-hoc* sa preukázalo, že pacienti liečení valproátom mali významne nižšiu frekvenciu vystúpenia zo štúdie ako pacienti liečení placebom v dôsledku epizódy nálad, zatiaľ čo príslušný rozdiel nebol štatisticky významný v porovnaní s pacientmi liečenými lítiom.

V štúdii zahŕňajúcej dve skupiny, ktorú uskutočnil Calabrese so spolupracovníkmi (2005), pacienti v skupine užívajúcej valproát mali lepších niekoľko parametrov účinnosti v porovnaní so skupinou, ktorá užívala lítium (štatisticky nevýznamné), ale rôzne nežiaduce účinky (triaska, polyúria, polydipsia) malo významne viac pacientov v skupine užívajúcej lítium v porovnaní so skupinou užívajúcou valproát. Mohlo by sa namietat, že druhá štúdia nebola kontrolovaná placebom, ale použitie lítia pri bipolárnej poruche, najmä pri prevencii jej návratu, je zavedená štandardná starostlivosť.

Prevencia návratu mánie sa teda nepreukázala. Dve štúdie skúmajúce prevenciu návratu ochorenia sú dostatočne dlhé a zahŕňajú účinný porovnávaci liek, ako sa to požaduje v európskych usmerneniach. V jednej štúdii však chýbala malá skupina užívajúca placebo, čo je nedostatok a vyvoláva to pochybnosti o platnosti výsledkov. Okrem toho, pokiaľ ide o čas do návratu manických udalostí, nepreukázali sa štatisticky významné rozdiely. Dôkaz o účinnosti valproátu pri prevencii epizód nálad teda nie je na základe samotných uskutočnených klinických štúdií úplne presvedčivý.

1.3 Chemické formy a zmesi valproátu

Na základe predložených údajov nemožno vyvodiť záver, že účinnosť valproátu v nárokovanej indikácii závisí od chemickej formy alebo zmesi. Navyše podľa klinickej praxe a odporúčaní pre dávkovanie by sa mala denná dávka individuálne upraviť v príslušnom dávkovacom rozmedzí podľa klinickej reakcie a pri prevencii návratu bipolárnej poruchy by sa mala použiť dávka najnižšia účinná dávka. Z teoretických dôvodov a z dôvodu zhody by mohli byť výhodnejšie zmesi s postupným uvoľňovaním, ako aj preto, aby sa zabránilo vysokým plazmatickým koncentráciám, ktoré môžu byť sprevádzané častými nežiaducimi účinkami.

2 Bezpečnosť

2.1. Celková bezpečnosť

V dostupných štúdiách o použití valproátu pri liečbe pacientov s bipolárnou poruchou sa preukázalo, že liek je celkovo dobre tolerovaný, a nezistila sa žiadna neočakávaná výhrada týkajúca sa bezpečnosti. Profil bezpečnosti valproátu je náležite charakterizovaný na základe štyridsaťročných skúseností s liečbou epilepsie. Hlavné potenciálne závažné výhrady týkajúce sa bezpečnosti sú spojené s dysfunkciou pečene a pankreatitídou. V rámci dohľadu v období po uvedení lieku na trh sa nezistili žiadne neočakávané signály. V príslušných štúdiách sa dokázalo, že valproát sa môže používať bezpečne v kombinácii s antipsychotickými liekmi. V štúdiách, v ktorých sa v prípade pacientov s bipolárnou poruchou súčasne používali antidepresíva, sa nezistili žiadne konkrétne problémy s bezpečnosťou.

Nežiaduce udalosti

Vzhľadom na predloženú odbornú literatúru, ako aj vzhľadom na skúsenosti z obdobia po uvedení lieku na trh, sa navrhuje, aby sa do súhrnu charakteristických vlastností lieku do časti 4.8 Nežiaduce účinky pridali nežiaduce udalosti „nauzea“, „sedácia“ a „extrapyramídové poruchy“. Držitelia povolenia na uvedenie lieku na trh by mali preskúmať príslušné databázy údajov o bezpečnosti a k uvedeným ďalším nežiaducim udalostiam pridať príslušnú frekvenciu výskytu.

Tehotenstvo

Po expozícii valproátu v maternici sa zistilo teratogénne riziko spojené s používaním valproátu v prípade tehotných žien vrátane potenciálu oddialenia duševného vývinu. V prípade tehotných žien alebo žien, ktoré chcú otehotnieť, by sa preto valproát nemal používať na liečbu manických epizód, pokiaľ sa nepreukáže, že bezpečnejšie alternatívy sú neúčinné alebo nie sú tolerované. Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu.

Samovražednosť

Pracovná skupina pre dohľad nad liekmi dospela v roku 2008 na základe výsledkov meta-analýzy údajov z klinických skúšok skúmajúcich lieky proti epilepsii, ktorú uskutočnil americký úrad FDA, a na základe spontánnych hlásení a správ z odbornej literatúry k záveru, že každý antiepileptický liek môže byť spojený s nízkym rizikom výskytu samovražedných myšlienok a samovražedného správania. Na základe dôkazov, ktoré mala pracovná skupina pre dohľad nad liekmi k dispozícii, sa schválilo že súhrny charakteristických vlastností lieku pre všetky antiepileptické lieky v celej Európskej únii by sa mali upraviť tak, aby obsahovali upozornenie týkajúce sa samovražednosti.

