

Příloha II

**Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek podmíněných registrací
a podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení
výboru PRAC**

Vědecké závěry a podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Skupina CMDh zvážila níže uvedené doporučení výboru PRAC týkající se léčivých přípravků obsahujících valproát a příbuzné látky:

1. - Doporučení výboru PRAC

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení výborem PRAC

Výbor PRAC přezkoumal veškeré dostupné údaje z preklinických studií, farmakoepidemiologických studií, publikované literatury, spontánních hlášení i názory příslušných odborníků (tj. v oboru neurologie, psychiatrie, dětské neuropsychiatrie, porodnictví, atd.) ohledně bezpečnosti a účinnosti valproátu a příbuzných látek u dívek, žen ve fertilním věku a těhotných žen. V doporučení byly také zváženy názory pacientů, rodin a pečovatelských pracovníků a názory zdravotnických pracovníků týkající se důsledků, pochopení a uvědomění si rizik spojených s intrauterinní expozicí valproátu.

Toto přezkoumání potvrzuje již dříve známá teratogenní rizika spojená s použitím valproátu u těhotných žen. Údaje pocházející z metaanalýzy (zahrnující registry a kohortové studie) ukazují, že 10,73 % dětí epileptických matek exponovaných během těhotenství monoterapií valproátem trpí vrozenými malformacemi (95% CI: 8,16–13,29)¹. Toto riziko významných malformací je vyšší než u obecné populace, kde činí 2–3 %. Riziko je závislé na dávce, nelze však stanovit prahovou dávku, pod níž by riziko neexistovalo. Zdá se, že incidence rizika je vyšší u valproátu než u jiných antiepileptických přípravků.

Dostupné údaje ukazují u dětí narozených matkám léčeným během těhotenství valproátem a příbuznými látkami zvýšenou incidenci méně významných i významných malformací. Mezi nejčastější typy malformací patří defekty nervové trubice, faciální dysmorfie, rozštěp rtu a patra, kraniostenóza, srdeční, renální a urogenitální defekty, defekty končetin (včetně bilaterální aplazie radia) a vícečetné anomálie postihující různé tělní systémy.

Údaje ukazují, že intrauterinní expozice valproátu může mít nežádoucí účinky na duševní i fyzický vývoj exponovaných dětí. Zdá se, že riziko je závislé na dávce, nicméně na základě dostupných údajů nelze určit prahovou dávku, pod níž by riziko neexistovalo. Přesné období gestace, kdy hrozí riziko těchto účinků, není jisté a nelze vyloučit možnost rizika během celého těhotenství. Studie u předškolních dětí exponovaných intrauterinně valproátu ukazují, že až u 30–40 % z nich dochází k opoždění v časném vývoji, tyto děti např. začínají později mluvit a chodit, mají nižší intelektuální schopnosti, špatné jazykové dovednosti (mluvení a chápání) a problémy s pamětí^{2, 3, 4, 5}.

Intelligenční kvocient (IQ) měřený u dětí školního věku (v 6 letech), které mají v anamnéze intrauterinní expozici valproátu, byl průměrně o 7–10 bodů nižší než u dětí, které byly exponovány

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.

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.

jiným antiepileptikům. Ačkoli nelze vyloučit roli zkreslujících faktorů, existují důkazy o tom, že u dětí exponovaných valproátu může být riziko intelektuálního poškození nezávislé na IQ matky⁶.

Údaje týkající se dlouhodobých výsledků jsou omezené.

Dostupné údaje ukazují, že děti intrauterinně exponované valproátu mají vyšší riziko poruchy autistického spektra (přibližně trojnásobně) a dětského autismu (přibližně pětinašobně) než obecná studovaná populace. Omezené množství údajů ukazuje, že u dětí intrauterinně exponovaných valproátu může být vyšší pravděpodobnost rozvoje poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD)^{7, 8, 9}.

