

Dodatak II.

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanja
lijeka u promet koji su predmetom uvjeta i detaljnog pojašnjenja
znanstvenih razloga za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a**

Znanstveni zaključci i detaljno pojašnjenje za znanstvene razloge za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a

CMDh je razmotrio niže navedenu preporuku PRAC-a u vezi s lijekovima koji sadrže valproat i druge povezane tvari:

1. - Preporuka PRAC-a

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

PRAC je pregledao sve dostupne podatke iz predkliničkih ispitivanja, farmakoepidemioloških ispitivanja, objavljene literature, spontanizvještaja kao i mišljenja relevantnih stručnjaka (primjerice s područja neurologije, psihijatrije, dječje neuropsihijatrije, porodištva, itd.) u vezi sa sigurnošću i djelotvornošću valproata i povezanih tvari u ženske djece, žena reproduktivne dobi i trudnica. Nadalje, u preporuci su u obzir uzeta mišljenja bolesnika, obitelji i skrbnika, te mišljenja zdravstvenih djelatnika u vezi s implikacijama, razumijevanjem i svjesnošću rizika povezanih s in-utero izlaganjem valproatu.

Pregledom su potvrđeni već poznati teratogeni rizici povezani s primjenom valproata u trudnica. Podaci prikupljeni iz meta analize (uključujući registre i ispitivanja kohorte) potvrđuju da je 10,73% djece epileptičnih žena izloženih monoterapiji valproatom tijekom trudnoće imalo kongenitalne malformacije (95% CI: 8,16 -13,29)¹. Ovo je veći rizik od većih malformacija u odnosu na opću populaciju, za koju rizik iznosi otprilike 2-3%. Rizik ovisi o dozi, no ne može se utvrditi granična doza ispod koje ne postoji rizik. Incidencija rizika se čini veća u slučaju primjene valproata nego u slučaju drugih antiepileptika.

Dostupni podaci potvrđuju povišenu incidenciju manjih i većih malformacija u djece rođene od majki liječenih valproatom i povezanim tvarima tijekom trudnoće. Najčešći tipovi malformacija uključuju defekte neuralne cijevi, facijalnu dismorfiju, rascjep usne i nepca, kraniostenozu, srčane, renalne i urogenitalne nedostatke, defekte udova (uključujući bilateralnu aplaziju radijusa), višestruke anomalije koje uključuju različite tjelesne sustave.

Podaci potvrđuju da in utero izlaganje valproatu može imati nuspojave na mentalni i fizički razvoj izložene djece. Čini se da rizik ovisi o dozi, no na temelju dostupnih podataka ne može se utvrditi granična doza ispod koje ne postoji rizik. Točno gestacijsko razdoblje rizika za ovo djelovanje nije sigurno, te se ne može isključiti mogućnost rizika tijekom cijele trudnoće. Ispitivanja provedena u predškolske djece izložene in-utero valproatu potvrđuju da se 30-40% djece nastupila odgoda u njihovom ranom razvoju, primjerice kasniji početak govora i hodanja, slabije intelektualne sposobnosti, slabije jezične sposobnosti (govor i razumijevanje) i problemi s pamćenjem^{2,3,4,5}.

Kvocijent inteligencije (IQ) izmjeren u djece školskog uzrasta (u dobi od 6 godina) s poviješću in utero izlaganja valproatu bio je prosječno niži za 7-10 bodova u odnosu na djecu izloženu drugim

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.

antiepilepticima. Iako se uloga združenih čimbenika ne može isključiti, postoji dokaz u djece izložene valproatu da je rizik od intelektualnog oštećenja neovisan od IQ-a⁶.

Dostupni su ograničeni podaci o dugoročnim ishodima.

Dostupni podaci dokazuju da su djeca koja su in utero izložena valproatu, izložena povećanom riziku od spektra autističnih poremećaja (otprilike tri puta) i dječjem autizmu (otprilike pet puta) u usporedbi s općom populacijom ispitivanja. Ograničeni podaci ukazuju da je izglednije kako će djeca izložena in utero valproatu razviti simptome pomanjkanja pažnje/poremećaja hiperaktivnosti (ADHD)^{7,8,9}.

