

II PIELIKUMS

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTA UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJAS IZMAIŅĀM, KO IESNIEGUSI EIROPAS ZĀĻU AĢENTŪRA

ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

VALPROISKĀBI/VALPROĀTU SATUROŠU ZĀĻU ZINĀTNISKĀ NOVĒRTĒJUMA VISPĀRĒJS KOPSAVILKUMS (skatīt I pielikumu)

Bipolāri traucējumi ir smaga psihiska slimība, kam raksturīgas recidivējošas mānijas un depresijas epizodes un kas kā recidivējoša emocionāla slimība izraisa nozīmīgu distresu un disfunkciju, kas ir viens no 30 biežākajiem darba nespējas cēloņiem pasaulē.

Bipolāro traucējumu ārstēšana ietver pašreizējās garstāvokļa epizodes ārstēšanu un nākamo garstāvokļa svārstību atkārtošanās novēršanu. Lai gan bipolāro traucējumu patoģenēze nav skaidra, zināms, ka garstāvokli stabilizējoši līdzekļi, piemēram, valproāts, var novērst recidīvus.

No garstāvokli stabilizējošiem līdzekļiem lielākā lietošanas pieredze ir par litiju, tādēļ tas uzskatāms par pamatotu pirmās izvēles līdzekli. Tomēr nesen aprēķināts, ka līdz 40 % pacientu ar bipolāriem traucējumiem nereaģē uz piemērotu litija terapiju vai šī atbildes reakcija ir nepietiekama. Turklāt šaurā terapeitiskās darbības intervāla dēļ šī viela izraisa nozīmīgu risku. Aizvien biežāk par alternatīvu kļūst pretkrampju līdzekļi.

Valproāts ir labi zināms pretepilepsijas līdzeklis. Lielākajā daļā ES dalībvalstu valproāts ir apstiprināts (kā valproiskābe, nātrija valproāts, valproāta seminātrija sāls) bipolāru traucējumu ārstēšanai (apstiprināts 25 Eiropas valstīs, 21 valstī tā norādīta kā pirmās rindas indikācija).

Nīderlandei radās iebildumi par valproiskābi/valproātu saturošo līdzekļu efektīvu un drošu lietošanu akūtai mānijas epizožu ārstēšanai un garstāvokļa svārstību recidīvu novēršanai pacientiem ar bipolāriem traucējumiem. Tika uzsvērts, ka, lai gan šāda indikācija ir apstiprināta daudzās dalībvalstīs, stabils iedarbīgums akūtas mānijas ārstēšanā un garstāvokļa svārstību recidīvu profilaksē nav skaidri pierādīts labi plānotos klīniskos pētījumos, kas atbilst CPMP dokumentā "Piezīmes norādījumiem par bipolāru traucējumu ārstēšanai un profilaksei paredzētu zāļu klīnisko izpēti" (CPMP/EWP/567/98) norādītajām prasībām.

1. Iedarbīgums

1.1 Mānija

Lai atbalstītu bipolāro traucējumu ārstēšanas indikāciju, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza informāciju par vairākiem publicētiem pētījumiem. Pierādījumi valproāta iedarbīgumam bipolāru traucējumu ārstēšanā iegūti sešpadsmit nejausinātos, salīdzinošos dubultmaskētos vai atklātos klīniskos pētījumos.

Šajos pētījumos piedalījās gandrīz 2500 pacientu, no kuriem 1400 saņēma valproātu. Līdz ar to šis ir viens no lielākajiem klīnisko pētījumu datu kopumiem, kas attiecas uz bipolāro traucējumu farmakoterapiju. Turklāt valproāts kā salīdzinošs atsauces līdzeklis izmantots daudzos III fāzes pētījumos par atipisko antipsihotisko līdzekļu lietošanu mānijas ārstēšanā un profilaksē.

Pamatojoties uz iesniegtajām literatūras atsaucēm, var izdarīt secinājumus, ka ir iegūti pierādījumi par valproāta iedarbīgumu akūtā mānijas epizodes ārstēšanā, kas pierādīts trīs nedēļas ilgos placebo kontrolētos pētījumos. Ir arī daži pierādījumi par ietekmes saglabāšanos, ārstējot akūtu mānijas epizodi (līdz 12 nedēļām), lai gan 12 nedēļu ilgajos pētījumos nebija placebo grupas, kas uzskatāms par trūkumu. Citiem vārdiem sakot, veiktie pētījumi pierāda valproāta iedarbīgumu akūtas mānijas ārstēšanā 21 dienu garumā, bet pierādījumi par ārstēšanas efekta saglabāšanos līdz 12 nedēļām ilgi uzskatāmi par nepilnīgiem.

