

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

Vprašanja in odgovori v zvezi s pregledom zdravil za zdravljenje bipolarni motnje, ki vsebujejo valproat

Evropska agencija za zdravila je končala pregled varnosti in učinkovitosti valproata pri zdravljenju maničnih epizod pri bipolarni motnji. Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pri Agenciji je zaključil, da koristi valproata pri tem stanju odtehtajo tveganja ter da je treba vsa dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo valproat, v Evropi spremeniti tako, da bodo vključevala zdravljenje maničnih epizod pri bipolarnih motnjah v primerih, kadar je litij kontraindiciran ali ga bolniki ne prenašajo dobro.

Pregled je bil izveden v skladu z napotitvenim postopkom¹ po členu 31.

Kaj je valproat?

Valproat je sol (natrijeva ali seminatrijeva) valprojske kisline, antiepileptika, ki ga je mogoče uporabljati tudi pri bolnikih z bipolarno motnjo. To je duševna bolezen, pri kateri se izmenjujejo obdobja privzdignjenega razpoloženja (manije) in depresije. Natančen način delovanja valprojske kisline ni popolnoma znan, vendar je znano, da povečuje aktivnost živčnega prenašalca gama-aminomaslena kislina (GABA) s povečevanjem količine GABA v prostorih med živčnimi celicami. Živčni prenašalci so spojine, ki omogočajo medsebojno komunikacijo med živčnimi celicami. Povečanje GABA v možganih je povezano s stabilizacijo razpoloženja, kar pomaga pri nadzorovanju maničnih epizod (izjemno privzdignjenega razpoloženja), povezanih z bipolarno motnjo.

Zdravila, ki vsebujejo valproat, so na voljo že od sredine 60. let 20. stoletja. Na trgu so v vseh državah članicah Evropske unije (EU) pod različnimi trgovskimi imeni, vključno z zdravili Depakine/Deprakine, Depakote in Epilim, ter kot generična zdravila.

Zakaj je bil izveden pregled uporabe valproata pri bipolarni motnji?

Dne 15. aprila 2008 je družba, ki trži generično zdravilo Valproat Ratiopharm Chrono, vsebujoče valproat, ki se uporablja kot antiepileptik, pri nemški regulatorni agenciji za zdravila zaprosila za

¹ Člen 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, napotitveni postopek v interesu Skupnosti.

razširitev njegove uporabe, da bi se uporabljalo tudi za „akutno zdravljenje maničnih epizod in preprečevanje ponovitev pri bolnikih z bipolarno motnjo“. Ta razširitev je bila v skladu z referenčnim zdravilom, na katerem temelji generično zdravilo. Vendar pa je dne 9. marca 2009 nizozemska regulatorna agencija za zdravila vložila ugovor proti tej spremembi². Težava je bila v tem, da so bili podatki, ki so bili predstavljeni v podporo tej uporabi, preveč omejeni.

Dne 16. aprila 2009 je nizozemska agencija za zdravila izrazila tudi splošne pomisleke glede učinkovitosti in varnosti valprojske kisline in valproata pri tej indikaciji ter opozorila, da so bile v dovoljenjih za promet z zdravilom med državami članicami prisotne razlike za to indikacijo. Zato je pozvala CHMP, naj opravi celotno oceno razmerja med koristmi in tveganji za valprojsko kislino in valproat pri zdravljenju in preprečevanju maničnih epizod pri bipolarni motnji ter naj izda mnenje o tem, ali je potrebna sprememba dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo valproat, v EU.

Katere podatke je pregledal CHMP?

Odbor je pregledal informacije, ki so jih predložile družbe, ki izdelujejo zdravila, vsebujoča valproat, v podporo uporabi zdravil, vsebujočih valproat, pri bipolarnih motnjah. To je vključevalo objavljene članke z rezultati 16 kliničnih študij valproata pri akutni maniji (samostojno ali v kombinaciji) ter pri preprečevanju ponovitve epizod nihanj razpoloženja pri bipolarni motnji.

Do kakšnih zaključkov je prišel CHMP?

CHMP je ugotovil, da je indikacijo v EU odobrilo 25 držav članic. Študije, ki so jih predložile družbe, kažejo, da je valproat učinkovit pri akutnem zdravljenju maničnih epizod, kot je razvidno iz tritedenskih, s placebom nadzorovanih študij. Dokazi za uporabo valproata pri vzdrževalnem zdravljenju za preprečevanje akutnih maničnih epizod so bolj omejeni, saj primerjava s placebom ni na voljo. V splošnem podatki ne zadoščajo za podporo uporabe valproata kot zdravila prve izbire. CHMP je priporočil uporabo valproata za zdravljenje maničnih epizod pri bipolarnih motnjah pri bolnikih, ki slabo prenašajo litij (drugo zdravilo za zdravljenje bipolarnih motenj).

Na podlagi ocene trenutno razpoložljivih podatkov in znanstvene razprave v Odboru je CHMP zaključil, da koristi zdravil, ki vsebujejo valproat, pri obvladovanju maničnih epizod pri bipolarni motnji v primerih, da je litij kontraindiciran ali ga bolniki slabo prenašajo, še vedno odtehtajo tveganja, zato je priporočil spremembo vseh dovoljenj za promet s temi zdravili tako, da vključujejo ali spreminjajo indikacijo. Odbor je zaključil tudi, da predloženi podatki niso utemeljili indikacije „preprečevanje ponovitev epizod nihanja razpoloženja“.

Vendar pa je nadaljevanje zdravljenja po manični epizodi smiselno pri bolnikih, ki so se dobro odzvali na valproat.

Ta sprememba velja tudi za generična zdravila, vključno z zdravilom Valproat Ratiopharm Chrono.

Ker se bipolarna motnja pojavlja predvsem pri odraslih bolnikih, sprememba ne velja za tekoče formulacije valproata za uporabo pri otrocih.

Evropska komisija je odločbo izdala dne 26. avgusta 2010.

² Ta ugovor je bil vložen kot napotitveni postopek v skladu s členom 6(12) Uredbe (ES) 1084/2003, kakor je bila spremenjena, nap

Poročevalka:	dr. Martina Weise (DE)
Soporočevalka:	dr. Barbara van Zwieten-Boot (NL)
Datum začetka napotitvenega postopka:	23. april 2009
Odgovori družbe, poslani dne:	3. avgusta in 26. oktobra 2009
Datum izdaje mnenja:	17. december 2009