

Приложение II

Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешенията за употреба при спазване на условията и подробно обяснение на научните основания за различията от препоръката на PRAC

Научни заключения и подробно обяснение на научните основания за различията от препоръката на PRAC

CMDh разгледа препоръката на PRAC по-долу по отношение на валпроат и лекарствените продукти, съдържащи валпроат:

1. - Препоръка на PRAC

Общо резюме на научната оценка от PRAC

PRAC прегледа всички налични данни от предклинични проучвания, фармакоепидемиологични проучвания, публикуваната литература, спонтанни доклади, както и становищата на съответните експерти (т.е. по неврология, психиатрия, детска невропсихиатрия, акушерство и т.н.), относно безопасността и ефикасността на валпроат и лекарствените продукти, съдържащи валпроат при момичета, жени в детородна възраст и бременни жени. В допълнение в препоръката са взети предвид мненията на пациентите, семействата и лицата, полагащи грижи, и становището на медицинските специалисти по отношение на последствията, разбирането на и осведомеността за рисковете, свързани с вътреутробната експозиция на валпроат.

Прегледът потвърждава вече известните тератогенни рискове, свързани с употребата на валпроат при бременни жени. Данните, получени от мета-анализ (включително регистри и кохортни проучвания), са показали, че 10,73% от децата на жени, страдащи от епилепсия, изложени на монотерапия с валпроат по време на бременност, страдат от вродени малформации (95% ДИ: 8,16 - 13,29)¹. Рискът от големи малформации е по-голям, отколкото за населението като цяло (около 2-3%). Рискът е дозо-зависим, но не може да се установи прагова доза, под която риск не съществува. Честотата на риска изглежда е по-висока при лечение с валпроат, отколкото с други антиепилептични лекарства.

Наличните данни показват повишена честота на малки и големи малформации при деца, родени от майки, лекувани с валпроат и свързаните с него вещества по време на бременност. Най-често срещаните видове малформации включват дефекти на невралната тръба, лицев дисморфизъм, заешка уста и заешко небце, краниостеноза, сърдечни, бъбречни и урогенитални дефекти, дефекти на крайниците (включително двустранна аплазия на радиуса), както и множество аномалии, включващи различни системи на организма.

Данните са показали, че вътреутробната експозиция на валпроат може да има неблагоприятно въздействие върху умственото и физическо развитие на децата, които са били изложени на продукта. Рискът изглежда е дозо-зависим, но въз основа на наличните данни не може да се установи прагова доза, под която риск не съществува. Точният гестационен период на риска за тези въздействия е несигурен и възможността за риск по време на цялата бременност не може да се изключи. Проучванията при деца от предучилищна възраст, изложени на валпроат вътреутробно, показват, че при до 30-40% от тях настъпва забавяне в ранното им развитие, като по-късно проговаряне и прохождение, по-ниски интелектуални способности, лоши езикови умения (говорене и разбиране) и проблеми с паметта^{2, 3, 4, 5}.

¹ Meador K, et al. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: a systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res.* 2008;81(1):1-13.

² Meador KJ, et al.; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

³ Bromley RL et al.; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008;71(23):1923-4.

Коефициентът на интелигентност (IQ), измерен при деца в училищна възраст (на 6-годишна възраст) с анамнеза за втρεутробна експозиция на валпроат, е бил средно със 7-10 точки по-нисък от този на децата, изложени на други антиепилептични лекарства. Въпреки че ролята на смущаващи фактори не може да се изключи, има доказателства, че при деца, изложени на валпроат, рискът от интелектуална недостатъчност може да бъде независим от IQ на майката⁶.

Данните за дългосрочните резултати са ограничени.

Наличните данни показват, че в сравнение с общата популация на проучваното децата, изложени на валпроат втρεутробно са с повишен риск от развитие на разстройство от аутистичния спектър (около три пъти) и детски аутизъм (приблизително пет пъти). Ограничени данни показват, че съществува по-голяма вероятност децата, изложени на валпроат втρεутробно да развият симптоми на синдрома на хиперактивност с дефицит на вниманието (ADHD)^{7, 8, 9}.

