

II. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeinek feltételekhez kötésben álló módosításának indoklása, valamint
a PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes
magyarázata**

Tudományos következtetések és a PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata

A CMDh megvizsgálta a PRAC alábbi, a valproátot és a vele rokon hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekre vonatkozó ajánlását:

1. - PRAC ajánlás

A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A PRAC áttekintette a preklinikai vizsgálatokból, farmakoepidemiológiai vizsgálatokból, publikált szakirodalomból, spontán beszámolókból, valamint a megfelelő szakértők (pl. neurológiai, pszichiátriai, gyermek-neuropszichiátriai, szülészeti stb.) álláspontjaiból származó összes rendelkezésre álló adatot a valproát és a vele rokon hatóanyagok hatékonyságára és biztonságosságára vonatkozóan leánygyermek, fogamzóképes nők és terhes nők esetében. Ezenfelül az ajánlásban figyelembe vették a betegek, családok és gondozók véleményét, valamint az egészségügyi szakemberek álláspontját a valproát *in utero* expozíciójával kapcsolatos kockázatoknak a kihatásait, megértését és ismertségét illetően.

A felülvizsgálat megerősíti a valproát terhes nőknél történő alkalmazásával összefüggő, már ismert teratogén kockázatokat. A metaanalízisből (beleértve a jegyzékeket és a kohorsz vizsgálatokat) származó adatok azt mutatták, hogy a terhességük során valproát monoterápiában részesült epilepsziás nők gyermekeinek 10,73%-a veleszületett rendellenességekben szenved (95% CI: 8.16 - 13.29)¹. Ez a súlyos rendellenességek nagyobb kockázatát jelenti az általános populáció 2–3%-os kockázatához viszonyítva. A kockázat dóziszfüggő, de olyan küszöbdózis, amely alatt nincs kockázat, nem állapítható meg. A kockázat előfordulási gyakorisága magasabbnak tűnik valproáttal, mint más antiepileptikumokkal.

A rendelkezésre álló adatok az enyhe és súlyos rendellenességek megnövekedett előfordulási gyakoriságát mutatják a terhességük alatt valproáttal és a vele rokon hatóanyagokkal kezelt anyák gyermekeinél. A rendellenességek leggyakoribb típusai közé a következők tartoznak: velőcső-záródási rendellenességek, faciális diszmorfizmus, ajak- és szájpadhasadék, kraniosztenózis, szív-, vese- és urogenitális rendellenességek, végtagfejlődési rendellenességek (beleértve a radius kétoldali apláziáját), valamint a különböző szervrendszereket érintő többszörös anomáliák.

Adatokkal igazolták, hogy a valproát *in utero* expozíciójának kedvezőtlen hatásai lehetnek a kitett gyermek mentális és fizikai fejlődésére. A kockázat dóziszfüggőnek tűnik, de olyan küszöbdózis, amely alatt nincs kockázat, nem állapítható meg a rendelkezésre álló adatok alapján. Az ezekre a hatásokra vonatkozó kockázat pontos gesztációs időszaka bizonytalan, és a kockázat lehetősége nem zárható ki a terhesség teljes ideje alatt. Az anyaméhben valproátnak kitett, iskoláskor előtti gyermekekkel végzett vizsgálatok azt mutatják, hogy akár 30–40%-uknál tapasztalható elmaradás a korai fejlődésben, például később kezdenek beszélni és járni, rosszabbak az értelmi képességeik, gyengébbek a nyelvi készségeik (beszéd és megértés), és memóriaproblémáik vannak^{2,3,4,5}.

¹Meador 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.

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

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

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

A kórelőzményükben a méhben valproátnak kitett iskoláskorú (6 éves) gyermekeknél mért intelligenciahányados (IQ) átlagosan 7–10 ponttal alacsonyabb volt, mint a más antiepileptikumoknak kitett gyermekek esetében. Bár a zavaró tényezők szerepe nem zárható ki, a valproátnak kitett gyermekeknél bizonyíték van arra, hogy az értelmi fogyatékoság kockázata független lehet az anyai IQ-tól⁶.

A hosszú távú eredményekre vonatkozóan korlátozottak az adatok.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a méhben valproátnak kitett gyermekeknél az autisztikus zavar spektrum és a gyermekkori autizmus kockázata fokozott (körülbelül háromszoros, illetve ötszörös) az általános vizsgálati populációval összehasonlítva. Korlátozott adatok utalnak arra, hogy a méhben valproátnak kitett gyermekeknél nagyobb valószínűséggel jelentkeznek a figyelemhiányos hiperaktivitás zavar (ADHD) tünetei^{7,8,9}.

