

## **DODATEK II**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKOV GLAVNIH  
ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODIL ZA UPORABO, KI JIH JE PREDSTAVILA  
EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

## ZNANSTVENI ZAKLJUČKI

### SPLOŠNI POVZETEK ZNANSTVENEGA VREDNOTENJA ZDRAVIL, KI VSEBUJEJO VALPROJSKO KISLINO/VALPROAT (glejte Dodatek I)

Bipolarna motnja je huda duševna motnja, za katero so značilne ponavljajoče se epizode manije in depresije, ki kot ponavljajoča se afektivna bolezen povzroča hudo stisko in disfunkcijo ter je med 30 najpogostejšimi vzroki nezmožnosti v svetovnem merilu.

Zdravljenje bipolarnе motnje vključuje obvladovanje trenutne razpoloženske epizode in preprečevanje pojava naslednjih razpoloženskih epizod. Čeprav patogeneza bipolarnе motnje ni jasna, je znano, da lahko stabilizatorji razpoloženja, kot je valproat, preprečijo njeno ponovitev.

Med stabilizatorji razpoloženja ima litij najdlje dokazano učinkovitost in je zato smiselna prva izbira. Vendar pa nedavne ocene kažejo, da se do 40 % bolnikov z bipolarno motnjo ne odziva ali nezadostno odziva na ustrezno zdravljenje z litijem. Poleg tega je prisotno precejšnje tveganje zaradi ozkega terapevtskega okna te snovi. Antikonvulzivi se čedalje pogosteje uporabljajo kot nadomestna možnost.

Valproat je dobro znan antiepileptik. V večini držav članic EU je valproat (kot valprojska kislina, natrijev valproat, seminatrijev valproat) odobren tudi za zdravljenje bolnikov z bipolarno motnjo (odobren v 25 evropskih državah, v 21 državah kot zdravilo prve izbire).

Nizozemska je izrazila pomisleke glede učinkovite in varne uporabe zdravil, ki vsebujejo valprojsko kislino/valproat, pri akutnem zdravljenju maničnih epizod in pri preprečevanju ponovitve epizod razpoloženja pri bolnikih z bipolarno motnjo. Poudarjeno je bilo, da kljub razpoložljivosti zdravila v več državah članicah trajna učinkovitost pri akutni maniji in pri preprečevanju ponovite razpoloženskih epizod ni bila jasno dokazana pri dobro zasnovanih kliničnih preskušanjih, ki so v skladu z zahtevami „Navodila CPMP glede smernice o kliničnem raziskovanju zdravil pri zdravljenju in preprečevanju bipolarnе motnje“ (CPMP/EWP/567/98).

## 1. Učinkovitost

### 1.1 Manija

V podporo indikacije pri bipolarni motnji je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil več objavljenih študij. Dokazi učinkovitosti valproata pri zdravljenju bipolarnе motnje izhajajo iz šestnajstih randomiziranih, primerjalnih, dvojno slepih ali odprtih kliničnih preskušanj.

Te študije so vključevale skoraj 2 500 bolnikov, izmed katerih jih je več kot 1 400 prejelo valproat. Tako to predstavlja enega največjih naborov podatkov s kliničnih preskušanj v zvezi z zdravljenjem bipolarnе motnje z zdravili. Poleg tega se valproat uporablja kot referenčno primerjalno zdravilo v mnogih študijah faze III atipičnih antipsihotikov pri zdravljenju in preprečevanju manije.

Na podlagi razpoložljivega referenčnega gradiva je mogoče zaključiti, da obstajajo dokazi učinkovitosti valproata pri akutnem zdravljenju maničnih epizod, ki so bili potrjeni s tritedenskimi študijami, nadzorovanimi s placebom. Obstaja tudi nekaj dokazov ohranitve učinka pri zdravljenju epizod akutne manije (do 12 tednov), čeprav v 12-tedenski študiji ni bilo skupine s placebom, kar je pomanjkljivost. Drugače povedano, izvedene študije dokazujejo učinkovitost valproata pri zdravljenju akutne manije nad 21 dni, vendar se dokazi o ohranitvi učinka zdravljenja do 12 tednov zdravljenja ne štejejo za popolne.

