



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Ερωτήσεις και απαντήσεις σχετικά με την επανεξέταση φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βαλπροϊκό για χρήση στη διπολική διαταραχή

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων ολοκλήρωσε την επανεξέταση σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του βαλπροϊκού στο πλαίσιο της θεραπεία των μανιακών επεισοδίων σε ασθενείς με διπολική διαταραχή. Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Οργανισμού κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη του βαλπροϊκού στη συγκεκριμένη πάθηση υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτό και ότι όλες οι άδειες κυκλοφορίας για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό σε ολόκληρη την Ευρώπη πρέπει να τροποποιηθούν ώστε να συμπεριληφθεί η αντιμετώπιση των μανιακών επεισοδίων σε ασθενείς με διπολική διαταραχή στις περιπτώσεις που το λίθιο αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτό.

Η επανεξέταση πραγματοποιήθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής βάσει του άρθρου 31¹.

Τι είναι το βαλπροϊκό;

Το βαλπροϊκό είναι άλας (νατρίου ή ημινατρίου) βαλπροϊκού οξέος, ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο που χρησιμοποιείται επίσης και σε ασθενείς με διπολική διαταραχή. Η διπολική διαταραχή είναι μια ψυχική ασθένεια με εναλλαγή περιόδων ευφορίας και κατάθλιψης. Ο ακριβής τρόπος δράσης του βαλπροϊκού οξέος δεν είναι πλήρως γνωστός, ωστόσο είναι γνωστό ότι αυξάνει τη δραστηριότητα του νευροδιαβιβαστή γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), αυξάνοντας την ποσότητα GABA που υπάρχει στα κενά μεταξύ των νευρικών κυττάρων. Οι νευροδιαβιβαστές είναι χημικές ουσίες που επιτρέπουν την επικοινωνία μεταξύ των νευρικών κυττάρων. Η αύξηση του GABA στον εγκέφαλο συνδέεται με τη σταθεροποίηση της διάθεσης, γεγονός που βοηθάει στον έλεγχο των μανιακών επεισοδίων (εξαιρετική ευφορία) που σχετίζονται με διπολική διαταραχή.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό διατίθενται στην αγορά από τα μέσα της δεκαετίας του 1960. Έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας σε όλα τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) με διάφορες εμπορικές ονομασίες όπως Depakine/Deprakine, Depakote και Epilim, ως γενόσημα φάρμακα.

¹ Άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/EK όπως τροποποιήθηκε, σχετικά με τη διαδικασία παραπομπής κοινοτικού ενδιαφέροντος.



Για ποιον λόγο επανεξετάστηκε η χρήση του βαλπροϊκού στη διπολική διαταραχή;

Στις 15 Απριλίου 2008, η παρασκευάστρια εταιρεία του Valproat Ratiopharm Chrono, γενόσημο φάρμακο που περιέχει βαλπροϊκό και χρησιμοποιείται ως αντιεπιληπτικό, υπέβαλε αίτηση στον ρυθμιστικό οργανισμό φαρμάκων της Γερμανίας ώστε να επεκταθεί η χρήση του προϊόντος και στην «οξεία θεραπεία μανιακών επεισοδίων και την πρόληψη υποτροπών σε ασθενείς με διπολική διαταραχή».

Η επέκταση αυτή εναρμονίζεται με το φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς στο οποίο βασίζεται το γενόσημο φάρμακο. Ωστόσο, στις 9 Μαρτίου 2009, ο ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων των Κάτω Χωρών ήγειρε ενστάσεις σχετικά με την εν λόγω αλλαγή². Η ανησυχία που εκφράστηκε ήταν ότι τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν προς στήριξη της συγκεκριμένης χρήσης ήταν πολύ περιορισμένα.

Στις 16 Απριλίου 2009, ο ρυθμιστικός οργανισμός των Κάτω Χωρών ήγειρε επίσης γενικές ανησυχίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του βαλπροϊκού οξέος και του βαλπροϊκού άλατος στη συγκεκριμένη ένδειξη, επισημαίνοντας ότι στις άδειες κυκλοφορίας παρατηρήθηκαν διαφορές για τη συγκεκριμένη ένδειξη μεταξύ των κρατών μελών. Ως εκ τούτου, ζητήθηκε από την CHMP να διενεργήσει πλήρη αξιολόγηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του βαλπροϊκού οξέος και του βαλπροϊκού άλατος για την αντιμετώπιση και πρόληψη μανιακών επεισοδίων σε ασθενείς με διπολική διαταραχή και να εκδώσει γνώμη για το εάν οι άδειες κυκλοφορίας για τα προϊόντα που περιέχουν βαλπροϊκό άλας πρέπει να τροποποιηθούν σε ολόκληρη την ΕΕ.

