

II lisa

**Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused
vastavalt kokkulepitud tingimustele ning ravimiohutuse järelevalve
riskihindamiskomitee soovitusel lahknemise teaduslike aluste üksikasjalik
selgitus**

Teaduslikud järeldused ja ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitusel lahknemise teaduslike aluste üksikasjalik selgitus

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm arutas allpool esitatud ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitusel valproaati ja sarnaseid aineid sisaldavate ravimite kohta.

1. - Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitus

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee vaatas läbi kõik prekliiniliste ja farmakoepidemioloogiliste uuringute ja kirjanduses avaldatud ja spontaansete teadete andmed ning asjaomaste (s.t neuroloogia, psühhiaatria, laste neuropsühhiaatria, sünnitusabi jms valdkondade) ekspertide seisukohad valproaadi ja sarnaste ainete ohutuse ja efektiivsuse kohta tütarlastel, fertiilses eas naistel ja rasedatel naistel. Soovitusel võeti arvesse ka patsientide, perede ja hooldajate arvamusi ning tervishoiuspetsialistide seisukohti valproaadiga üsasisese kokkupuute tagajärgede, seonduvate riskide mõistmise ja teadvustamise kohta.

Läbivaatamine kinnitab juba teadaolevaid teratogeenseid riske, mida seostatakse valproaadi kasutamisega rasedatel naistel. Metaanalüüsi andmed (sh registri- ja kohortuuringud) on näidanud, et raseduse ajal valproaadi monoterapiat saanud epilepsiaga naiste lastest 10,73%-l esineb kaasasündinud väärarenguid (95% usaldusvahemik: 8,16–13,29)¹. See on suurem raskete väärarengute risk kui elanikkonnas üldiselt, kus risk on 2–3%. Risk sõltub annusest, kuid ei ole võimalik tuvastada läviannust, millest allpool risk puudub. Riskitase näib olevat valproaadi kasutamisel kõrgem kui teiste epilepsiaravimite korral.

Olemasolevad andmed näitavad kergete ja raskete väärarengute esinemissageduse suurenemist raseduse ajal valproaadi ja sarnaste ainete ravitud naistele sündinud lastel. Kõige tavalisemate väärarengute liikide hulka kuuluvad neuraaltoru defektid, näo düsmorfism, huule- ja suulaelõhed, kraniostenoos, südame-, neeru- ja urogenitaalsed defektid, jäsemedefektid (sh kahepoolne radiaalne aplaasia) ja hulgianomaaliade esinemine organismi eri süsteemides.

Andmed näitavad, et üsasisene kokkupuude valproaadiga võib kahjustada lapse vaimset ja füüsilist arengut. Risk näib sõltuvat annusest, kuid olemasolevate andmete põhjal ei ole võimalik tuvastada läviannust, millest allpool risk puudub. Nende toimete täpne risk gestatsiooniperioodil ei ole teada ja riski võimalikkust kogu raseduse ajal ei saa välistada. Üsasiselt valproaadiga kokkupuutunud koolieelikutega korraldatud uuringud näitavad, et kuni 30–40%-l neist esineb varajast arengupeatust, näiteks hiljem kõnelema ja kõndima hakkamine, nõrgemad intellektuaalsed võimed, kehv keeleoskus (kõne ja arusaamine) ning mälu probleemid^{2,3,4,5}.

Üsasiselt valproaadiga kokkupuutunud kooliealistel lastel (6-aastased) mõõdetud intelligentsuskoefitsient (IQ) oli keskmiselt 7–10 punkti madalam kui teiste epilepsiaravimitega

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.

kokkupuutunud lastel. Kuigi segavate tegurite osa ei saa välistada, on valproaadiga kokkupuutunud laste kohta tõendeid, et vaimse puude risk võib olla sõltumatu ema IQ-st⁶.

Pikaajalised tulemusandmed on piiratud.

Olemasolevad andmed näitavad, et üsasiseselt valproaadiga kokkupuutunud lastel on võrreldes uuringu üldpopulatsiooniga suurem (ligikaudu kolmekordne) autismispektri häire ja lapsepõlve autismi (ligikaudu viiekordne) risk. Piiratud andmed viitavad sellele, et üsasiseselt valproaadiga kokkupuutunud lastel võivad suurema tõenäosusega tekkida tähelepanupuudulikkuse / hüperaktiivsuse häire (ADHD) sümptomid^{7,8,9}.