A PRAC megállapította, hogy a valproát hatékony gyógyszernek tekinthető az epilepszia és a bipoláris zavar mániás epizódjának kezelésében; ezek olyan súlyos állapotok, amelyek, ha nem megfelelően kontrolláltak, életveszélyt jelenthetnek. A klinikai adatok és a megfelelő szakemberek álláspontjai alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a valproátnak lehetőségként meg kell maradnia a nőbetegek számára, de azokra a helyzetekre kell fenntartani, amikor más kezelési alternatívákat már kipróbáltak, és azok nem voltak eredményesek. Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a valproátot és a vele rokon hatóanyagokat nem szabad alkalmazni leánygyermekeknél, fogamzóképes nőknél és terhes nőknél az epilepszia és a bipoláris zavar mániás epizódjának kezelésére, csak akkor, ha az alternatív gyógymódok hatástalanok vagy nem tolerálhatók.

A PRAC megállapította, hogy néhány tagállamban a valproát engedélyezett a migrénes rohamok megelőzésére. Figyelembe véve a valproát terhesség alatti alkalmazásának kockázatait, valamint az akut migrénes rohamok kezelésére rendelkezésre álló terápiás alternatívákat, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a migrénes rohamok megelőzésében a valproátnak ellenjavalltnak kell lennie terhesség alatt, illetve azoknál a fogamzóképes nőknél, akik nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlási módszert.

A PRAC figyelembe vette a betegek által felvetett aggályokat a valproát *in utero* expozíciójával összefüggő kockázatok ismertségének a hiányával kapcsolatban. A PRAC egyetértett azzal, hogy az egészségügyi szakembereknek és a betegeknek nyújtott célzott és megfelelő információk kulcsfontosságúak a kockázatok teljes megértésében, és hogy gondoskodni kell megfelelő anyagokról.

Ennek kapcsán a PRAC javasolta a terméktájékoztató módosításait, beleértve a szövegezés olyan szigorítását, hogy az tükrözze a fejlődési zavarok és veleszületett rendellenességek kockázataival kapcsolatos korszerű tudást, valamint az egészségügyi szakemberekkel való kommunikációt az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás által. Ezenfelül a PRAC oktatóanyagok bevezetését javasolta az egészségügyi szakemberek és a betegek tájékoztatásának biztosítására a valproáttal összefüggő kockázatokról terhes és fogamzóképes nőknél, valamint a kockázat minimalizálásához szükséges intézkedésekről. Ez a felíró orvosoknak szóló útmutatást, beteg-tájékoztató füzetet, valamint olyan információkat tartalmaz, amelyekből a felíró orvosok és a betegek megérthetik és megismerhetik a kockázatokat.

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

⁶Meador 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.

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

⁸Cohen 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.

⁹Cohen 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

A PRAC előírta egy gyógyszerhasználati esettanulmány elvégzését is a kockázatminimalizáló intézkedések hatásosságának értékelése, valamint a valproát gyógyszerfelírási mintáinak további jellemzése céljából.

A forgalomba hozatali engedély feltételeit érintő módosítások indoklása

Mivel:

- A farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottság (PRAC) megvizsgálta a valproátot és vele rokon hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerekre vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított eljárást.
- A PRAC megvizsgálta a biztonságosságra és hatékonyságra vonatkozóan rendelkezésre bocsátott adatok összességét a valproáttal és a vele rokon hatóanyagokkal kezelt leánygyermeknél, fogamzóképes nőknél és terhes nőknél. Ezek tartalmazták a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai által írásban benyújtott és szóban előadott válaszokat, valamint a neurológiai tudományos tanácsadó csoport eredményét. Ezenfelül a PRAC figyelembe vette a betegek, családok és gondozók véleményét, valamint az egészségügyi szakemberek álláspontját a valproát *in utero* expozíciójával kapcsolatos kockázatok megértését és ismertségét illetően.
- A PRAC úgy vélte, hogy a valproát és a vele rokon hatóanyagok méhen belüli expozíciója az utódok fejlődési rendellenességeinek megnövekedett kockázatával jár. A PRAC továbbá megerősítette a veleszületett rendellenességek ismert kockázatát.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a valproátot és a vele rokon hatóanyagokat nem szabad alkalmazni leánygyermeknél, fogamzóképes nőknél és terhes nőknél, csak akkor, ha az alternatív kezelések hatástalanok vagy nem toleráltak az alábbi javallatokban:
 - Primer generalizált epilepsziás görcsrohamok, szekunder generalizált epilepsziás görcsrohamok és parciális epilepsziás görcsrohamok kezelése;
 - A bipoláris zavar mániás epizódjának kezelése, amikor a lítium ellenjavallt vagy nem tolerált. A kezelés folytatása a mániás epizód után mérlegelhető azoknál a betegeknél, akik az akut mánia tekintetében reagáltak a valproátra.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a valproátnak és a vele rokon hatóanyagoknak ellenjavalltnak kell lenniük a migrénes rohamok megelőzésében terhesség esetén, valamint az olyan fogamzóképes nőknél, akik a valproáttal való kezelés alatt nem alkalmaznak hatékony fogamzásgátlási módszert.
- Az egészségügyi szakemberek és a nők jobb tájékoztatása érdekében a PRAC javasolta a terméktájékoztató további módosításait, például figyelmeztetésekkel, óvintézkedésekkel, illetve frissített információkkal a terhesség alatti expozícióval összefüggő kockázatokról.
- A PRAC továbbá arra a következtetésre jutott, hogy további kockázatminimalizáló intézkedésekre van szükség, például a betegek és az egészségügyi szakemberek jobb tájékoztatását célzó oktatási anyagokra a kockázatokról, valamint gyógyszerhasználati esettanulmányra a javasolt kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságának értékelése céljából. Megegyezték az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatás fő elemeiről és terjesztésének ütemtervéről.

