



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

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

## Întrebări și răspunsuri privind evaluarea medicamentelor care conțin valproat destinate utilizării în tulburarea bipolară

Agenția Europeană pentru Medicamente a finalizat o evaluare a siguranței și eficacității valproatului în tratamentul episoadelor maniacale din tulburarea bipolară. Comitetul pentru produse medicamentoase de uz uman (CHMP) al agenției a concluzionat că beneficiile valproatului în această afecțiune sunt mai mari decât riscurile asociate și că toate autorizațiile de introducere pe piață pentru medicamentele care conțin valproat de pe întreg teritoriul Europei ar trebui modificate pentru a include tratamentul episoadelor maniacale în tulburările bipolare în situațiile în care litiul este contraindicat sau netolerat.

Evaluarea a fost efectuată în baza unei sesizări „în temeiul articolului 31”<sup>1</sup>.

### Ce este valproatul?

Valproatul este o sare (sodiu sau semisodiu) a acidului valproic, un medicament antiepileptic care poate fi utilizat și la pacienții cu tulburare bipolară. Aceasta este o boală psihică ce cauzează alternarea perioadelor de dispoziție ridicată (manie) și depresie. Mecanismul exact de acțiune al acidului valproic nu este pe deplin înțeles, dar se cunoaște că acesta intensifică activitatea neurotransmițătorului acid gamma-amino butiric (AGAB), crescând cantitatea de AGAB disponibilă în spațiile dintre celulele nervoase. Neurotransmițătorii sunt substanțe chimice care permit celulelor nervoase să comunice între ele. O creștere a nivelului de AGAB în creier este corelată cu stabilizarea dispoziției, ajutând la controlarea episoadelor maniacale (dispoziție extrem de ridicată) asociate tulburării bipolare.

Medicamentele care conțin valproat sunt disponibile de la mijlocul anilor '60. Acestea sunt comercializate în toate statele membre ale Uniunii Europene (UE) sub diverse denumiri comerciale, inclusiv Depakine/Deprakine, Depakote și Epilim, și ca medicamente generice.

---

<sup>1</sup> Articolul 31 din Directiva 2001/83/CE, cu modificările ulterioare, sesizare în interes comunitar.



## De ce a fost evaluată utilizarea valproatului în tulburarea bipolară?

La 15 aprilie 2008, societatea care comercializează Valproat Ratiopharm Chrono, un medicament generic ce conține valproat utilizat ca antiepileptic, a solicitat agenției germane de reglementare în domeniul medicamentului extinderea utilizării acestuia pentru a include „tratamentul acut al episodului maniacal și profilaxia recurenței la pacienți cu tulburare bipolară”. Această extindere era în concordanță cu medicamentul de referință pe care se bazează medicamentul generic. Cu toate acestea, la 9 martie 2009, agenția olandeză de reglementare în domeniul medicamentului a exprimat o obiecție la această modificare<sup>2</sup>. Motivul de îngrijorare exprimat a fost faptul că datele prezentate în sprijinul acestei utilizări erau extrem de limitate.

La 16 aprilie 2009, agenția olandeză a exprimat, de asemenea, motive de îngrijorare generale legate de eficacitatea și siguranța acidului valproic și valproatului în această indicație, observând că există diferențe între statele membre în autorizațiile de introducere pe piață pentru această indicație. Prin urmare, aceasta a solicitat CHMP să efectueze o evaluare completă a raportului risc/beneficiu al acidului valproic și valproatului în tratamentul și prevenirea episoadelor maniacale în tulburarea bipolară și să emită un aviz indicând dacă autorizațiile de introducere pe piață pentru produsele care conțin valproat ar trebuie modificate pe întreg teritoriul UE.

## Care sunt datele evaluate de CHMP?

Comitetul a evaluat informațiile furnizate de societățile care produc medicamente ce conțin valproat pentru a justifica utilizarea medicamentului pe bază de valproat în tulburările bipolare. Acestea au inclus articole publicate care raportau rezultatele a 16 studii clinice privind valproatul în mania acută (fie în monoterapie, fie în asociere cu alte medicamente) și în profilaxia recurenței episoadelor de dispoziție în tulburarea bipolară.

## Care sunt concluziile CHMP?

CHMP a observat că 25 de state membre au autorizat indicația în Uniunea Europeană. Studiile prezentate de companii relevă unele dovezi ale eficacității valproatului în tratamentul acut al episodului maniacal, observate în studii controlate prin placebo cu durată de trei săptămâni. Dovezile în sprijinul utilizării valproatului în tratamentul de întreținere pentru profilaxia episodului maniacal acut sunt mai limitate, întrucât nu există nicio comparație cu placebo. În general, datele nu sunt suficiente pentru a justifica utilizarea valproatului ca tratament de primă linie. CHMP a recomandat utilizarea valproatului pentru tratamentul episodului maniacal în tulburarea bipolară la pacienții care nu pot lua litiu (un alt medicament utilizat în tulburările bipolare).

Pe baza evaluării datelor disponibile în prezent și a dezbaterii științifice din cadrul comitetului, CHMP a concluzionat că beneficiile medicamentelor care conțin valproat în abordarea terapeutică a episoadelor maniacale din tulburarea bipolară în situațiile în care litiul este contraindicat sau nu este tolerat rămân în continuare mai mari decât riscurile asociate și, prin urmare, a recomandat ca toate autorizațiile de introducere pe piață pentru aceste medicamente să fie modificate pentru a include sau schimba indicația. Comitetul a concluzionat, de asemenea, că indicația pentru profilaxia recurenței episoadelor de dispoziție nu este justificată de datele prezentate.

---

<sup>2</sup> Această obiecție a fost exprimat sub formă de sesizare în temeiul articolului 6 alineatul (12) din Regulamentul (CE) 1084/2003, cu modificările ulterioare, sesizare cu privire la o variație la o autorizație de introducere pe piață.

Cu toate acestea, continuarea tratamentului după episodul maniacal poate fi avută în vedere la pacienții cu un răspuns satisfăcător la valproat.

Această modificare se aplică, de asemenea, medicamentelor generice, incluzând Valproat Ratiopharm Chrono.

Întrucât tulburarea bipolară apare în principal la pacienții adulți, modificarea nu este aplicabilă pentru formulele lichide ale valproatului destinate utilizării la copii.

Comisia Europeană a emis o decizie la 26 august 2010.

Raportor:	Dr. Martina Weise (DE)
Coraportor(i):	Dr. Barbara van Zwieten-Boot (NL)
Data de inițiere a sesizării:	23 aprilie 2009
Răspunsurile societății prezentate la:	3 august și 26 octombrie 2009
Data emiterii avizului:	17 decembrie 2009