2.2 Plán riadenia rizík

S držiteľmi povolenia na uvedenie lieku na trh sa prediskutovala potreba plánu riadenia rizík. Výbor CHMP, zohľadniac, že lieky obsahujúce valproát, povolené v rôznych členských štátoch EÚ, môžu ale nemusia mať indikáciu bipolárnej poruchy, súhlasil s týmto návrhom:

Držitelia povolenia na uvedenie povolených liekov obsahujúcich kyselinu valproovú/valproát na trh, ktorí požadujú novú indikáciu, by mali príslušným vnútroštátnym orgánom príslušných členských štátov predložiť plán riadenia rizík. Obsah, ciele a realizáciu plánu riadenia rizík by mal príslušný držiteľ povolenia na uvedenie lieku na trh prediskutovať s príslušným vnútroštátnym úradom.

3 Opätovné preskúmanie

Viacerí držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili pred 27. februárom 2010 Európskej agentúre pre lieky písomnú žiadosť o opätovné preskúmanie stanoviska. Podrobné odôvodnenie žiadosti o opätovné preskúmanie bolo agentúre predložené pred 13. aprílom 2010.

Odôvodnenie opätovného preskúmania súvisí skôr a najmä s otázkami týkajúcimi sa vykonávania než s vedeckým odôvodnením. Všetci držiteľia povolenia na uvedenie na trh vyslovili súhlas s celkovými odporúčanými zmenami a doplneniami súhrnu charakteristických vlastností lieku za podmienky, že zmeny súvisiace s indikáciou pre bipolárnu poruchu sú relevantné pre držiteľov povolenia na uvedenie na trh žiadajúcich o novú alebo doplnenú a zmenenú indikáciu. Vzhľadom na dobre známy bezpečnostný profil valproátu držiteľia povolenia na uvedenie na trh nesúhlasia s predložením plánu riadenia rizík. Držiteľia povolenia na uvedenie na trh ďalej poukazujú na skutočnosť, že v niektorých členských štátoch sú na liečbu bipolárnej poruchy povolené aj sirupy a perorálne roztoky.

Výbor CHMP po zvážení podrobného odôvodnenia žiadosti o opätovné preskúmanie písomne predloženého držiteľmi povolenia na uvedenie na trh súhlasí s tým, že zmeny týkajúce sa indikácie pre bipolárne poruchy sú relevantné pre tých držiteľov povolenia na uvedenie na trh, ktorí žiadajú o novú, resp. zmenenú a doplnenú indikáciu. Okrem toho by držiteľia povolení na uvedenie na trh mali pri žiadosti o novú indikáciu príslušným vnútroštátnym orgánom predložiť, pokiaľ je to relevantné, plán riadenia rizík. Výbor CHMP súhlasil s tým, že tieto odporúčania sa vzťahujú na všetky perorálne užívané zmesi.

Vedecké závery výboru CHMP zo 17. decembra 2009 boli zodpovedajúcim spôsobom revidované.

ODÔVODNENIE ZMIEN A DOPLNENÍ V SÚHRNOCH CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A V PÍ SOMNÝCH INFORMÁCIÁCH PRE POUŽÍVATEĽOV

Keďže

- výbor zvážil postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES v znení zmien a doplnení pre lieky obsahujúce kyselinu valproovú/valproát, ktorý iniciovalo Holandsko,
- výbor zvážil odôvodnenie žiadosti o opätovné preskúmanie predložené 13. apríla 2010 viacerými držiteľmi povolenia na uvedenie liekov obsahujúcich kyselinu valproovú/valproát na trh a diskusiu v rámci výboru,
- výbor zvážil všetky predložené dostupné údaje o účinnosti a bezpečnosti liekov obsahujúcich kyselinu valproovú/valproát v súvislosti s liečbou mánie pri bipolárnej poruche, ako aj pri prevencii návratu epizód nálad,
- výbor dospel k záveru, že lieky obsahujúce kyselinu valproovú/valproát majú pozitívny pomer prínosu a rizika v navrhovanej zmenenej a doplnenej indikácii, *„liečba manickej epizódy pri bipolárnej poruche, keď je lítium kontraindikované alebo nie je tolerované. Pokračovanie liečby po manickej epizóde by sa mohlo zväziť v prípade pacientov, ktorí reagovali na liek na akútnu mániu“*.
- výbor dospel k záveru, že informácia o produkte pre všetky lieky obsahujúce kyselinu valproovú/valproát by sa mala zmeniť a doplniť, tak aby obsahovala informácie o liečbe manickej epizódy pri bipolárnej poruche, keď je lítium kontraindikované alebo nie je tolerované, a preto odporučil zmeny a doplnenia v príslušných častiach súhrnu charakteristických vlastností lieku a v písomnej informácii pre používateľov. Výbor CHMP tiež zvážil profil bezpečnosti kyseliny valproovej/valproátu v tejto indikácii a odporučil niektoré zmeny a doplnenia v informácii o produkte v súvislosti s rizikom výskytu samovražedných myšlienok

a samovražedného správania, s použitím počas tehotenstva a s uvedením nauzey, sedácie a extrapyramídových porúch ako nežiaducich účinkov.

Okrem toho by držiteľia povolenia na uvedenie lieku na trh mali pri žiadosti o novú indikáciu podľa potreby predložiť príslušným vnútroštátnym orgánom na posúdenie plán riadenia rizík.

Výbor CHMP teda odporučil zachovať povolenia na uvedenie na trh pre lieky uvedené v prílohe I, pre ktoré sú zmeny a doplnenia príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľov uvedené v prílohe III a ktoré sú v súlade s podmienkami stanovenými v prílohe IV.