Výbor PRAC konstatoval, že valproát je považován za účinné léčivo v léčbě epilepsie a manické epizody u bipolární poruchy, závažného onemocnění, které může být život ohrožující, jestliže není odpovídajícím způsobem kontrolováno. Na základě klinických údajů a také názorů příslušných odborníků dospěl výbor k závěru, že valproát by měl jako léčebná možnost pro pacientky zůstat, měl by ale být rezervován pro situace, kdy byly bez úspěchu vyzkoušeny jiné léčebné alternativy. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že valproát a příbuzné látky by neměly být užívány k léčbě epilepsie a manické epizody u bipolární poruchy u dívek, žen ve fertilním věku a těhotných žen, pokud nedošlo k tomu, že alternativní léčba nebyla účinná nebo nebyla snášena.

Výbor PRAC konstatoval, že v některých členských státech je valproát registrován k prevenci záchvatů migrény. Vzhledem k rizikům užívání valproátu během těhotenství a dostupným terapeutickým alternativám pro léčbu akutních záchvatů migrény dospěl výbor PRAC k závěru, že v těhotenství nebo u žen ve fertilním věku, které neužívají účinné metody antikoncepce, by měla být profylaxe záchvatů migrény kontraindikována.

Výbor PRAC zaznamenal obavy ze strany pacientů týkající se nedostatečné informovanosti o rizicích spojených s intrauterinní expozicí valproátu. Výbor PRAC souhlasil s tím, že klíčem k zajištění plného porozumění těmto rizikům jsou cílené a vhodné informace pro zdravotnické pracovníky a pacienty a že by měly být vytvořeny vhodné informační materiály.

V tomto ohledu výbor PRAC doporučil potřebné úpravy v informacích o přípravku, včetně zdůrazněného znění, které by odráželo současnou úroveň znalostí rizik vývojových poruch a vrozených anomálií, a také sdělení pro zdravotnické pracovníky prostřednictvím přímých informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům. Výbor PRAC dále doporučil vytvoření vzdělávacích materiálů, které zajistí, aby zdravotničtí pracovníci a pacienti byli informováni o rizicích spojených s valproátem u těhotných žen a žen ve fertilním věku a o opatřeních nezbytných k minimalizaci těchto rizik. Jedná se o návod pro předepisující lékaře, brožurku pro pacientky a informace zajišťující pochopení a uvědomění si těchto rizik ze strany předepisujících lékařů i pacientek.

Výbor PRAC také uložil povinnost provést studii užívání léků hodnotící účinnost opatření k minimalizaci rizik a dále charakterizující preskripční vzorce valproátu.

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

Zdůvodnění změny registrace

Vzhledem k tomu, že:

- Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES pro léčivé přípravky obsahující valproát a příbuzné látky;
- výbor PRAC vzal v úvahu veškeré předložené údaje týkající se bezpečnosti a účinnosti u dívek, žen ve fertilním věku a těhotných žen léčených valproátem a příbuznými látkami. Byly zahrnuty odpovědi předložené držiteli rozhodnutí o registraci písemně i při ústním vysvětlení i výstupy vědecké poradní skupiny pro neurologii. Výbor PRAC dále zvážil názory pacientů, rodin a pečovatелů i názory zdravotnických pracovníků týkající se pochopení a uvědomění si rizik spojených s intrauterinní expozicí valproátu;
- výbor PRAC usoudil, že intrauterinní expozice valproátu a příbuzným látkám je spojena se zvýšeným rizikem vývojových poruch u potomků. Výbor PRAC také potvrdil známé riziko vrozených anomálií;
- výbor PRAC dospěl k závěru, že valproát a příbuzné látky by neměly být užívány u dívek, žen ve fertilním věku a těhotných žen, pokud nedošlo k tomu, že alternativní léčba nebyla účinná nebo nebyla snášena, v následujících indikacích:
 - léčba primárních generalizovaných epileptických záchvatů, sekundárních generalizovaných epileptických záchvatů a parciálních epileptických záchvatů;
 - léčba manické epizody u bipolární poruchy, jestliže je kontraindikováno nebo není snášeno lithium. U pacientek, u kterých došlo k odpovědi na valproát u akutní mánie, je možné zvážit pokračování léčby po manické epizodě;
- výbor PRAC dospěl k závěru, že valproát a příbuzné látky by měly být kontraindikovány v profylaxi záchvatů migrény během těhotenství a u žen ve fertilním věku, které neužívají během léčby valproátem účinné metody antikoncepce;
- výbor PRAC doporučil další změny v informacích o přípravku, např. upozornění a opatření pro použití a aktualizované informace o rizicích spojených s expozicí během těhotenství pro lepší informovanost zdravotnických pracovníků i žen;
- výbor PRAC dospěl také k závěru, že jsou nutná další opatření k minimalizaci rizik, např. vzdělávací materiály zaměřené na lepší informovanost pacientů a zdravotnických pracovníků o rizicích a studie užívání léků hodnotící účinnost navrhovaných opatření k minimalizaci rizik. Byly odsouhlaseny základní části přímých informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům i časový plán jejich distribuce;