PRAC je napomenuo da se valproat smatra djelotvornim lijekom za liječenje epilepsije i maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju, ozbiljnih stanja koja mogu biti opasna po život ako se primjereno ne kontroliraju. Na temelju kliničkih podataka, kao i mišljenja relevantnih stručnjaka zaključeno je da valproat treba ostati terapijska mogućnost za ženske bolesnik, no primjenu treba rezervirati za situacije kada su druge mogućnosti liječenja isprobane i nisu uspjele. Stoga, PRAC je zaključio da se valproat i povezane tvari ne smiju primjenjivati u ženske djece, žena reproduktivne dobi i trudnica za potrebe liječenja epilepsije i maničnih epizoda u bipolarnom poremećaju, osim ako su alternativne terapije nedjelotvorne ili se ne podnose.

PRAC je napomenuo da je valproat u pojedinim državama članicama odobren za prevenciju napadaja migrene. U smislu rizika povezanih s primjenom valproata tijekom trudnoće i dostupnih terapijskih alternativa za liječenje akutnih napadaja migrene, PRAC je zaključio da u slučaju profilakse napadaja migrene, valproat treba kontraindicirati u trudnoći ili u žena reproduktivne dobi koje ne koriste djelotvorne metode kontracepcije.

PRAC je istaknuo zabrinutosti iznijete od strane bolesnika u vezi s nedostatkom svjesnosti rizika povezanih s *in-utero* izlaganjem valproatu. PRAC je suglasan da su ciljane i primjerene informacije upućene zdravstvenim djelatnicima i bolesnicima ključne kako bi se osiguralo potpuno razumijevanje rizika, te da se odgovarajući materijali trebaju staviti na mjesto.

U tom smislu, PRAC je preporučio dopune informacija o proizvodu, uključujući i naglašavanje teksta kako bi se prikazalo trenutno poznavanje rizika od razvojnih poremećaja i kongenitalnih anomalija kao i komunikacija zdravstvenim djelatnicima tijekom izravnih pisama zdravstvenim djelatnicima. Nadalje, PRAC je preporučio da se edukacijski materijali stave na mjesto kako bi se osiguralo da su zdravstveni djelatnici i bolesnici informirani o rizicima povezanim s primjenom valproata u trudnica i žena reproduktivne dobi kao i o mjerama smanjivanja rizika. Isti uključuju smjernice za propisivače, knjižicu za bolesnike i informacije koje osiguravaju razumijevanje i upoznatost propisivača i bolesnika s rizicima.

PRAC je također nametnuo ispitivanje primjene lijeka kako bi se procijenila djelotvornost mjera za smanjivanje rizika i pobliže se okarakterizirali obrasci propisivanja za lijek valproat.

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

Razlozi za izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Budući da

- je Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) provelo postupak u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ za lijekove koji sadrže valproat i povezane tvari.
- je PRAC razmotrio ukupnost dostavljenih podataka s obzirom na sigurnost i djelotvornost u ženske djece, žena reproduktivne dobi i trudnica liječenih valproatom i povezanim tvarima. Ovaj je postupak obuhvatio odgovore dostavljene od strane nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet pisanim putem i usmenim putem, kao i ishode znanstvene savjetodavne grupe na području neurologije. Nadalje, PRAC je razmotrio mišljenja bolesnika, obitelji i skrbnika kao i mišljenja zdravstvenih djelatnika i vezi s razumijevanjem i upoznatošću s rizicima povezanim s in-utero izlaganju valproatu.
- je PRAC razmotrio je li intrauterinsko izlaganje valproatu i povezanim tvarima povezano s povećanim rizikom od razvojnih poremećaja u potomstva. PRAC je također potvrdio poznati rizik od kongenitalnih anomalija.
- je PRAC zaključio da se valproat i povezane tvari ne smiju koristiti u ženske djece, žena reproduktivne dobi i trudnica osim ako alternativne terapije nisu nedjelotvorne ili se ne podnose, i to u sljedećim indikacijama:
 - liječenje primarno generaliziranih epileptičnih napadaja, sekundarnih generaliziranih epileptičnih napadaja i djelomičnih epileptičnih napadaja;
 - liječenje maničnih epizoda bipolarnog poremećaja ako je litij kontraindiciran ili se ne podnosi. Nastavak liječenja nakon manične epizode može se razmatrati u bolesnika koji su odgovorili na valproat u slučaju akutne manije.
- je PRAC zaključio da valproat i povezane tvari treba kontraindicirati u profilaksi migrenskih napadaja u trudnica i žena reproduktivne dobi koje ne koriste djelotvorne metode kontracepcije tijekom liječenja valproatom.
- je PRAC preporučio daljnje izmjene u informacijama o proizvodu poput upozorenja i mjera opreza, te ažuriranih informacija o rizicima povezanim s izlaganjem tijekom trudnoće sa ciljem boljeg informiranja zdravstvenih djelatnika i žena.
- je PRAC također zaključio da postoji potreba za daljnje mjere za smanjivanje rizika, poput edukacijskih materijala usmjerenih na bolje informiranje bolesnika i zdravstvenih djelatnika o rizicima kao i za ispitivanje iskoristivosti lijeka sa ciljem ocjene djelotvornosti predloženih mjera za smanjivanje rizika. Usuglašeni su ključni elementi izravnog pisma zdravstvenim djelatnicima, zajedno s vremenskim rasporedom za distribuciju istih.