Saskaņā ar CHMP ieteikumu valproātu saturošām zālēm jāapstiprina šāda indikācija, ņemot vērā klīnisko pētījumu datu ierobežojumus un trūkumus, jo analīze ir balstīta uz salīdzinoši veciem klīniskiem pētījumiem:

“Mānijas epizodes ārstēšana bipolāru traucējumu gadījumā, kad litija preparāti ir kontraindicēti vai pacients tos nepanes. Attiecībā uz pacientiem, kuriem novērota atbildreakcija pret valproātu lietošanu akūtas mānijas ārstēšanai, jāapsver ārstēšanas turpināšana pēc mānijas epizodes.”

1.2 Garastāvokļa svārstību recidīvu profilakse

Attiecībā uz garastāvokļa svārstību recidīvu profilaksi pierādījumi par valproātu iedarbīgumu ir balstīti galvenokārt uz diviem dubultmaskētiem pētījumiem ar balstterapijas periodu attiecīgi 52 nedēļas un 20 mēneši (*Bowden et al., 2000* un *Calabrese et al., 2005*).

Lai gan *Bowden* veiktajā ar litiju un placebo kontrolētajā pētījumā neizdevās pierādīt statistiski nozīmīgu primārā iznākuma kritērija (laika līdz garastāvokļa svārstību recidīvam) atšķirību, ar valproātu ārstētiem pacientiem bija labāki iznākumi nekā ar litiju vai placebo ārstētajiem pacientiem, vērtējot vairākus sekundāros iznākumus. 12 mēnešus pēc pirmās mānijas epizodes ārstēšanas 41 % ar valproātu ārstēto pacientu aizvien bija remisija, salīdzinot ar 24 % litija grupā un 13 % placebo grupā. Plašajā *Bowden* pētījumā tika veikta *post-hoc* analīze. Lai gan sākotnējā analīzē laiks līdz garastāvokļa svārstību recidīvam vai depresijas epizodei starp trim terapijas grupām būtiski neatšķīrās, *post hoc* analīze parādīja, ka ar valproātu ārstētie pacienti no pētījuma garastāvokļa svārstību dēļ izstājās nozīmīgi retāk nekā ar placebo ārstētie pacienti, lai gan šī atšķirība nebija statistiski nozīmīga, salīdzinot ar pacientiem, kas ārstēti ar litiju.

Calabrese un līdzstrādnieku (2005. gadā) veiktajā divu grupu pētījumā pacientiem valproātu grupā vairāki iedarbīguma parametri bija labāki, salīdzinot ar litija grupu (statistiski nenozīmīgi), tomēr, salīdzinot ar valproātu grupu, litija grupā nozīmīgi vairāk pacientiem radās dažādas blakusparādības (trīce, poliūrija, polidipsija). Var iebilst, ka pēdējais pētījums nebija placebo kontrolēts, tomēr litija lietošana bipolāru traucējumu gadījumā, jo īpaši recidīvu profilaksei, ir apstiprināts aprūpes standarts.

Jāsecina, ka nav pierādīta mānijas recidīva novēršanas spēja. Abi recidīvu novēršanas pētījumi ir pietiekami ilgi un tajos izmantotas aktīvas salīdzinājuma zāles, kā to nosaka Eiropas vadlīnijas. Tomēr vienā pētījumā nav īstermiņa placebo grupas, kas uzskatāms par trūkumu un izraisa šaubas par rezultātu derīgumu. Turklāt, vērtējot laiku līdz mānijas epizodes recidīvam, statistiski nozīmīgas atšķirības nav konstatētas. Tādējādi, ņemot vērā veikto klīnisko pētījumu datus, valproātu iedarbīguma pierādījumi garastāvokļa svārstību novēršanā nav pilnībā pārliecinoši.

1.3 Valproāta ķīmiskās formas un zāļu formas

Pamatojoties uz iesniegtajiem datiem, nav iespējams secināt, ka valproāta iedarbīgums ierosinātās indikācijas gadījumā ir atkarīgs no ķīmiskās formas vai zāļu formas. Turklāt saskaņā ar klīnisko praksi un ieteikumiem par devām dienas deva jāpielāgo individuāli, ņemot vērā klīnisko atbildes reakciju specifiskā devu diapazonā, un bipolāru traucējumu recidīva profilaksei jālieto mazākā efektīvā deva. Teorētisku apsvērumu dēļ ilgstošas darbības zāļu formām varētu būt priekšrocības labākas saderības dēļ un tādēļ, ka, tās lietojot, iespējams izvairīties no augstiem koncentrācijas pīķiem plazmā, kas bieži var izraisīt blakusparādības.