PRAC отбелязва, че валпроат се смята за ефективно лекарство за лечение на епилепсия и манийни епизоди при биполарно разстройство, сериозни заболявания, които могат да бъдат животозастрашаващи, ако не се контролират адекватно. Въз основа на клиничните данни, както и на становищата на съответните експерти, е заключено, че валпроат трябва да остане възможност за лечение на пациентите от женски пол, но да бъде прилаган в ситуации, когато други алтернативи за лечение са изпробвани и са неуспешни. По тази причина PRAC заключи, че валпроат и лекарствените продукти, съдържащи валпроат не трябва да се използват при момичета, жени в детородна възраст и бременни жени за лечение на епилепсия и манийни епизоди при биполарно разстройство, освен ако алтернативните лечения са неефективни или не се понасят.

PRAC отбелязва, че в някои държави членки валпроат е разрешен за профилактика на мигренозни пристъпи. С оглед на рисковете от употребата на валпроат по време на бременност и наличните терапевтични алтернативи за лечение на остри мигренозни пристъпи, PRAC заключи, че при профилактика на мигренозни пристъпи валпроат трябва да бъде противопоказан по време на бременност или при жени с детороден потенциал, които не използват ефективни методи на контрацепция.

PRAC отбелязва изразените от пациенти опасения за липса на осведоменост относно рисковете, свързани с втρεутробната експозиция на валпроат. PRAC се съгласява, че целенасочената и подходяща информация до медицинските специалисти и пациентите е от ключово значение за гарантиране на пълното разбиране на основните рискове, както и че е необходимо предоставяне на подходящи материали.

В тази връзка PRAC препоръчва изменения в информацията за продукта, включително подсилване на текста, за да отрази настоящото познание за рисковете от нарушения в развитието и вродени аномалии и съобщение до медицинските специалисти чрез директна комуникация с медицинските специалисти. В допълнение PRAC препоръчва предоставяне на образователни материали, за да се гарантира, че медицинските специалисти и пациентите ще бъдат информирани за рисковете, свързани с валпроат при бременни жени и жени в детородна възраст, както и за мерките,

⁴ Thomas SV et al. Intellectual and language functions in children of mothers with epilepsy. *Epilepsia*. 2007 Dec;48(12):2234-40.

⁵ Cummings C et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011;96(7):643-7.

⁶ Meador KJ et al; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244-52.

⁷ Christensen J et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309(16):1696-703.

⁸ Cohen MJ et al; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6 years. *Epilepsy Behav*. 2013;29(2):308-15.

⁹ Cohen M.J et al. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*. 2011; 22(2):240-246

необходими, за да се сведе рискът до минимум. Те включват ръководство за предписване, книжка на пациента и информация, гарантираща разбиране и осведоменост на предписващите лекари и пациентите относно рисковете.

PRAC наложи също проучване на употребата на лекарството, за да се оцени ефективността на мерките за минимизиране на риска и за по-нататъшно характеризиране на моделите на предписване на валпроат.

Основания за изменение на условията на разрешението за употреба

Като се има предвид, че

- Комитетът за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) разглежда процедурата по член 1 от Директива 2001/83/ЕО за валпроат и лекарствени продукти, съдържащи валпроат.
- PRAC разглежда съвкупността от данните, представени по отношение на безопасността и ефикасността при момичета, жени в детеродна възраст и бременни жени, лекувани с валпроат и лекарствени продукти, съдържащи валпроат. Това включва отговорите, подадени от притежателите на разрешения за употреба в писмена форма и при устно обяснение, както и на резултатите от научната консултативна група по неврология. В допълнение PRAC разглежда мненията на пациентите, семействата и лицата, полагащи грижи, както и становищата на медицинските специалисти по отношение разбирането на и осведомеността за рисковете, свързани с вътреутробната експозиция на валпроат.
- PRAC счита, че вътреутробното излагане на валпроат и на лекарствени продукти, съдържащи валпроат се свързва с повишен риск от нарушения в развитието на потомството. PRAC също потвърди известния риск от вродени аномалии.
- PRAC заключи, че валпроат и лекарствени продукти, съдържащи валпроат не трябва да се използват при момичета, жени в детеродна възраст и бременни жени, освен ако алтернативните лечения са неефективни или не се понасят при следните показания:
 - Лечение на първични генерализирани епилептични припадъци, вторични генерализирани епилептични припадъци и частични епилептични припадъци;
 - Лечение на манийни епизоди при биполарно разстройство, когато литий е противопоказан или не се понася. При пациенти, които са се повлияли от валпроат за остра мания може да се обмисли продължаване на лечението след маниен епизод.
- PRAC заключи, че валпроат и лекарствени продукти, съдържащи валпроат трябва да бъдат противопоказани за профилактика на пристъпи на мигрена по време на бременност и при жени в детеродна възраст, които не използват ефективни методи за контрацепция по време на лечение с валпроат.
- PRAC препоръча по-нататъшни промени в информацията за продукта, като например предупреждения и предпазни мерки и актуална информация относно рисковете, свързани с експозиция по време на бременност, за по-добра информираност на медицинските специалисти и жените.
- PRAC също заключи, че е налице необходимост от по-нататъшни мерки за минимизиране на риска, като например образователни материали, насочени към по-добро информиране на пациентите и медицинските специалисти относно рисковете и проучване за употреба на лекарството, за да се оцени ефективността на предложените мерки за минимизиране на риска. Договорени са основните елементи на директна комуникация с медицинските специалисти, заедно със сроковете за разпространение.