Stoga, PRAC je preporučio izmjenu uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže valproat i povezane tvari navedene u Dodatku I., za koje su relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava lijeka i uputa o lijeku navedeni u Dodatku III. preporuke PRAC-a.

Stoga, Povjerenstvo je zaključilo da omjer koristi i rizika za valproat i lijekove koji sadrže povezane tvari ostaje povoljan, te da je predmetom uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uzimajući u obzir dopune informacija o proizvodu, kada su iste primjenjive, i druge preporučene mjere za smanjivanje rizika.

2. - Detaljno pojašnjenje znanstvenih razloga za razlike u odnosu na preporuku PRAC-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CMDh je suglasan sa cjelokupnim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku. No, CMDh je naglasio da se postupak upućivanja koncentrira na rizike povezane s valproatom i povezanim tvarima u trudnica i žena reproduktivne dobi; omjer koristi i rizika za valproat i povezane tvari ocijenjen je samo u ovoj podpopulaciji, a ne u općoj populaciji bolesnika za sve indikacije.

CMDh je zaključio da se vremenski raspored za podnošenje protokola ispitivanja iskoristivosti lijeka treba produljiti kako bi se omogućilo nositeljima odobrenja da naprave zajedničko ispitivanje nakon izdavanja odobrenja (vidjeti Dodatak IV.). Nadalje, CMDh je pojasnio da ispitivanje treba provesti u više od jedne države članice.

CMDh je također predložio novi vremenski raspored za slanje DHPC-a kako bi isti bilo dostupni što je prije moguće relevantnim primateljima.

CMDh je uključio pojašnjenje o populaciji obuhvaćenoj preporukama budući da su iste primjenjive na ženske adolescente (u dobi između 12 i 16-18 godina) sukladno klasifikaciji dobi ICH E11 za pedijatrijsku populaciju¹⁰.

U sažetak opisa svojstava lijeka, CMDh je uključio pojašnjenje o primjeni formulacije produljenog otpuštanja kako bi se izbjegle visoke vršne koncentracije plazme.

CMDh je također razmotrio potrebu pregleda prvog dijela upute o lijeku za potrebe pojašnjenja. Ranije izjave upozorenja povezane s rizicima primjene valproata tijekom trudnoće sažete su i uključene u pravokutni okvir. Ovaj oblik slijedi format korišten u sažetku opisa svojstava lijeka.

Uvedene su i manje uredničke dopune u preostali dio informacija o proizvodu za potrebe pojašnjenja.

Suglasnost CMDh-a

Nakon što je razmotrio preporuku PRAC-a od dana 9. listopada 2014. u skladu sa člankom 107k(1.) i (2.) Direktive 2001/83/EZ, CMDh suglasan je s izmjenom uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka valproat i lijekova koji sadrže povezane tvari, za koje su relevantni dijelovi sažetka opisa svojstava i uputa o lijeku navedeni u Dodatku III. i predmetom su uvjeta navedenih u Dodatku IV.

Vremenski raspored za implementaciju sporazuma naveden je u Dodatku V.

¹⁰ ICH. Kliničko ispitivanje lijekova u pedijatrijske populacije E11. Trenutno korak 4. verzije datuma srpanj 2000.