2 Drošums

2.1. Vispārējs drošums

Pieejamie pētījumi par valproātu lietošanu pacientu ar bipolāru traucējumu ārstēšanā pierādīja, ka zāļu panesamība kopumā ir laba, un tajos neatklāja negaidītas drošuma problēmas. Valproāta drošuma īpašības ir labi raksturotas, jo tā lietošanas pieredze epilepsijas ārstēšanā ir četrdesmit gadu ilga. Lielākās potenciāli nopietnās drošuma problēmas ir saistītas ar aknu darbības traucējumiem un pankreatītu. Pēcreģistrācijas uzraudzības laikā nav saņemti negaidīti ziņojumi. Šim nolūkam paredzētos pētījumos pierādīts, ka valproātu kombinācijā ar antipsihotiskām zālēm var lietot droši. Turklāt pētījumos, kuros pacientiem ar bipolāriem traucējumiem vienlaikus lietoja arī antidepresantus, specifiskas drošuma problēmas nekonstatēja.

Nevēlamas blakusparādības

Pamatojoties uz iesniegtajām publikācijām, kā arī pēcreģistrācijas pieredzi, izteikts ierosinājums zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā “Nevēlamās blakusparādības” iekļaut tādas nevēlamas blakusparādības kā “slikta dūša”, “sedācija” un “ekstrapiramidāli traucējumi”. Reģistrācijas apliecības īpašniekiem jāpārskata savas drošuma datu bāzes un jāpievieno atbilstošs iepriekšminēto papildu nevēlamo blakusparādību sastopamības biežums.

Grūtniecība.

Pēc pakļaušanas valproāta iedarbībai intrauterīnajā periodā konstatēts teratogenitātes risks, ko izraisa valproāta lietošana grūtniecēm, un tas ietver arī aizkavētas intelektuālās attīstības iespējamību. Tādēļ sievietēm, kuras plāno grūtniecību, valproātu mānijas epizožu ārstēšanai nedrīkst lietot, izņemot gadījumus, kad drošāki alternatīvie līdzekļi ir neefektīvi vai pacients tos nepanes. Reproductīvā vecuma sievietēm jālieto efektīvi kontracepcijas līdzekļi.

Domas par pašnāvību

2008. gadā, ņemot vērā ASV Pārtikas un zāļu pārvaldes (*FDA*) veiktās pretepilepsijas līdzekļu klīnisko pētījumu datu meta-analīzes rezultātus un spontānos un literatūrā publicētos ziņojumus, Farmakovigilances darba grupa (*PhVWP*) secināja, ka jebkurš pretepilepsijas līdzeklis var būt saistīts ar nelielu pašnāvniecisku domu un rīcības risku. Pamatojoties uz *PhVWP* pieejamiem pierādījumiem, tika panākta vienošanās, ka visā Eiropas Savienībā jāveic izmaiņas visu pretepilepsijas līdzekļu zāļu aprakstos, pievienojot brīdinājumu par iespējamām domām par pašnāvību.

2.2 Riskvadības plāns

Ar reģistrācijas apliecības īpašniekiem tika apspriesta riskvadības plāna nepieciešamība. Ņemot vērā, ka dažādās Eiropas Savienības dalībvalstīs reģistrētajām valproāta zālēm var būt un var nebūt apstiprināta indikācija bipolāro traucējumu ārstēšanai, *CHMP* vienojās par šādu risinājumu:

Reģistrēto valproiskābes/valproāta zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieki, kuri pieteiksies jaunai indikācijai, attiecīgo valstu kompetentajām iestādēm jāiesniedz riskvadības plāns. Riskvadības plāna saturs, mērķi un īstenošana jāapspriež attiecīgajam reģistrācijas apliecības īpašniekam un valsts kompetentajai iestādei.

3 Atkārtota izskatīšana

Vairāki RAĪ līdz 2010. gada 27. februārim Eiropas Zāļu aģentūrai iesniedza rakstisku paziņojumu, lūdzot atzinuma atkārtotu izskatīšanu. Atkārtotas izskatīšanas prasības sīki izstrādāts pamatojums tika iesniegts aģentūrai pirms 2010. gada 13. aprīļa.