Ποια δεδομένα επανεξέτασε η CHMP;

Η επιτροπή επανεξέτασε τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν από τις παρασκευάστριες εταιρείες των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βαλπροϊκό προς στήριξη της χρήσης των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βαλπροϊκό σε ασθενείς με διπολική διαταραχή. Στις πληροφορίες αυτές περιλαμβάνονται δημοσιευμένα άρθρα με τα αποτελέσματα 16 κλινικών μελετών για τη χρήση του βαλπροϊκού (ως μονοθεραπείας ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα) σε ασθενείς με οξεία μανία, καθώς και για την πρόληψη υποτροπής επεισοδίων διακύμανσης της διάθεσης σε ασθενείς με διπολική διαταραχή.

Ποια είναι τα πορίσματα της CHMP;

Η CHMP επεσήμανε ότι 25 κράτη μέλη της ΕΕ έχουν εγκρίνει την ένδειξη. Οι μελέτες που παρουσιάστηκαν από τις εταιρείες παρέχουν ορισμένες αποδείξεις ότι το βαλπροϊκό άλας είναι αποτελεσματικό στην οξεία θεραπεία των μανιακών επεισοδίων, όπως παρατηρείται στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες διάρκειας τριών εβδομάδων. Οι αποδείξεις για τη χρήση του βαλπροϊκού στη θεραπεία συντήρησης για την πρόληψη μανιακών επεισοδίων οξείας μορφής είναι πιο περιορισμένες, καθώς δεν υπάρχει σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Συνολικά, τα δεδομένα δεν είναι επαρκή προς στήριξη της χρήσης του βαλπροϊκού ως θεραπείας πρώτης γραμμής. Η CHMP εισηγήθηκε τη χρήση του βαλπροϊκού για την αντιμετώπιση των μανιακών επεισοδίων σε ασθενείς με διπολική διαταραχή οι οποίοι δεν μπορούν να λάβουν λίθιο (άλλο φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη διπολική διαταραχή).

Βάσει της αξιολόγησης των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων και της επιστημονικής συζήτησης που πραγματοποιήθηκε στους κόλπους της επιτροπής, η CHMP κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα οφέλη των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν βαλπροϊκό εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων

² Η ένσταση αυτή εγέρθηκε στο πλαίσιο της διαδικασίας παραπομπής δυνάμει του άρθρου 6 παράγραφος 12 του κανονισμού (ΕΚ) 1084/2003, όπως τροποποιήθηκε, σχετικά με τη διαδικασία παραπομπής για την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας.

που συνδέονται με αυτό για τη διαχείριση των μανιακών επεισοδίων σε ασθενείς με διπολική διαταραχή σε περιπτώσεις που το λίθιο αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτό και, ως εκ τούτου, εισηγήθηκε την τροποποίηση όλων των αδειών κυκλοφορίας για τα εν λόγω φαρμακευτικά προϊόντα ώστε να συμπεριληφθεί ή να τροποποιηθεί η συγκεκριμένη ένδειξη. Η επιτροπή κατέληξε επίσης στο συμπέρασμα ότι η ένδειξη για την πρόληψη της υποτροπής επεισοδίων διακύμανσης της διάθεσης δεν τεκμηριώνεται από τα υποβληθέντα δεδομένα.

Ωστόσο, η συνέχιση της θεραπείας μετά από την εκδήλωση μανιακού επεισοδίου μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς που αποκρίνονται καλά στο βαλπροϊκό άλας.

Η αλλαγή αυτή ισχύει επίσης και για τα γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα, συμπεριλαμβανομένου του Valproat Ratiopharm Chrono.

Καθώς η διπολική διαταραχή είναι μια διαταραχή που εμφανίζεται κυρίως σε ενήλικες, η αλλαγή δεν ισχύει για τα σκευάσματα βαλπροϊκού άλατος σε υγρή μορφή, τα οποία προορίζονται για παιδιά.

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή εξέδωσε απόφαση στις 26 Αυγούστου 2010.

Εισηγητής:	Δρ. Martina Weise (Γερμανία)
Συνεισηγητής(ές):	Δρ. Barbara van Zwieten-Boot (Κάτω Χώρες)
Ημερομηνία έναρξης της διαδικασίας παραπομπής:	23 Απριλίου 2009
Ημερομηνία υποβολής των απαντήσεων της εταιρείας:	3 Αυγούστου και 26 Οκτωβρίου 2009
Ημερομηνία έκδοσης γνώμης:	17 Δεκεμβρίου 2009