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee märkis, et valproaati peetakse efektiivseks epilepsia ja bipolaarse häire maaniaepisoodide ravimiks; need on tõsised haigused, mis võivad ebapiisava kontrolli korral olla eluohtlikud. Kliiniliste andmete ja ka asjaomaste ekspertide arvamuse põhjal järeldati, et valproaat peaks jääma naispatsientide ravivõimaluseks, kuid seda tuleks kasutada ainult olukordades, kus teisi ravivõimalusi on juba proovitud ja need ei toiminud. Seetõttu järeldas riskihindamiskomitee, et valproaati ja sarnaseid aineid ei tohiks kasutada tütarlastel, fertiilses eas naistel ega rasedatel naistel epilepsia ja bipolaarse häire maaniaepisoodide raviks, välja arvatud juhul, kui alternatiivne ravi on ebaefektiivne või patsient seda ei talu.

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee märkis, et mõnes liikmesriigis on valproaat heaks kiidetud migreenihoogude ennetamiseks. Arvestades rasedusaegse valproaadi kasutamise riske ja teiste ravivõimaluste olemasolu ägedate migreenihoogude raviks, järeldas ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee, et migreenihoogude profülaktikas tuleb valproaat vastunäidustada rasedatel ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Riskihindamiskomitee märkis, et patsiendid on juhtinud tähelepanu probleemile, et teadlikkus valproaadiga üsasisesest kokkupuutega seotud riskidest on väike. Riskihindamiskomitee nõustus, et väga tähtis on anda tervishoiuspetsialistidele ja patsientidele sihipärast ja asjakohast teavet, et tagada täielik arusaamine riskidest, ning et välja tuleb töötada vastav teabematerjal.

Sellega seoses soovitas riskihindamiskomitee muuta ravimiteavet, sealhulgas parandada sõnastust, et see kajastaks praeguseid teadmisi arenguhäirete ja kaasasündinud anomaaliade riskidest, ning teavitada tervishoiutöötajaid otseteate kaudu. Lisaks soovitas riskihindamiskomitee töötada välja teabematerjalid, et tagada, et tervishoiuspetsialistide ja patsientide teavitatakse valproaadiga seotud riskidest rasedatele naistele ja fertiilses eas naistele ning vajalikest riskivähendusmeetmetest. Nende hulka kuuluvad ravimi määraja juhend, ravipäevik ja teave, mis tagab, et ravimi määrajad ja patsiendid mõistavad ja teavad riske.

Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee nõudis ravimite kasutamise uuringu korraldamist, et hinnata riskivähendusmeetmete efektiivsust ja kirjeldada täpsemini valproaadi määramise praktikat.

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

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee kasutas valproaati ja sarnaseid aineid sisaldavate ravimite hindamiseks direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast menetlust;
- riskihindamiskomitee kaalus kõiki valproaadi ja sarnaste ainete ravitud tütarlaste, fertiilses eas naiste ja rasedate naiste kohta esitatud ohutus- ja efektiivsusandmeid. Need hõlmavad müügiloa hoidjate esitatud kirjalikke vastuseid ja suuliste selgituste raames antud vastuseid ning neuroloogia teaduseksperptide rühma tulemusi. Lisaks võttis riskihindamiskomitee arvesse ka patsientide, perede ja hooldajate arvamusi ning tervishoiuspetsialistide seisukohti valproaadiga üsasisesest kokkupuutest tulenevate riskide mõistmise ja teadvustamise kohta;
- riskihindamiskomitee leidis, et üsasisest kokkupuudet valproaadi ja sarnaste ainete seostatakse järeltulijate suurema arenguhäirete riskiga. Riskihindamiskomitee kinnitas ka kaasasündinud anomaaliate teadaolevat riski;
- riskihindamiskomitee järeldas, et valproaati ja sarnaseid aineid ei tohi kasutada tütarlastel, fertiilses eas naistel ega rasedatel naistel, välja arvatud juhul, kui alternatiivne ravi on ebaefektiivne või patsient seda ei talu, järgmiste näidustuste korral:
 - primaarselt generaliseerunud epilepsiahoogude, sekundaarselt generaliseerunud epilepsiahoogude ja partsiaalsete epilepsiahoogude ravi;
 - bipolaarse häire maaniaepisoodi ravi juhul, kui liitium on vastunäidustatud või patsient seda ei talu; maaniaepisoodi järgselt võib ravi jätkamist kaaluda patsientidel, kellel tekkis ägeda maania ravis valproaadile ravivastus;
- riskihindamiskomitee järeldas, et valproaat ja sarnased ained tuleks vastunäidustada migreenihoogude profülaktikas rasedatel ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta valproaadiravi ajal efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid;
- riskihindamiskomitee soovitas teha ravimiteabes täiendavad muudatused, näiteks lisada hoiatused ja ettevaatusabinõude teave ning uuendada teavet rasedusaegse kokkupuutega seotud riskide kohta, et teavitada paremini tervishoiuspetsialiste ja naisi;
- riskihindamiskomitee järeldas samuti, et vaja on riski vähendamise lisameetmeid, näiteks teabematerjal patsientide ja tervishoiuspetsialistide paremaks teavitamiseks riskidest ning ravimi kasutamise uuringut, et hinnata kavandatud riskivähendusmeetmete efektiivsust. Riskihindamiskomitee leppis kokku tervishoiuspetsialistide otsetealise põhipunktid ja levitamise ajakava.

