



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

Jautājumi un atbildes par bipolāro traucējumu ārstēšanai paredzētu valproātu saturošu zāļu pārskatīšanu

Eiropas Zāļu aģentūra ir pabeigusi valproāta drošuma un efektivitātes pārskatīšanu bipolāru traucējumu mānijas epizožu ārstēšanā. Aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (*CHMP*) secināja, ka valproāta ieguvumi šā traucējuma gadījumā attaisno risku un ka reģistrācijas apliecības valproātu saturošām zālēm jāgroza visā Eiropā, iekļaujot bipolāru traucējumu mānijas epizožu ārstēšanu, kad litija preparāti ir kontraindicēti vai pacienti tos nepanes.

Pārskatīšanu veica saskaņā ar 31. panta pārskatīšanas procedūru¹.

Kas ir valproāts?

Valproāts ir valproiskābes (nātrija vai seminātrija) sāls – pretepilepsijas līdzeklis, ko var lietot arī pacientiem ar bipolāriem traucējumiem. Bipolārie traucējumi ir psihiska slimība, kas izraisa garastāvokļa svārstības no pacilātības (mānijas) līdz depresijai. Precīzs valproiskābes darbības mehānisms nav pilnībā izprasts, bet ir zināms, ka tas palielina neirotransmitera gamma aminosviestskābes (*GASS*) aktivitāti, palielinot *GASS* daudzumu telpā starp nervu šūnām. Neirotransmiteri ir ķīmiskas vielas, kas ļauj nervu šūnām savstarpēji sazināties. *GASS* daudzuma palielināšanās galvas smadzenēs ir saistīta ar garastāvokļa stabilizēšanos, un tas palīdz kontrolēt mānijas epizodes (izteikti pacilātu garastāvokli) saistībā ar bipolāriem traucējumiem.

Valproātu saturošas zāles ir pieejamas kopš 1960. gadu vidus. Tās tirgo visās Eiropas Savienības (ES) dalībvalstīs ar dažādiem tirdzniecības nosaukumiem, tostarp *Depakine/Deprakine*, *Depakote* un *Epilim*, un kā ģenēriskas zāles.

Kādēļ pārskatīja informāciju par valproāta lietošanu bipolāru traucējumu gadījumā?

2008. gada 15. aprīlī uzņēmums, kas tirgo *Valproat Ratiopharm Chrono*, valproātu saturošas ģenēriskas zāles, ko lieto kā pretepilepsijas līdzekli, iesniedza pieteikumu Vācijas zāļu reglamentējošā aģentūrā ar lūgumu paplašināt šā preparāta lietošanas indikācijas, iekļaujot "akūtu mānijas epizožu ārstēšanu un recidīvu profilaksi pacientiem ar bipolāriem traucējumiem". Šī papildu indikācija atbilda

¹ Grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. pants, pārskatīšanas procedūra Kopienas interesēs.



atsauces zālēm, uz kurām balstītas ģenēriskās zāles. Tomēr 2009. gada 9. martā Nīderlandes zāļu aģentūra izteica iebildumus par šīm izmaiņām². Bija bažas par to, ka šīs indikācijas atbalstam iesniegtie dati ir pārāk ierobežoti.

2009. gada 16. aprīlī Nīderlandes aģentūra izteica arī vispārējas bažas par valproiskābes un valproāta efektivitāti un drošumu šīs indikācijas gadījumā, norādot, ka reģistrācijas apliecības šai indikācijai dalībvalstīs ir atšķirīgas. Tādēļ tā lūdza *CHMP* veikt pilnīgu valproiskābes un valproāta ieguvumu un riska attiecības novērtējumu mānijas epizožu ārstēšanā un profilaksē bipolāru traucējumu gadījumā un dot slēdzienu par to, vai vajadzētu grozīt valproātu saturošu zāļu reģistrācijas apliecības visā ES.

Kādus datus *CHMP* pārskatīja?

Komiteja pārskatīja valproātu saturošu zāļu ražotāju iesniegto informāciju valproātu saturošu zāļu lietošanas atbalstam bipolāru traucējumu gadījumā. Tie ietvēra publicētos rakstus, kuros ziņots par 16 klīnisko pētījumu rezultātiem, lietojot valproātu akūtas mānijas (atsevišķi vai kombinācijā) ārstēšanai un garstāvokļa epizožu recidīvu profilaksei bipolāru traucējumu gadījumā.

Kādi ir *CHMP* secinājumi?

CHMP pieņēma zināšanai, ka 25 ES dalībvalstīs ir reģistrējušas šo indikāciju. Uzņēmumu iesniegtie pētījumi liecināja, ka valproāts ir efektīvs akūtai mānijas epizožu ārstēšanai, kā redzams placebo kontrolētos trīs nedēļas ilgos pētījumos. Pierādījumi par valproāta lietošanu balstterapijā akūtu mānijas epizožu profilaksei ir ierobežotāki, jo nav veikts salīdzinājums ar placebo. Kopumā nav pietiekamu datu, lai atbalstītu valproāta lietošanu kā pirmās rindas līdzekli. *CHMP* ieteica lietot valproātu mānijas epizožu ārstēšanai bipolāru traucējumu gadījumā pacientiem, kuri nevar lietot litija preparātus (citu bipolāru traucējumu ārstēšanas līdzekli).

Pamatojoties uz pašlaik pieejamo datu novērtējumu un zinātniskām apspriedēm Komitejā, *CHMP* secināja, ka valproātu saturošu zāļu sniegtais ieguvumi mānijas epizožu ārstēšanā bipolāru traucējumu gadījumā, kad litija preparāti ir kontraindicēti vai pacients tos nepanes, aizvien pārsniedz to izraisīto risku, un tādēļ ieteica grozīt visas šo zāļu reģistrācijas apliecības, iekļaujot vai grozot šo indikāciju. Tāpat Komiteja secināja, ka indikācija garstāvokļa epizožu recidīvu profilaksei nav pamatota ar iesniegtajiem datiem.

Tomēr ārstēšanas turpināšanu pēc mānijas epizodes var apsvērt pacientiem, kuri labi reaģējuši uz ārstēšanu ar valproātu.

Šīs izmaiņas attiecas arī uz ģenēriskām zālēm, tostarp *Valproat Ratiopharm Chrono*.

Tā kā bipolārie traucējumi rodas galvenokārt pieaugušiem pacientiem, izmaiņas neattiecas uz šķidrām valproāta zāļu formām, kas paredzētas bērniem.

Eiropas Komisija pieņēma lēmumu 2010. gada 26. augustā.

² Šos iebildumus izvirzīja kā pārskatīšanas procedūru saskaņā ar grozītās Regulas (EK) 1084/2003 6. panta 12. punktu, veicot reģistrācijas apliecības grozījumu pārskatīšanas procedūru.

Referents:	<i>Dr. Martina Weise</i> (DE)
Līdzreferents(i):	<i>Dr. Barbara van Zwieten-Boot</i> (NL)
Pārskatīšanas procedūras sākuma datums:	2009. gada 23. aprīlis
Uzņēmums atbildes sniedzis:	2009. gada 3. augustā un 26. oktobrī
Atzinuma datums:	2009. gada 17. decembris