

II LISA

EUROOPA RAVIAMETI ESITATUD TEADUSLIKUD JÄRELDUSED NING RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTETE JA PAKENDI INFOLEHTEDE MUUTMISE ALUSED

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

VALPROEHAPET/VALPROAATI SISALDAVATE RAVIMITE (vt I lisa) TEADUSLIKU HINDAMISE ÜLDKOKKUVÕTE

Bipolaarne meeleoluhäire on raske vaimuhäire, mida iseloomustavad korduvad maania- ja depressiooniepisoodid ning mis põhjustab korduva meeleoluhäirena tugevat rõhutuse tunnet ja ebanormaalselt käitumist. Bipolaarne meeleoluhäire kuulub 30 peamise puuet põhjustava haiguse hulka maailmas.

Bipolaarse meeleoluhäire ravi hõlmab hetkel olemasoleva meeleoluepisoodi ravi ja järgmiste meeleoluepisoodide ennetamist. Bipolaarse meeleoluhäire patogenees ei ole küll täiesti selge, kuid on teada, et meeleolu stabiliseerivate ravimite, näiteks valproaadi abil on selle haiguse kordumist võimalik ennetada.

Kõige kauem on meeleolu stabiliseerivatest ainetest kasutatud liitiumi, mis on seetõttu põhjendatult ka esimene ravivalik. Hiljutiste hinnangute kohaselt ei teki aga kuni 40%-l bipolaarse meeleoluhäirega patsientidest asjakohasele ja piisavale liitiumravile ravivastust või on ravivastus ebapiisav. Peale selle on märkimisväärne risk seoses toimeaine kitsa terapeutilise vahemikuga. Aina sagedamini kasutatakse alternatiivse ravimina antikonvulsante.

Valproaat on tuntud epilepsiavastane aine. Euroopa Liidu enamikus liikmesriikides on valproaat (valproehappe, naatriumvalproaadi, seminaatriumvalproaadina) heaks kiidetud ka bipolaarse meeleoluhäirega patsientide raviks 25 Euroopa riigis, neist 21 riigis esmavaliku ravimina.

Madalmaad tõstasid küsimuse valproehapet/valproaati sisaldavate ravimite efektiivse ja ohutu kasutamise kohta maaniaepisoodide akuutseks raviks ja meeleoluepisoodide kordumise ennetamiseks bipolaarse meeleoluhäirega patsientidel. Rõhutati, et kuigi paljudes liikmesriikides on see näidustusena heaks kiidetud, ei ole põhjalikes kliinilistes uuringutes, mis vastavad ravimpreparaatide komitee bipolaarse meeleoluhäire raviks ja ennetamiseks kasutatavate ravimite kliinilise uurimise suunisele (*Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal products for the Treatment and Prevention of Bipolar Disorder*, CPMP/EWP/567/98), selgelt näidatud ravimi püsivat efektiivsust ägeda maania ravis ega korduvate meeleoluepisoodide ennetamisel.

1. Tõhusus

1.1 Maania

Müügiloa hoidjad esitasid bipolaarse meeleoluhäire näidustuse toetuseks mitme avaldatud uuringu tulemused. Tõendid valproaadi efektiivsuse kohta bipolaarse meeleoluhäire ravis pärinevad 16 randomiseeritud võrdlevast topeltpimedast või avatud kliinilisest uuringust.

Uuringud hõlmasid ligi 2500 patsienti, kellest üle 1400 said valproaati. Seega on tegu ühe suurima kliinilistest uuringutest pärinevate andmete koguga bipolaarse meeleoluhäire farmakoteraapia kohta. Peale selle on valproaati kasutatud võrdlusravimina paljudes maania raviks ja ennetamiseks kasutatavate atüüpiliste antipsühhootikumide III faasi uuringutes.

Esitatud teaduskirjanduse põhjal võib järeldada, et on tõestatud valproaadi efektiivsus maaniaepisoodide akuutses ravis kolmenädalastes platseebokontrolliga uuringutes. On ka tõendeid ravitoime säilimise kohta ägedate maaniaepisoodide ravis (kuni 12 nädala vältel), kuid 12-nädalastes uuringutes puudus platseeborühm, mida loetakse puuduseks. See tähendab, et tehtud uuringutes on

küll näidatud valproaadi efektiivsust ägeda maania ravis 21 päeva jooksul, kuid andmeid ravitoime säilimise kohta 12 ravinädala vältel ei peeta piisavateks.

