

Liite II

Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet ehdollisten myyntilupien ehtojen muuttamiselle sekä yksityiskohtainen selvitys tieteellisistä perusteista lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukseen liittyville eroille

Tieteelliset johtopäätökset ja yksityiskohtainen selvitys tieteellisistä perusteista lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukseen liittyville eroille

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (ihmislääkevalmisteet) (CMDh) arvioi seuraavan suosituksen, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) antoi valproaattia ja sitä muistuttavia aineita sisältävistä lääkevalmisteista:

1. - Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) suositus

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

PRAC tarkasteli kaikkia prekliinisistä tutkimuksista, farmakoepidemiologisista tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista saatuja tietoja sekä asianomaisten (neurologian, psykiatrian, lasten neuropsykiatrian, synnytysopin jne.) asiantuntijoiden näkemyksiä, jotka koskivat valproaattia ja sitä muistuttavia aineita sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuutta ja tehoa tytöillä, hedelmällisessä iässä olevilla naisilla ja raskaana olevilla naisilla. Lisäksi suosituksessa huomioitiin potilaiden, perheiden ja hoitajien näkemykset sekä terveydenhuollon ammattilaisten näkemys siitä, miten hyvin riskejä, joita altistus valproaatille kohdussa aiheuttaa, ja niiden seurauksia ymmärretään ja miten hyvin niistä ollaan tietoisia.

Arviointi vahvisti tunnetut teratogeeniset riskit, jotka liittyvät valproaatin käyttöön raskaana olevilla naisilla. Rekisterit ja kohorttitutkimukset kattavasta meta-analyysistä saadut tiedot osoittivat, että 10,73 prosentilla epilepsiaa sairastavien naisten lapsista, jotka altistuivat valproaattiyksilääkehoidolle raskauden aikana, on synnynnäisiä epämuodostumia (95 prosentin luottamusväli: 8,16–13,29)¹. Merkittävien epämuodostumien riski on tällöin suurempi kuin normaaliväestössä, jossa riski on noin 2–3 prosenttia. Riski on annossidonnainen, mutta kynnyksannosta, jonka alittavat annokset eivät aiheuta riskiä, ei voida määrittää. Valproaattiin näyttää liittyvän suurempi riski kuin muihin epilepsialääkkeisiin.

Käytettävissä olevat tiedot osoittavat, että vähäiset ja merkittävät epämuodostumat ovat tavallista yleisempiä lapsilla, joiden äitiä hoidettiin valproaatilla ja sitä muistuttavilla aineilla raskauden aikana. Yleisimmät epämuodostumatyypit ovat hermostoputken sulkeutumishäiriöt, kasvojen epämuodostumat, huuli- ja suulakihalkio, ahdaskalloisuus, sydämeen, munuaisiin, virtsa- ja sukupuolielimiin sekä raajoihin liittyvät häiriöt (mukaan lukien varttinäluun molemminpuolinen vajaakehitys) ja eri elinjärjestelmiin kohdistuvat useat epämuodostumat.

Tiedot ovat osoittaneet, että altistuminen valproaatille kohdussa voi vaikuttaa haitallisesti altistuneiden lasten henkiseen ja fyysiseen kehitykseen. Riski näyttää olevan annossidonnainen, mutta kynnyksannosta, jonka alittavat annokset eivät aiheuta riskiä, ei voida määrittää käytettävissä olevien tietojen perusteella. Ei ole varmuutta siitä, mihin raskauden vaiheeseen näiden vaikutusten riski tarkalleen sijoittuu, eikä mahdollisuutta siitä, että riski koskee koko raskausaikaa, voida sulkea pois. Tutkimukset, jotka koskivat valproaatille kohdussa altistuneita leikki-ikäisiä lapsia, osoittavat että 30–40 prosentilla lapsista esiintyy viivästystä varhaiskehityksessä, kuten viivästymistä kävelyn- ja puheenkehityksessä, älykkyyden alentumaa, kielellisiä (puhumiseen ja ymmärtämiseen liittyviä) vaikeuksia ja muistiongelmia^{2,3,4,5}. 6-vuotiaiden lasten, jotka olivat altistuneet kohdussa valproaatille,

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.

mitattu älykkyyssosamäärä oli keskimäärin 7–10 pistettä alempi kuin muille epilepsialäkkeille altistuneiden lasten älykkyyssosamäärä. Vaikka sekoittavien tekijöiden vaikutusta ei voida sulkea pois, on näyttöä siitä, että valproaatille altistuneiden lasten älyllisten kykyjen heikkenemisen riski ei välttämättä liity äidin älykkyyssosamäärään⁶.

Pitkäaikaisista vaikutuksista on vain vähän tietoa.