výbor PRAC proto doporučuje změnu registrace pro léčivé přípravky obsahující valproát a příbuzné látky uvedené v příloze I, přičemž příslušné body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou uvedeny v příloze III doporučení výboru PRAC.

Výbor následně dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících valproát a příbuzné látky zůstává příznivý za předpokladu, že budou dodrženy podmínky rozhodnutí o registraci, a při zohlednění příslušných úprav informací o přípravku a dalších doporučených opatření k minimalizaci rizik.

2. - Podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasila skupina CMDh s celkovými vědeckými závěry a odůvodněním doporučení. Skupina CMDh nicméně zdůraznila, že proces přezkoumání byl zaměřen na rizika spojená s valproátem a příbuznými látkami u těhotných žen a žen ve fertilním věku; poměr přínosů a rizik valproátu a příbuzných látek byl hodnocen pouze u této subpopulace a nikoli u obecné populace pacientů ve všech indikacích.

Skupina CMDh usoudila, že časový plán pro předložení protokolu studie užívání léků by měl být prodloužen, aby držitelé rozhodnutí o registraci mohli provést spojenou poregistrační studii (viz příloha IV). Skupina CMDh dále vysvětlila, že studie by měla být provedena ve více než jednom členském státě.

Skupina CMDh také navrhla nový časový plán pro rozeslání přímých informačních dopisů zdravotnickým pracovníkům, aby se tyto dopisy dostaly k příslušným příjemcům co nejdříve.

Skupina CMDh zařadila objasnění týkající se populace, které se doporučení týkají, protože tato doporučení platí také pro dospívající dívky (ve věku 12 až 16–18 let) podle věkové klasifikace pediatrické populace ICH E11¹⁰.

Skupina CMDh zahrnuje do souhrnu údajů o přípravku také objasnění týkající se použití lékové formy s prodlouženým uvolňováním s cílem předejít vysokým vrcholovým plazmatickým koncentracím.

Skupina CMDh také zvážila nutnost přezkoumání první části příbalové informace z důvodu srozumitelnosti. Předchozí upozornění na rizika spojená s valproátem během těhotenství byla shrnuta a zařazena do obdélníkového rámečku. Jedná se o formát používaný v souhrnu údajů o přípravku.

Ve zbývajících částech informací o přípravku byly také provedeny menší redakční změny, jejichž cílem bylo zvýšení srozumitelnosti.

Dohoda koordinační skupiny pro vzájemné uznávání a decentralizované postupy – humánní léčivé přípravky (CMDh)

Skupina CMDh po zvážení doporučení výboru PRAC ze dne 9. října 2014 podle čl. 107k odst. 1 a 2 směrnice 2001/83/ES odsouhlasila změnu registrace pro léčivé přípravky obsahující valproát a příbuzné látky, pro které jsou odpovídající body souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace uvedeny v příloze III, za předpokladu, že budou dodrženy podmínky uvedené v příloze IV.

Harmonogram plnění dohody je uveden v příloze V.

¹⁰ ICH. Klinické zkoumání léčivých přípravků v pediatrické populaci E11. Současná verze kroku 4 z července 2000.