Следователно, PRAC препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба за валпроат и лекарствени продукти, съдържащи валпроат, посочени в приложение I, за които съответните точки на кратката характеристика на продукта и листовката са посочени в Приложение III на препоръката PRAC.

В резултат Комитетът заключи, че съотношението полза/риск за валпроат и свързаните с него лекарствени продукти, съдържащи валпроат остава благоприятно при спазване на условията на разрешенията за употреба и като се вземат предвид измененията в информацията за продукта, където е приложимо, и препоръчване на други мерки за минимизиране на риска.

2. - Подробно обяснение на научните основания за различията от препоръката на PRAC

След като разгледа препоръката на PRAC, CMDh се съгласи с цялостните научни заключения и основанията за препоръката. CMDh обаче подчерта, че процедурата по сезиране се фокусира върху рисковете, свързани с употребата на валпроат и лекарствени продукти, съдържащи валпроат при бременни жени и жени в детеродна възраст. Съотношението полза/риск на валпроат и свързаните с него вещества е оценено само в тази субпопулация, а не в общата популация пациенти за всички показания.

CMDh счита, че сроковете за подаване на протокола от проучването на употребата на лекарствата трябва да бъдат удължени, за да се позволи на притежателите на разрешения за употреба да извършат съвместно проучване след получаване на разрешение за употреба (вж. приложение IV). В допълнение CMDh поясни, че проучването трябва да се проведе в повече от една държава членка.

CMDh също предложи нов график за разпространението на ДКМС, с цел предоставянето ѝ възможно най-скоро на съответните получатели.

CMDh включи разяснение за населението, засегнато от препоръките, т.к. те също са приложими по отношение на девойките (на възраст между 12 до 16-18 години) и в зависимост от възрастовото класифициране по ICH E11 на педиатричната популация¹⁰.

CMDh включи в кратката характеристика на продукта разяснения относно употребата на форми с удължено освобождаване за избягване на високи пикови плазмени концентрации.

CMDh също разгледа необходимостта от преразглеждане на първата част на листовката за по-голяма яснота. Предишните твърдения, предупреждаващи за рисковете, свързани с употребата на валпроат по време на бременност, са обобщени и включени в правоъгълна рамка. Това е продължение на формата, използвана в кратката характеристика на продукта.

Незначителни редакционни изменения са направени в останалата част от информацията за продукта за по-голяма яснота.

Одобрение от CMDh

След като разгледа препоръката на PRAC от 9 октомври 2014 г., съгласно член 107к, параграф 1 и 2 от Директива 2001/83/ЕО, CMDh одобри изменение на условията на разрешенията за употреба на валпроат и лекарствените продукти, съдържащи валпроат, за които съответните точки на кратката характеристика на продукта и листовката са посочени в приложение III, и при спазване на условията, определени в приложение IV.

Графикът за изпълнение на одобрението е изложен в приложение V.

¹⁰ ICH. Клинично изследване на лекарствени продукти за педиатрична употреба E11. Настоящ етап 4 версия от юли 2000 г.