Käytettävissä olevat tiedot osoittavat, että lapsilla, jotka ovat altistuneet kohdussa valproaatille, on suurempi autistikirjon häiriöiden riski (noin 3–4-kertainen riski) ja lapsuusiän autismin riski (noin 5-kertainen riski) kuin yleisessä tutkimusväestössä. Rajalliset tiedot viittaavat siihen, että lapsille, jotka ovat altistuneet valproaatille kohdussa, saattaa todennäköisemmin kehittyä tarkkaavuus- ja ylivilkkaushäiriön (ADHD) oireita^{7,8,9}. PRAC totesi, että valproaattia pidetään tehokkaana tapana hoitaa epilepsiaa ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisia jaksoja, jotka ovat vakavia ja mahdollisesti hengenvaarallisia, jos niitä ei saada riittävästi hallintaan. Kliinisten tietojen ja asiantuntijoiden näkemysten perusteella päädyttiin siihen, että valproaatin on oltava jatkossakin käytettävissä naispotilaille, mutta sitä saa käyttää vain, jos muut hoidot eivät ole tehonneet. Siksi PRAC totesi, että valproaattia ja sitä muistuttavia aineita saa käyttää työillä, hedelmällisessä iässä olevilla naisilla ja raskaana olevilla naisilla epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisten jaksojen hoitoon vain, jos muut hoidot eivät ole tehokkaita tai sopivia.

PRAC totesi, että valproaatti on hyväksytty joissakin jäsenvaltioissa migreenikohtausten ehkäisyyn. Koska valproaatin käyttö raskauden aikana aiheuttaa riskejä ja koska akuuttien migreenikohtausten ehkäisyyn on käytettävissä muita hoitovaihtoehtoja, PRAC totesi, että valproaattia ei saa käyttää migreenikohtausten ehkäisyyn raskaana olevilla ja hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, jos käytössä ei ole luotettavaa raskaudenehkäisy menetelmää.

PRAC pani merkille esitetyt huolenaiheet, jotka koskivat riittämätöntä tietoisuutta riskeistä, joita valproaatille altistumiseen kohdussa liittyy. PRAC totesi, että terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille kohdennettu asianmukainen tiedotus on oleellista, jotta riskien täydellinen ymmärtäminen voidaan varmistaa, ja että asianmukainen tiedotusmateriaali on laadittava.

PRAC suositteli tältä osin tuotetietojen muutoksia, kuten kehityshäiriöitä ja synnynnäisiä epämuodostumia koskevan nykyisen tietämyksen korostamista vahvistamalla sanamuotoa, ja lisäksi terveydenhuollon ammattilaisille osoitettua kirjettä. Lisäksi PRAC suositteli koulutusmateriaalin laatimista, jotta voidaan varmistaa, että terveydenhuollon ammattilaiset ja potilaat tietävät, mitä riskejä valproaatin käyttöön raskaana olevilla ja hedelmällisessä olevilla naisille liittyy ja mihin toimiin näiden riskien vuoksi on ryhdyttävä. Koulutusmateriaaleja ovat ohjeet lääkkeen määrääjille, potilaille tarkoitettu opas ja tiedotus, joilla varmistetaan, että lääkkeen määrääjät ja potilaat ovat tietoisia riskeistä.

Lisäksi PRAC määräsi lääkkeidenkäyttötutkimuksen, jonka avulla arvioidaan riskien minimointitoimien tehokkuutta ja selvitetään valproaatin määräyskäytäntöjä.

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

Perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) toteutti direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski valproaattia ja sitä muistuttavia aineita sisältäviä lääkevalmisteita.
- PRAC tarkasteli kaikkia toimitettuja tietoja, jotka koskivat valproaattia ja sitä muistuttavia aineita sisältävien lääkevalmisteiden turvallisuutta ja tehoa tytöillä, hedelmällisessä iässä olevilla naisilla ja raskaana olevilla naisilla. Tietoihin lukeutuivat myyntiluvan haltijoiden kirjalliset ja suulliset selonteot sekä neurologisen tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän päätelmä. Lisäksi PRAC huomioi potilaiden, perheiden ja hoitajien näkemykset sekä terveydenhuollon ammattilaisten näkemyksen siitä, miten hyvin riskejä, joita altistus valproaatille kohdussa aiheuttaa, ymmärretään ja miten hyvin niistä ollaan tietoisia.
- PRAC katsoi, että kohdussa tapahtuvaan altistumiseen valproaatille ja sitä muistuttaville aineille liittyy jälkeläisten suurentunut kehityshäiriöiden riski. PRAC vahvisti myös synnynnäisten epämuodostumien tunnetun riskin.
- PRAC totesi, että valproaattia ja sitä muistuttavia aineita saa käyttää tytöillä, hedelmällisessä iässä olevilla naisilla ja raskaana olevilla naisilla seuraavissa käyttöaiheissa vain, jos muut hoidot eivät ole tehokkaita tai sopivia:
 - primaaristi yleistyvien epilepsiakohtausten, sekundaarisesti yleistyvien epilepsiakohtausten ja osittaisten epilepsiakohtausten hoito
 - kaksisuuntaisen mielialahäiriön maanisten jaksojen hoito, kun litium on vasta-aiheinen tai ei sovellu potilaalle. Hoidon jatkamista voidaan harkita maanisen jakson jälkeen potilailla, jotka ovat vastanneet akuutin manian valproaattihoitoon.
- PRAC totesi, että valproaattia ja sitä muistuttavia aineita ei saa käyttää migreenikohtausten ehkäisyyn raskaana olevilla ja hedelmällisessä iässä olevilla naisilla, jos valproaattihoitoon aikana ei ole käytössä luotettavaa raskaudenehkäisymenetelmää.
- PRAC suositteli tuotetietojen muutoksia, kuten varoituksia, huomautuksia ja päivitettyjä tietoja raskaudenaikaisen altistuksen aiheuttamista riskeistä, jotta terveydenhuollon ammattilaiset ja naiset ovat tietoisia niistä.
- PRAC totesi, että tarvitaan lisää riskien minimointitoimia, kuten koulutusmateriaalia, jonka avulla tiedotetaan riskeistä potilaille ja terveydenhuollon ammattilaisille, sekä lääkkeidenkäyttötutkimus, jonka avulla arvioidaan ehdotettujen riskien minimointitoimien tehokkuutta. Terveydenhuollon ammattilaisille osoitettavan kirjeen pääkohdista ja jakeluaikataulusta sovittiin.