Vastavalt inimravimite komitee soovitusel valproaati sisaldavate ravimite kohta tuleb näidustust kohandada järgmiselt, pidades silmas, et kliiniliste uuringute andmed on piiratud ja puudulikud, sest analüüs põhines üsna ammu toimunud kliinilistel uuringutel:

„Bipolaarse meeleoluhäire korral esineva maaniaepisoodi ravi juhul, kui liitium on vastunäidustatud või patsient seda ei talu. Pärast maaniaepisoodi võib ravi jätkamist kaaluda patsientidel, kellel tekkis ägeda maania ravis valproaadile ravivastus.“

1.2 Meeleoluepisoodide kordumise ennetamine

Meeleoluepisoodide kordumise ennetamise korral põhinevad valproaadi efektiivsuse andmed peamiselt kahel topeltpimedal uuringul, mille säilitusravi kestus oli vastavalt 52 nädalat ja 20 kuud (Bowden *et al.* 2000; Calabrese *et al.* 2005).

Kuigi Bowdeni uuringus, milles kasutati liitiumi- ja platseebokontrolli, ei ilmnunud statistiliselt olulist erinevust esmase tulemusnäitaja osas (aeg mis tahes meeleoluepisoodi kordumiseni), olid valproaadiga ravitud patsientidel mitme teisese tulemusnäitaja tulemused paremad kui liitiumi või platseebot saanud patsientidel. Pärast 12-kuulist ravi maania indeksepisoodi järel esines 41%-l valproaadiga ravitud patsientidest ikka veel remissioon, samas kui liitiumirühmas oli selliste patsientide osakaal 24% ja platseeborühmas 13%. Bowdeni laiaulatusliku uuringu põhjal tehti *post hoc*-analüüs. Kui algses analüüsis ei esinenud kolme ravirühma vahel mis tahes maania- või depressiooniepisoodi kordumiseni kuluvas ajas olulist erinevust, siis *post hoc*-analüüs näitas, et valproaati manustanud patsiendid katkestasid uuringu maaniaepisoodi tõttu oluliselt harvem kui platseebot saanud patsiendid, samas kui vastav erinevus võrreldes liitiumravi saanud patsientide korral ei olnud statistiliselt oluline.

Calabrese *et al.* uuringus (2005), kus oli kaks ravirühma, olid valproaadirühma patsientidel mitu efektiivsusnäitajat paremad kui liitiumirühma patsientidel (statistiliselt ebaolulisel määral), kuid liitiumirühmas esines valproaadirühmaga võrreldes oluliselt enamatel patsientidel mitmesuguseid kõrvalnähte (treemor, polüuuria, polüdipsia). Asjaolu, et selles uuringus ei kasutatud platseebokontrolli, võib pidada puuduseks; liitiumi kasutamine bipolaarse meeleoluhäire korral, eelkõige ennetamiseks, vastab siiski väljakujunenud standardravile.

Kokkuvõttes võib öelda, et maania ennetamist ei ole tõendatud. Kaks episoodide kordumise ennetamise uuringut on piisava raviperioodiga ja kooskõlas Euroopa suunistega kasutatakse nendes aktiivset võrdlusravimit. Ühes uuringus puudub aga platseeborühm, mida loetakse puuduseks ja mis tekitab tulemuste paikapidavuse suhtes kahtlusi. Peale selle ei olnud maaniaepisoodide kordumiseni kuluva aja erinevus statistiliselt oluline. Tõendid valproaadi efektiivsuse kohta meeleoluepisoodide ennetamisel ei ole seega tehtud kliiniliste uuringute põhjal lõplikult veenvad.