V skladu s priporočilom CHMP je treba za zdravila, ki vsebujejo valproat, indikacijo zaradi omejitev in pomanjkljivosti podatkov iz kliničnih preskušanj, glede na to, da je analiza temeljila na sorazmerno starih kliničnih študijah, prilagoditi na naslednji način:

*„Zdravljenje maničnih epizod pri bipolarni motnji, kadar je litij kontraindiciran ali kadar ga bolnik ne prenaša. Nadaljevanje zdravljenja po manični epizodi bi bilo morda smiselno pri bolnikih, ki so se odzvali na valproat pri akutni maniji.“*

## **1.2 Preprečevanje ponovitev razpoloženskih epizod**

Z vidika preprečevanja ponovitev razpoloženskih epizod temeljijo dokazi učinkovitosti valproata predvsem na dveh dvojno slepih študijah z obdobjem vzdrževanja 52 tednov oziroma trajanjem 20 mesecev (Bowden *et al.*, 2000 in Calabrese *et al.*, 2005).

Medtem ko Bowdenova študija, ki je bila nadzorovana z litijem in placebom, ni uspela dokazati statistično pomembne razlike z vidika merila primarnega izida (čas do ponovitve katere koli razpoloženske epizode), so bili pri bolnikih, zdravljenih z valproatom, pri več merilih sekundarnega izida opaženi boljši izidi kot pri bolnikih, zdravljenih z litijem ali placebom. Po 12 mesecih zdravljenja po manični indeksni epizodi je bilo 41 % bolnikov, zdravljenih z valproatom, še vedno v remisiji v primerjavi s 24 % bolnikov v skupini z litijem in 13 % bolnikov v skupini s placebom. Naknadne analize so temeljile na obsežni Bowdenovi študiji. Medtem ko se v prvotni analizi čas do ponovitve katere koli razpoloženske oz. depresivne epizode v treh zdravljenih skupinah ni bistveno razlikoval, so naknadne analize pokazale, da so bolniki, zdravljeni z valproatom, mnogo redkeje prekinili sodelovanje zaradi razpoloženske epizode kot bolniki, zdravljeni s placebom, pri čemer zadevna razlika ni bila statistično pomembna v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z litijem.

V dvokraki študiji, ki so jo izvedli Calabrese in sodelavci (2005), so se bolniki v skupini z valproatom bolje izkazali pri več parametrih učinkovitosti kot skupina z litijem (na statistično nepomemben način), vendar pa je bistveno več bolnikov v skupini z litijem občutilo različne neželene učinke (tremor, poliurijo, polidipsijo) kot v skupini z valproatom. Kot kritiko lahko navedemo, da zadnja študija ni bila nadzorovana s placebom, vendar pa je uporaba litija pri bipolarni motnji, zlasti pri preprečevanju ponovitev, uveljavljena oblika standardnega zdravljenja.

Če povzamemo, preprečevanje ponovitev manije ni bilo dokazano. Obe študiji preprečevanja ponovitev sta trajali dovolj dolgo in vključujeta aktivno primerjalno zdravilo, kot to zahtevajo evropske smernice. Vendar pa v eni študiji ni bila prisotna kratkoročna skupina s placebom, kar je pomanjkljivost in zbuja dvome v veljavnost rezultatov. Poleg tega se čas do ponovitve maničnih epizod statistično bistveno ne razlikuje. Dokazi učinkovitosti valproata pri preprečevanju razpoloženskih epizod, ki izhajajo iz izvedenih kliničnih študij, zato niso najbolj prepričljivi.

## **1.3 Kemijske oblike in formulacije valproata**

Na podlagi predloženih podatkov ni mogoče zaključiti, da je učinkovitost valproata pri predlagani indikaciji odvisna od kemijske oblike ali formulacije. Poleg tega je treba glede na klinično prakso in priporočila glede odmerjanja dnevni odmerek prilagoditi posamično glede na klinični odziv v okviru določenega razpona odmerka, pri čemer se pri preprečevanju ponovitev bipolarnе motnje uporabi najmanjši učinkoviti odmerek. Teoretično gledano so lahko formulacije s počasnim sproščanjem ugodnejše glede skladnosti in tudi za preprečevanje visokih koncentracij v plazmi, ki jih utegnejo spremljati pogosti neželeni učinki.