PRAC suositteli liitteessä I tarkoitettujen valproaattia ja sitä muistuttavia aineita sisältävien lääkevalmisteiden myyntilupaan liittyvien ehtojen muuttamista. Valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asiaankuuluvat kohdat on esitetty PRAC:n suosituksen liitteessä III.

Komitea katsoi, että valproaattia ja sitä muistuttavia aineita sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen myyntilupien ehtojen mukaisesti edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään tarvittavat muutokset ja muihin suositeltuihin riskien minimointitoimiin ryhdytään.

2. - Yksityiskohtainen selvitys tieteellisistä perusteista lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suositukseen liittyville eroille

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (ihmislääkevalmisteet) (CMDh) hyväksyi yleiset tieteelliset johtopäätökset ja suosituksen perusteet. CMDh korosti kuitenkin, että lausuntopyyntömenettely keskittyi riskeihin, joita valproaatti ja sitä muistuttavat aineet aiheuttavat raskaana oleville ja hedelmällisessä iässä oleville naisille. Valproaatin ja sitä muistuttavien aineiden hyöty-riskisuhdetta arvioitiin ainoastaan kyseissä alaryhmässä eikä yleisessä potilasväestössä kaikkien käyttöaiheiden osalta.

CMDh katsoi, että lääkkeidenkäyttötutkimuksen tutkimussuunnitelman määraaikaa on pidennettävä, jotta myyntiluvan haltijoilla on aikaa tehdä yhteinen myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tutkimus (ks. liite IV). Lisäksi CMDh selvensi, että tutkimus on tehtävä useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa.

CMDh ehdotti myös uutta jakeluaikataulua terveydenhuollon ammattilaisille lähetettävää kirjettä varten, jotta vastaanottajat saavat sen mahdollisimman pian.

CMDh lisäsi selvennyksen, joka koski suositukseen liittyviä potilasryhmiä, sillä ne koskevat myös 12–18-vuotiaita nuoria tyttöjä pediatristen potilaiden ICH E11 -ikäluokituksen mukaan¹⁰.

CMDh lisäsi valmisteyhteenvedon selvennyksen, joka koski depotvalmisteiden käyttöä, jotta korkeat huippupitoisuudet plasmassa voidaan välttää.

CMDh harkitsi myös pakkausselosteen ensimmäisen osan tarkastelun ja selventämisen tarvetta. Aiemmista kohdista, joissa varoitettiin valproaatin raskaudenaikaiseen käyttöön liittyvistä riskeistä, laadittiin kehystetty yhteenvedo. Tämä vastaa valmisteyhteenvedoissa käytettyä muotoilua.

Lisäksi tuotetietoihin tehtiin pieniä selventäviä muutoksia.

CMDh:n päätös

Tarkasteltuaan suositusta, jonka PRAC antoi 9. lokakuuta 2014 direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan 1 ja 2 kohdan nojalla, CMDh hyväksyi valproaattia ja sitä muistuttavia aineita sisältävien lääkevalmisteiden ehtojen muuttamisen. Valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asiaankuuluvat kohdat on esitetty liitteessä III ja asetetut ehdot liitteessä IV.

Sopimuksen toteuttamisaikataulu on esitetty liitteessä V.

¹⁰ Kansainvälinen yhdenmukaistamiskokous (ICH). Lääkevalmisteiden kliininen tutkimus pediatriisessa väestössä E11. Nykyinen versio 4 on päivätty heinäkuulle 2000.