



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Teave bipolaarse häire ravis kasutatavate valproaati sisaldavate ravimite läbivaatamise kohta

Euroopa Raviamet on lõpetanud bipolaarse häire korral esinevate maniakaalsete episoodide ravis kasutatava valproaadi ohutuse ja efektiivsuse läbivaatamise. Ameti inimravimite komitee on jõudnud järeldusele, et selle haigusseisundi korral on valproaadi kasulikkus suurem kui sellega kaasnevad riskid ning et kõiki valproaati sisaldavate ravimite müügilubasid Euroopas tuleks muuta selliselt, et need hõlmaksid bipolaarse häire puhul esinevate maaniaepisoodide ravi juhtudel, kus liitium on vastunäidustatud või mittetalutav.

Läbivaatamine toimus artikli 31 kohase esildismenetluse¹ korras.

Mis on valproaat?

Valproaat ehk valproehappe sool (naatriumvalproaat või naatriumdivalproaat) on epilepsiavastane ravim, mida võib kasutada ka bipolaarse meeleluhäirega patsientidel. See on vaimuhaigus, kus vahelduvad meeleolu liigne tõus ja langus. Valproehappe täpne toimemehhanism ei ole täielikult selge, kuid on teada, et see suurendab neurotransmitteri gamma-aminovõihappe (GABA) aktiivsust, suurendades GABA kogust närvirakkude vahelistes sünapsides. Neurotransmitterid on keemilised ained, mis vahendavad närvirakkude vahelisi signaale. GABA koguse suurenemine ajus on seotud meeleolu stabiliseerumisega ning see aitab bipolaarse häirega kaasnevaid maaniaepisoode (meeleolu äärmuslik tõus) reguleerida.

Valproaati sisaldavaid ravimeid on turustatud alates 1960. aastate keskpaigast. Neid turustatakse Euroopa Liidu liikmesriikides eri nimetuste all (sh Depakine/Deprakine, Depakote ja Epilim), samuti geneeriliste ravimitena.

Mis oli bipolaarse häire ravis kasutatava valproaadi läbivaatamise põhjus?

15. aprillil 2008 esitas valproaati sisaldavat epilepsiaravimina kasutatavat geneerilist ravimit Valproat Ratiopharm Chrono tootev ettevõtte Saksamaa pädevale asutusele taotluse laiendada ravimi kasutusvaldkonda, et see hõlmaks „maaniaepisoodi akuutset ravi ja selle kordumise ennetamist

¹ Muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikkel 31, esilise tegemine ühenduse huvides.



bipolaarse häirega patsientidel". Kõnealune laiendus oli kooskõlas selle võrdlusravimi kasutusega, millel nimetatud geneeriline ravim põhineb. Kuid 9. märtsil 2009 esitas Madalmaade pädev asutus muudatuse kohta vastuväite², sest tema arvates oli esitatud kõnealuse kasutuse toetuseks liiga vähe andmeid.

16. aprillil 2009 väljendas Madalmaade pädev asutus valproehappe ja valproaadi efektiivsuse ja ohutuse suhtes kõnealuse näidustuse ravis ka üldisi kahtlusi, märkides, et näidustus on liikmesriikide müügilubades erinev. Seetõttu palus Madalmaade pädev asutus inimravimite komiteel korraldada bipolaarse häire korral esinevate maaniaepisoodide ravis ja ennetamises kasutatava valproehappe ja valproaadi kasulikkuse ja riski suhte täieliku hindamise ning esitada oma arvamus selle kohta, kas valproaati sisaldavate ravimite müügilubasad tuleks kõikjal Euroopa Liidus muuta.

Mis andmed vaatas inimravimite komitee uuesti läbi?

Komitee vaatas läbi teabe, mille esitasid valproaati sisaldavaid ravimeid tootvad ettevõtted nende ravimite kasutamise toetuseks bipolaarse häire korral. Teave hõlmas avaldatud artikleid, mis sisaldasid 16 kliinilise uuringu tulemusi valproaadi kasutamise kohta ägeda mania ravis (kas iseseisvalt või kombinatsioonravis) ja bipolaarse häire korral esinevate meeleolukõikumise episoodide kordumise ennetamiseks.

Mis on inimravimite komitee järeldused?

Inimravimite komitee märkis, et Euroopa Liidus on näidustuse heaks kiitnud 25 liikmesriiki. Ettevõtete esitatud uuringud tõendasid teatud määral valproaadi efektiivsust maaniaepisoodi akuutses ravis, nagu nähtub platseebokontrolliga kolmenädalase kestusega uuringutest. Valproaadi kasutamisest ägeda maaniaepisoodi ennetamise säilitusravis on vähem tõendeid, sest puudub võrdlus platseeboga. Kokkuvõttes ei ole need andmed piisavad, et toetada valproaadi kasutamist esmavaliku ravis. Inimravimite komitee soovitas kasutada valproaati bipolaarse häire korral esinevate maaniaepisoodide ravis nendel patsientidel, kellele ei saa manustada liitiumi (samuti bipolaarse häire ravis kasutatav ravim).

Praegu olemasolevate andmete hindamise ja komitees toimunud teadusliku arutelu põhjal jõudis inimravimite komitee järeldusele, et valproaati sisaldavate ravimite kasulikkus bipolaarse häire korral esinevate maaniaepisoodide ravis juhtudel, kus liitium on vastunäidustatud või mittetalutav, on jätkuvalt suurem ravimitega kaasnevatest riskidest ning soovitas seetõttu kõiki kõnealuste ravimite müügilubasad muuta selliselt, et need hõlmaksid asjaomast näidustust või muudaksid seda. Samuti jõudis komitee järeldusele, et nende ravimite näidustamine meeleolukõikumise episoodide kordumise ennetamiseks ei ole esitatud andmete alusel põhjendatud.

Siiski võib kaaluda maaniaepisoodi järgse ravi jätkamist patsientidel, kes on valproaadiravile hästi allunud.

Kõnealust muudatust kohaldatakse ka geneeriliste ravimite, sealhulgas Valproat Ratiopharm Chrono suhtes.

Et bipolaarset häiret esineb peamiselt täiskasvanud patsientidel, ei kohaldata kõnealust muudatust lastel kasutatavate valproaadi vedelpreparaatide suhtes.

² See vastuväide esitati muudetud määruse (EÜ) nr 1084/2003 artikli 6 lõike 12 kohase menetluse korras – müügiloo muutmist käsitleva esilise tegemine.

Euroopa Komisjon tegi otsuse 26. augustil 2010.

Hindaja:	Dr Martina Weise (DE)
Kaashindaja:	Dr Barbara van Zwieten-Boot (NL)
Esildise tegemise kuupäev:	23. aprill 2009
Ettevõtte vastuste laekumise kuupäevad:	3. august ja 26. oktoober 2009
Arvamuse esitamise kuupäev:	17. detsember 2009