



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Otázky a odpovědi týkající se posouzení přípravků obsahujících valproát pro použití u bipolární poruchy

Evropská agentura pro léčivé přípravky dokončila přezkum bezpečnosti a účinnosti valproátu při léčbě manických epizod u bipolární poruchy. Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) agentury konstatoval, že přínosy přípravku valproát za těchto podmínek převyšují jeho rizika a že všechna rozhodnutí o registraci pro léčivé přípravky obsahující valproát v celé Evropě by měla být pozměněna tak, aby zahrnovala léčbu manických epizod u bipolárních poruch v případech, kdy je kontraindikována nebo není snášena léčba lithiem.

Přezkoumání bylo provedeno na základě předložení záležitosti k posouzení podle článku 31<sup>1</sup>.

### Co je valproát?

Valproát je sůl (sodná nebo semi-sodná) kyseliny valproové, antiepileptika, které může být rovněž používáno u pacientů s bipolární poruchou. Jedná se o duševní onemocnění způsobující střídavá období povznesené nálady (mánie) a deprese. Přesný způsob, jakým kyselina valproová působí, není zcela objasněn, ale je známo, že zvyšuje aktivitu neurotransmiteru kyseliny gama-aminobutyrové (GABA) tím, že zvyšuje množství GABA dostupné v mezerách mezi nervovými buňkami. Neurotransmitery jsou chemické látky, které umožňují vzájemnou komunikaci nervových buněk. Zvýšení GABA v mozku je spojeno se stabilizací nálady, což napomáhá kontrolovat manické epizody (extrémně povznesenou náladu) spojené s bipolární poruchou.

Léčivé přípravky obsahující valproát jsou dostupné od poloviny šedesátých let. Jsou na trhu ve všech členských státech Evropské unie (EU) pod různými obchodními názvy včetně názvů Depakine/Deprakine, Depakote a Epilim a jako generické léčivé přípravky.

### Proč bylo použití valproátu u bipolární poruchy přezkoumáváno?

Dne 15. dubna 2008 společnost, která uvádí na trh přípravek Valproat Ratiopharm Chrono, generický léčivý přípravek obsahující valproát používaný jako antiepileptikum, požádala německou regulační

---

<sup>1</sup> Článek 31 směrnice 2001/83/ES v platném znění, posuzovací řízení v zájmu Společenství.



agenturu pro léčivé přípravky, aby rozšířila jeho použití o „akutní léčbu manické epizody a prevenci recurence u pacientů s bipolární poruchou“. Toto rozšíření bylo v souladu s referenčním přípravkem, od něhož je tento generický léčivý přípravek odvozen. Dne 9. března 2009 však nizozemská regulační agentura pro léčivé přípravky vznesla proti této změně námitku<sup>2</sup>. Důvodem bylo, že předložené údaje podporující toto použití jsou příliš omezené. Dne 16. dubna 2009 nizozemská agentura rovněž vznesla obecnou námitku k účinnosti a bezpečnosti kyseliny valproové a valproátu v této indikaci a poznamenala, že mezi členskými státy v rozhodnutí o registraci v této indikaci panují rozdíly. Požádala tedy výbor CHMP, aby provedl úplné posouzení poměru přínosů a rizik kyseliny valproové a valproátu při léčbě a prevenci manických epizod u bipolární poruchy a vydal stanovisko, zda by rozhodnutí o registraci pro přípravky obsahující valproát neměla být pozměněna v celé EU.

## Které údaje výbor CHMP přezkoumal?

Výbor přezkoumal informace dodané společnostmi, které vyrábějí léčivé přípravky obsahující valproát, na podporu použití přípravků obsahujících valproát u bipolárních poruch. To zahrnovalo publikované články popisující výsledky 16 klinických studií s valproátem podávaným při akutní mánii (buď samostatně nebo v kombinaci) a k prevenci recurence epizod změn nálady při bipolární poruše.

## Jaké jsou závěry výboru CHMP?

Výbor CHMP konstatoval, že tuto indikaci v EU registrovalo 25 členských států. Studie předložené společnostmi nasvědčují tomu, že valproát je při akutní léčbě manické epizody účinný, jak bylo pozorováno v třítydenních placebem kontrolovaných studiích. Důkazy pro použití valproátu při udržovací léčbě k prevenci akutních manických epizod jsou slabší, protože chybí srovnání s placebem. Celkově údaje nepostačují k podpoře použití valproátu jako léčby první volby. Výbor CHMP doporučil použití valproátu pro léčbu manické epizody u bipolární poruchy u pacientů, kteří nemohou užívat lithium (další lék používaný při bipolárních poruchách).

Na základě vyhodnocení v současnosti dostupných údajů a vědeckých diskusí v rámci výboru dospěl výbor CHMP k závěru, že přínos léčivých přípravků obsahujících valproát při léčbě manických epizod u bipolární poruchy v případech, kdy lithium je kontraindikováno nebo není snášeno, nadále převyšuje rizika, a tudíž doporučil, aby všechna rozhodnutí o registraci pro tyto léčivé přípravky byla změněna tak, aby buď zahrnovala, nebo pozměnila tuto indikaci. Výbor rovněž konstatoval, že indikace prevence recurence epizod změn nálady nebyla předloženými údaji odůvodněna.

Pokračování v léčbě po manické epizodě lze však zvážit u pacientů, kteří na valproát dobře reagovali.

Tato změna se týká také generických léčivých přípravků, včetně přípravku Valproat Ratiopharm Chrono.

Jelikož se bipolární porucha vyskytuje hlavně u dospělých pacientů, není změna použitelná pro tekuté formy valproátu určené k použití u dětí.

Evropská komise vydala rozhodnutí dne 26. srpna 2010.

---

<sup>2</sup> Tato námitka byla vznesena na základě čl. 6 odst. 12 nařízení (ES) č. 1084/2003 v platném znění, posuzovací řízení o změně rozhodnutí o registraci.

Zpravodajka:	Dr. Martina Weise (DE)
Spoluzpravodajka:	Dr. Barbara van Zwieten-Boot (NL)
Datum zahájení postupu předložení záležitosti k přezkoumání:	23. dubna 2009
Společnost poskytla odpovědi dne:	3. srpna a 26. října 2009
Datum vydání stanoviska:	17. prosince 2009