1.3 Valproaadi keemilised vormid ja ravimvormid

Esitatud andmete põhjal ei ole võimalik järeldada, et väljapakutud näidustuse korral sõltub valproaadi efektiivsus keemilisest vormist või ravimvormist. Kliinilise tava ja annustamissoovituste kohaselt tuleb ööpäevast annust sõltuvalt kliinilisest vastusest kindlas annusevahemikus ka individuaalselt kohandada ning bipolaarse meeleoluhäire kordumise ennetamiseks tuleb kasutada väikseimat efektiivset annust. Teoreetilistel kaalutlustel võib olla vaja raviskeemi järgimise parandamiseks ja samuti suurte plasmakontsentratsioonide vältimiseks, millega võivad kaasneda sagedad kõrvalnähud, eelistada toimeainet aeglaselt vabastavaid ravimvorme.

2 Ohutusküsimused

2.1. Üldine ohutus

Olemasolevad valproaadi kasutamise uuringud bipolaarse meeleoluhäirega patsientide ravis on näidanud, et ravimit talutakse üldiselt hästi ja selle kasutamisel ei ilmnenud ootamatuid ohutusprobleeme. Valproaadi ohutusomadusi on 40-aastase epilepsiaravis kasutamise vältel põhjalikult kirjeldatud. Peamised võimalikud suured ohutusprobleemid on seotud maksatalitluse häirete ja pankreatiidiga. Müügiloa andmise järgse järelevalve käigus ei ole ootamatuid kõrvalnähte tuvastatud. Eriuuringutes on näidatud, et valproaadi kasutamine koos antipsühhootikumidega on ohutu. Samuti ei ole spetsiifilisi ohutusprobleeme täheldatud uuringutes, kus bipolaarse meeleoluhäirega patsientide raviks on samaaegselt kasutatud antidepressante.

Kõrvalnähud

Nii esitatud kirjandusandmete kui ka müügiloa andmise järgse kogemuse põhjal tehakse ettepanek lisada ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.8 järgmised kõrvalnähud: iiveldus, sedatsioon ja ekstrapüramidaalhäired. Müügiloa hoidjatel tuleb uurida oma ohutusandmebaase ja märkida sealt mainitud kõrvalnähtude esinemissagedused.

Rasedus

Valproaadi kasutamisega rasedatel kaasneb teratogeensuse risk, sealhulgas võimalik vaimse arengu peetus üsasise kokkupuute tõttu valproaadiga. Seetõttu ei tohi rasedatel ja rasestuda kavatsevatel naistel valproaati maaniaepisoodide raviks kasutada, välja arvatud juhul, kui ohutumad ravimid ei ole efektiivsed või patsient neid ei talu. Fertiilses eas naised peavad ravi ajal kasutama efektiivseid kontratseptsioonimeetodeid.

Suitsiidirisk

Võttes arvesse USA toidu- ja raviameti (FDA) antiepileptikumide kliiniliste uuringute andmete metaanalüüsi tulemusi ning arstide esitatud kiirteatistes ja kirjanduses avaldatud andmeid, jõudis ravimiohutuse järelevalve töörühm 2008. aastal järeldusele, et kõik antiepileptikumid võivad vähesel määral suurendada suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise riski. Ravimiohutuse järelevalve töörühmale kättesaadavate andmete alusel otsustati, et kõikide Euroopa Liidus turustatavate antiepileptikumide omaduste kokkuvõtteid tuleb muuta, lisades hoiatuse suitsiidiriski kohta.

2.2 Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidjatega arutati riskijuhtimiskava vajalikkust. Võttes arvesse, et kõigis Euroopa Liidu liikmesriikides ei pruugi müügiloaga valproaati sisaldavad ravimid olla bipolaarse meeleoluhäire raviks näidustatud, tegi inimravimite komitee järgmise ettepaneku:

valproehapet/valproaati sisaldava ravimi müügiloa hoidja, kes taotleb uut näidustust, peab vastava liikmesriigi ravimiametile esitama riskijuhtimiskava. Kava sisu, eesmärgid ja rakendusala lepitakse kokku asjaomase müügiloa hoidja ja ravimiameti vaheliste läbirääkimiste käigus.