Ezért a PRAC az I. mellékletben felsorolt, valproátot és a vele rokon hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek esetében a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítását javasolta, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató releváns részeit a PRAC véleményének III. melléklete tartalmazza.

A bizottság ennek eredményeképpen megállapította, hogy a valproátot és a vele rokon hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a forgalomba hozatali engedélyek

feltételei mellett, figyelembe véve a terméktájékoztató módosításait (ahol szükséges) és az ajánlott egyéb kockázatminimalizáló intézkedéseket.

2. - A PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata

A PRAC ajánlás áttekintése után a CMDh egyetértett az ajánlás általános tudományos következtetéseivel és indoklásával. A CMDh ugyanakkor hangsúlyozta, hogy a betejesztési eljárás a valproáttal és a vele rokon hatóanyagokkal összefüggő kockázatokra összpontosított a terhes és a fogamzóképes nőknél; a valproátot és a vele rokon hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilját minden javallat esetében csak ebben az alcsoportban értékelték, az általános betegpopulációban nem.

A CMDh úgy vélte, hogy a gyógyszerhasználati esettanulmány protokollja benyújtásának ütemtervét ki kell terjeszteni, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjai számára lehetővé tegyék egy közös, engedélyezés utáni vizsgálat elvégzését (lásd a IV. mellékletet). Ezenfelül a CMDh tisztázta, hogy a vizsgálatot egynél több tagállamban kell elvégezni.

A CMDh új ütemezést is javasolt az egészségügyi szakembereknek szóló tájékoztató (DHPC) terjesztésére, hogy a lehető leghamarabb elérhetővé tegye az érintettek számára.

A CMDh csatolt egy pontosítást is arról a populációról, amelyre az ajánlások vonatkoznak, mivel ezek a serdülő (12 és 16-18 éves kor közötti) lányokra is alkalmazandók, az ICH E11 gyermekpopulációra vonatkozó kor szerinti besorolásának megfelelően¹⁰.

A CMDh az alkalmazási előírásba belefoglalt egy pontosítást a retard formula alkalmazásáról a plazma magas csúcskoncentrációinak elkerülése érdekében.

Emellett a CMDh úgy vélte, hogy az egyértelműség érdekében szükség van a betegtájékoztató első részének felülvizsgálatára. A valproáttal összefüggő, terhesség alatti kockázatokra figyelmeztető korábbi megállapítások összefoglalva, téglalap alakú keretben található meg benne. Ez követi az alkalmazási előírásban használt formátumot.

Pontosítás céljából apró szerkesztési módosításokat iktattak be a terméktájékoztató többi részébe is.

CMDh megállapodás

A CMDh megvizsgálta a PRAC 2014. október 9-i ajánlását a 2001/83/EK irányelv 107k. cikkének (1) és (2) bekezdése alapján, és egyetértett a valproátot és a vele rokon hatóanyagokat tartalmazó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélye feltételeinek módosításával, amelyhez az alkalmazási előírás és a betegtájékoztató releváns részeit a III. melléklet tartalmazza, a IV. mellékletben szereplő feltételek mellett.

A megállapodás végrehajtására vonatkozó ütemtervet az V. melléklet tartalmazza.

¹⁰ ICH. Az E11 gyermekpopulációban alkalmazott gyógyszerek klinikai vizsgálata. A jelenlegi, 2000. júliusi dátumú 4. lépés verzió.