## **2 Varnost**

### **2.1. Celokupna varnost**

Razpoložljive študije o uporabi valproata pri zdravljenju bolnikov z bipolarno motnjo so pokazale, da so bolniki zdravilo v splošnem dobro prenašali in da ni bilo nepričakovanih zadržkov glede varnosti. Varnostni profil valproata je dobro znan po zaslugi štiridesetih let izkušenj z zdravljenjem epilepsije. Glavni morebitni resni zadržki glede varnosti so povezani z nepravilnim delovanjem jeter in pankreatitisom. Pri nadzoru zdravila v obdobju trženja ni bilo opaziti nepričakovanih signalov. Posebne študije so pokazale, da je valproat mogoče varno uporabljati v kombinaciji z antipsihotičnimi zdravili. Poleg tega iz študij, v katerih so za zdravljenje bolnikov z bipolarno motnjo uporabljali tudi antidepresive, niso razvidni posebni zadržki glede varnosti.

#### Neželeni učinki

Glede na predloženo literaturo in izkušnje v obdobju trženja zdravila se predlaga, da se neželeni učinki „navzeja“, „sedacija“ in „ekstrapiramidne motnje“ dodajo v poglavje 4.8 „Neželeni učinki“ povzetka glavnih značilnosti zdravila. Imetniki dovoljenja za promet z zdravilom morajo preveriti svoje baze podatkov o varnosti in vanje dodati ustrezno pogostost ponovitev zgoraj navedenih dodatnih neželenih učinkov.

#### Nosečnost

Tveganje za teratogenost, povezano z uporabo valproata pri nosečnicah, vključno z morebitnim zakasnjanim intelektualnim razvojem, je bilo opredeljeno glede na izpostavljenost valproatu v maternici (*in utero*). Zato se pri nosečnicah ali ženskah, ki nameravajo zanositi, valproat ne sme uporabljati za zdravljenje maničnih epizod, razen če so varnejše alternative dokazano neučinkovite ali jih bolnica ne prenaša. Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito.

#### Samomorilnost

Leta 2008 je ob upoštevanju rezultatov metaanalize podatkov kliničnega preskušanja antiepileptikov ameriškega urada FDA ter ob upoštevanju poročil na lastno pobudo in poročil iz literature delovna skupina za farmakovigilanco sklenila, da je antiepileptik mogoče povezati z nizkim tveganjem samomorilnih misli in vedenja. Delovna skupina za farmakovigilanco je na podlagi dokazov, ki jih je imela na voljo, zaključila, da je treba povzetke glavnih značilnosti za vse antiepileptike v Evropski uniji spremeniti ob upoštevanju samomorilnosti z dodatno navedbo opozorila.

### **2.2 Načrt za obvladovanje tveganja**

O potrebi po načrtu za obvladovanje tveganja so potekale razprave z imetniki dovoljenja za promet z zdravili. Ker v različnih državah članicah EU odobrena zdravila z valproatom vsebujejo indikacijo za zdravljenje bipolarnih motenj oziroma te indikacije ne vsebujejo, se je CHMP strinjal z naslednjim:

Imetniki dovoljenja za promet z odobrenimi zdravili, ki vsebujejo valprojsko kislino/valproat in ki želijo dodati novo indikacijo, morajo pristojnemu nacionalnemu organu zadevne države članice predložiti načrt za obvladovanje tveganja. O vsebini, ciljih in izvajanju načrta za obvladovanje tveganja se mora zadevni imetnik dovoljenja za promet z zdravilom dogovoriti s pristojnim nacionalnim organom.

## **3 Ponovna proučitev**

Več imetnikov dovoljenja za promet z zdravilom je od Evropske agencije za zdravila do 27. februarja 2010 pisno zahtevalo ponovno presojo mnenja. Do 13. aprila 2010 so bili predloženi razlogi, na podlagi katerih se je zahtevala ponovna presoja.