3 Taasläbivaatamine

27. veebruaril 2010 esitas mitu müügiloa hoidjat Euroopa Ravimiametile kirjaliku taotluse arvamuse taasläbivaatamiseks. Taotluse üksikasjalik põhjendus esitati Euroopa Ravimiametile 13. aprillil 2010. Põhjendused on seotud pigem rakendusküsimuste kui teaduslike alustega. Kõik müügilubade hoidjad leidsid, et bipolaarset meeleoluhäire näidustust käsitlevad muudatused ravimi omaduste kokkuvõttes on asjakohased müügiloa hoidjatele, kes taotleavad uut näidustust või näidustuse muutmist. Et

valproaadi ohutusprofiil on juba hästi tuntud, ei nõustu müügilubade hoidjad riskihindamiskava esitamisega. Lisaks viitavad müügilubade hoidjad asjaolule, et mõnedes liikmesriikides on bipolaarse meeleoluhäire raviks heaks kiidetud ka siirupid ja suukaudsed lahused.

Olles kaalunud kõiki müügiloa hoidjate kirjalike selgitustena esitatud andmeid, nõustus inimravimite komitee, et bipolaarse meeleoluhäire näidustuse muudatused on olulised neile müügilubade hoidjatele, kes taotlevad uut näidustust või näidustuse muutmist. Peale selle tuleb müügiloa hoidjatel taotletava näidustuse heakskiitmisel esitada riikide pädevatele asutustele hindamiseks riskijuhtimiskava. Inimravimite komitee otsustas, et soovitused kehtivad kõikidele suukaudsetele ravimvormidele.

Inimravimite komitee 2009. aasta 17. detsembri arvamuse teaduslikud järeldused muudeti vastavalt.

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTETE JA PAKENDI INFOLEHTEDE MUUTMISE ALUSED

Arvestades, et

- inimravimite komitee vaatas läbi muudetud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase Madalmaade tehtud esilise valproehapet/valproaati sisaldavate ravimite kohta;
- inimravimite komitee võttis arvesse müügiloa hoidjate valproehapet/valproaati sisaldavate ravimite 13. aprillil 2010 esitatud arvamuse taasläbivaatamise põhjused ning komitees toimunud arutelu;
- inimravimite komitee vaatas läbi kõik kättesaadavad andmed, mis esitati valproehapet/valproaati sisaldavate ravimite efektiivsuse ja ohutuse kohta bipolaarse meeleoluhäire korral esineva maania ravis ja korduvate meeleoluepisoodide ennetamises;
- inimravimite komitee jõudis järeldusele, et valproehapet/valproaati sisaldavate ravimite kasulikkus on seoses väljapakutud muudetud näidustusega „*Bipolaarse meeleoluhäire korral esineva maaniaepisoodi ravi juhul, kui liitium on vastunäidustatud või patsient seda ei talu. Pärast maaniaepisoodi võib ravi jätkamist kaaluda patsientidel, kellel tekkis ägeda maania ravis valproaadile ravivastus*” suurem kui nendega kaasnevad riskid;
- inimravimite komitee jõudis järeldusele, et kõikide valproehapet/valproaati sisaldavate ravimvormide ravimi omaduste kokkuvõtteid tuleb muuta, lisades teabe bipolaarse meeleoluhäire korral esineva maaniaepisoodi ravi kohta juhul, kui liitium on vastunäidustatud või patsient seda ei talu, ning seetõttu soovitas vastavalt muuta ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavaid lõike. Inimravimite komitee vaatas läbi ka valproehapet/valproaati ohutusomadused selle näidustuse korral ning soovitas täiendada ravimiteavet seoses suitsiidimõtete tekkimise ja suitsidaalse käitumise riskiga ning raseduse ajal kasutamisega, samuti lisada kõrvalnähtude loetellu iiveldus, sedatsioon ja ekstrapüramidaalhäired;

Kui aga müügiloa hoidjad taotlevad uut näidustust, tuleb neil esitada riikide pädevatele asutustele hindamiseks riskijuhtimiskava.

Seetõttu soovib inimravimite komitee säilitada I lisas loetletud ravimite müügiload. Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe asjakohastes punktides tehtavad muudatused on loetletud III lisas ja müügiloa tingimused IV lisas.