Šis atkārtotas izskatīšanas pamatojums saistīts galvenokārt ar īstenošanas jautājumiem, nevis ar zinātniskiem iemesliem. Visi RAĪ izteica savu piekrišanu vispārējiem ierosinātajiem grozījumiem zāļu aprakstā, uzskatot, ka izmaiņas saistībā ar indikāciju bipolāro traucējumu gadījumā attiecas uz tiem reģistrācijas apliecības īpašniekiem, kas piesaka jaunu vai grozītu indikāciju. Ņemot vērā jau zināmo valproāta drošuma profilu, RAĪ nepiekrīt riskvadības plāna iesniegšanai. Turklāt RAĪ atsauca uz faktu, ka dažās valstīs bipolāro traucējumu ārstēšanai ir apstiprināti arī sīrupi un iekšķīgi lietojami šķīdumi.

Pēc RAĪ sniegto sīki izstrādāto atkārtotas izskatīšanas rakstisko pamatojumu apsvēršanas, *CHMP* piekrīt, ka izmaiņas saistībā ar indikāciju bipolāro traucējumu gadījumā attiecas uz tiem reģistrācijas apliecības īpašniekiem, kas attiecīgi piesaka jaunu vai grozītu indikāciju. Turklāt, piesakot jaunu indikāciju, reģistrācijas apliecību īpašniekiem attiecīgi jāiesniedz riskvadības plāns valsts kompetentajām iestādēm, kuras to novērtē. *CHMP* piekrita, ka šie ieteikumi piemērojami visām iekšķīgi lietojamām zāļu formām.

CHMP 2009. gada 17. decembra atzinumā minētie zinātniskie secinājumi tika atbilstoši pārskatīti.

PAMATOJUMS ZĀĻU APRAKSTU UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJU IZMAIŅĀM

Ievērojot, ka:

- Komiteja ņēma vērā pārskatīšanas procedūru, kas veikta saskaņā ar grozītās Direktīvas 2001/83/EK 31. Pantu, attiecībā uz valproiskābi/valproātu saturošām zālēm pēc Nīderlandes ierosinājuma;
- Komiteja 2010. gada 13. aprīlī izskatīja dažādu dalībvalstu iesniegto atkārtotas izskatīšanas pamatojumu par valproiskābi/valproātu saturošām zālēm un iztirzājumu komitejā;
- Komiteja izskatīja visus pieejamos iesniegtos datus par valproiskābi/valproātu saturošu zāļu iedarbīgumu un drošumu saistībā ar mānijas ārstēšanu bipolāru traucējumu gadījumā, kā arī garstāvokļa svārstību recidīvu profilaksei;
- Komiteja secināja, ka valproiskābi/valproātu saturošām zālēm ir pozitīva ieguvumu un riska attiecība ierosinātās grozītās indikācijas gadījumā *„mānijas ārstēšanai bipolāru traucējumu gadījumā, kad litija preparāti ir kontrindicēti vai pacients tos nepanes; Attiecībā uz pacientiem, kuriem novērota atbildreakcija uz šo zāļu lietošanu akūtas mānijas ārstēšanai, jāapsver ārstēšanas turpināšana pēc mānijas epizodes”*.
- Komiteja secināja, ka visos valproiskābi/valproātu saturošu zāļu aprakstos jāiekļauj informācija par indikācijas izmaiņām attiecībā uz mānijas ārstēšanu bipolāru traucējumu gadījumā, kad litija preparāti ir kontrindicēti vai pacients tos nepanes, un tādēļ ieteica veikt izmaiņas attiecīgajos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktos. *CHMP* vērtēja arī valproiskābes/valproāta drošumu šīs indikācijas gadījumā un ieteica veikt dažas izmaiņas zāļu aprakstā saistībā ar pašnāvniecisku domu un rīcības risku, par lietošanu grūtniecības laikā un norādot sliktu dūšu, sedāciju un ekstrapiramidālas reakcijas kā blakusparādības.

Turklāt, piesakot jaunu indikāciju, reģistrācijas apliecību īpašniekiem attiecīgi jāiesniedz riskvadības plāns valstu kompetentajām iestādēm, kuras to novērtē.

Rezultātā *CHMP* ieteica saskaņā ar IV pielikumā izklāstītajiem nosacījumiem saglabāt reģistrācijas apliecības I pielikumā minētajām zālēm, kuru zāļu aprakstos un lietošanas instrukciju atbilstošos apakšpunktos veicamās izmaiņas ir norādītas III pielikumā.