Razlogi za ponovno presojo so povezani zlasti z izvajanjem in ne z znanstvenimi razlogi. Vsi imetniki dovoljenja za promet z zdravilom so se strinjali s splošno priporočenimi spremembami povzetka glavnih značilnosti zdravila ob upoštevanju, da so spremembe, ki se nanašajo na indikacijo bipolarnе motnje, pomembne za tiste imetnike dovoljenja za promet z zdravilom, ki dajejo vlogo za novo ali spremenjeno indikacijo. Na podlagi že znanega varnostnega profila za valproat se imetniki dovoljenja za promet z zdravilom ne strinjajo s predlogom načrta za obvladovanje tveganja. Poleg tega se imetniki dovoljenja za promet z zdravilom sklicujejo na dejstvo, da so bili sirupi in oralne raztopine v nekaterih državah članicah odobreni tudi za bipolarno motnjo.

Odbor CHMP se je po proučitvi podrobnih razlogov za ponovno presojo, ki so jih pisno navedli imetniki dovoljenja za promet, strinjal, da so spremembe, ki se nanašajo na indikacijo bipolarnе motnje, pomembne za tiste imetnike dovoljenja za promet z zdravilom, ki dajejo vlogo za novo ali spremenjeno indikacijo, kot je ustrezno. Poleg tega bi morali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom ob prijavi novih indikacij nacionalnim pristojnim organom držav člani predložiti načrt za obvladovanje tveganja, da jih slednji ocenijo, kot je ustrezno. CHMP se je strinjal, da se priporočila nanašajo na vse formulacije za oralno uporabo.

Znanstveni zaključki mnenja CHMP z dne 17. decembra 2009 so bili ustrezno popravljani.

## **PODLAGA ZA DOPOLNILO POVZETKOV GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA IN NAVODIL ZA UPORABO**

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor je obravnaval napotitev, ki jo je sprožila Nizozemska v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, kakor je bila spremenjena, za zdravila, ki vsebujejo valprojsko kislino/valproat.
- Odbor je proučil razloge za ponovno presojo, ki so jih dne 13. aprila 2010 predložili različni imetniki dovoljenja za promet z zdravilom za zdravila, ki vsebujejo valprojsko kislino/valproat, in razpravo znotraj odbora;
- Odbor je upošteval vse razpoložljive predložene podatke o učinkovitosti in varnosti zdravil, ki vsebujejo valprojsko kislino/valproat, v zvezi z zdravljenjem manije pri bipolarni motnji in za preprečevanje ponovitev razpoloženskih epizod.
- Odbor je zaključil, da imajo zdravila, ki vsebujejo valprojsko kislino/valproat, pozitivno razmerje med koristmi in tveganji pri predlagani spremenjeni indikaciji *„zdravljenje maničnih epizod pri bipolarni motnji, kadar je litij kontraindiciran ali kadar ga bolnik ne prenaša. Nadaljevanje zdravljenja po manični epizodi bi bilo smiselno pri bolnikih, ki so se odzvali na zdravilo, uporabljeno pri zdravljenju akutne manije“*.
- Odbor je zaključil, da je treba informacije o zdravilu za vsa zdravila, ki vsebujejo valprojsko kislino/valproat, spremeniti tako, da vključujejo podatke o zdravljenju maničnih epizod pri bipolarni motnji, kadar je litij kontraindiciran ali kadar ga bolnik ne prenaša, in je zato priporočil temu ustrezna dopolnila zadevnih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo. Poleg tega je CHMP pregledal varnostni profil valprojske kisline/valproata pri tej indikaciji in priporočil nekatere spremembe informacij o zdravilu glede tveganja za pojav samomorilnega razmišljanja in vedenja, uporabe v nosečnosti ter vključitve navzeje, sedacije in ekstrapiramidnih učinkov kot neželenih učinkov.

Poleg tega bi morali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom ob prijavi novih indikacij nacionalnim pristojnim organom držav člani predložiti načrt za obvladovanje tveganja, da jih slednji ocenijo, kot je ustrezno.

CHMP je zato priporočil ohranitev dovoljenj za promet z zdravili iz Dodatka I, katerih dopolnila zadevnih poglavij povzetkov glavnih značilnosti zdravila in navodil za uporabo so navedena v Dodatku III in so v skladu s pogoji iz Dodatka IV.