Seetõttu soovitab ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee muuta I lisas osutatud valproaati ja sarnaseid aineid sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi; ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavad lõigud on riskihindamiskomitee soovitusel III lisas.

Eelõeldu põhjal järeldas komitee, et valproaati ja sarnaseid aineid sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe on müügilubade tingimuste muutmisel korral endiselt soodne, võttes arvesse ravimiteabesse tehtavaid muudatusi ning teisi soovitatud riskivähendusmeetmeid.

2. - Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitusel lahknemise teaduslike aluste üksikasjalik selgitus

Olles tutvunud ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitusel, nõustus inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm üldiste teaduslike

järelduste ja soovitusel alustega. Kooskõlastusrühm rõhutas seejuures, et esildismenetluses keskenduti valproaadi ja sarnaste ainete seotud riskidele rasedatel naistel ja fertiilses eas naistel; valproaadi ja sarnaste ainete kasulikkuse ja riski suhet hinnati ainult selles alarühmas ja mitte patsientide üldpopulatsioonis kõigil näidustustel.

Kooskõlastusrühm oli seisukohal, et ravimi kasutamise uuringu protokoll esitamise tähtaega tuleks pikendada, et võimaldada müügiloa hoidjatel viia läbi ühine müügiloajärgne uuring (vt IV lisa). Kooskõlastusrühm selgitas lisaks, et uuring tuleb viia läbi enam kui ühes liikmesriigis.

Kooskõlastusrühm pakkus välja ka uue tähtaja tervishoiuspetsialistide otsetealise levitamiseks, et see oleks võimalikult kiiresti kättesaadav.

Kooskõlastusrühm lisa selgituse soovitusel käsitletud patsiendirühmade kohta, sest ICH E11 suunise laste vanuselise klassifikatsiooni¹⁰ kohaselt on need soovitusel kohaldatavad ka tütarlastele ja noortele naistele (vanuses 12 kuni 16–18 eluaastat).

Kooskõlastusrühm lisa ravimi omaduste kokkuvõttes selgituse toimeainet prolongeeritult vabastava ravimvormi kasutamise kohta maksimaalsete plasmakontsentratsioonide ärahoidmiseks.

Kooskõlastusrühm kaalus ka vajadust vaadata selguse huvides läbi pakendi infolehe esimene osa. Varasematest hoiatustest valproaadi raseduseaegse kasutamisega seotud riskide kohta tehti kokkuvõte ja see lisati tekstikasti. Sellega järgitakse ravimi omaduste kokkuvõttes kasutatud vormingut.

Ülejäänud ravimiteabesse tehti selguse huvides ka väiksemaid keelelisi muudatusi.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühma kokkulepe

Olles tutvunud ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee 9. oktoobri 2014. aasta soovitusel, jõudis inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste kooskõlastusrühm direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k lõigete 1 ja 2 kohaselt kokkuleppele, et valproaati ja sarnaseid aineid sisaldavate ravimite müügilubade tingimusi tuleb muuta. Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavad lõigud on esitatud III lisas ja kehtivad müügiloa tingimused IV lisas.

Kokkuleppe rakendamise ajakava on V lisas.

¹⁰ Inimravimite tehniliste registreerimisnõuete rahvusvaheline ühtlustamiskonverents. Lasteravimite kliiniline uuring E11. Kehtiv 4. etapi versioon, juuli 2000.