

II priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas, nustčius tam tikras jų galiojimo sąlygas, bei išsamus PRAC rekomendacijos ir CMD(h) nuomonės skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas

Mokslinės išvados ir išsamus PRAC rekomendacijos ir komiteto nuomonės skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūros koordinavimo grupė (CMD(h)) apsvarstė toliau pateikiamą Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) rekomendaciją dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valproato ir susijusių medžiagų.

1. - PRAC rekomendacija

PRAC mokslinio vertinimo bendroji santrauka

PRAC peržiūrėjo visus turimus ikiklinikinių tyrimų, farmakologinių epidemiologinių tyrimų, literatūroje publikuotus ir spontaninių pranešimų duomenis, taip pat atitinkamų ekspertų (t. y. neurologijos, psichiatrijos, vaikų neuropsichiatrijos, akušerijos ir kitų sričių) nuomones apie valproato ir susijusių medžiagų saugumą ir veiksmingumą mergaitėms, vaisingo amžiaus moterims ir nėščiosioms. Be to, rengiant rekomendaciją buvo atsižvelgta į pacientų, jų šeimos narių ir pacientus slaugančių asmenų nuomones ir į sveikatos priežiūros specialistų nuomonę apie valproato poveikio gimdoje pasekmes ir rizikos, siejamos su šio vaisto poveikiu gimdoje, supratimą bei žinojimą apie ją.

Peržiūra patvirtina jau žinomą su valproato vartojimu nėštumo laikotarpiu siejamą teratogeninę riziką. Iš duomenų, gautų atlikus metaanalizę (ji apima registrų ir kohortinių tyrimų duomenis), matyti, kad 10,73 % vaikų, kurių epilepsija sergančioms motinoms nėštumo laikotarpiu buvo taikoma valproato monoterapija, turi apsigimimų (95 % pasikliautinis intervalas (PI): 8,16–13,29)¹. Šioje grupėje didelių apsigimimų pavojus yra didesnis, nei bendrojoje populiacijoje, kur šis pavojus kyla maždaug 2–3 % žmonių. Ši rizika priklauso nuo vaisto dozės, tačiau nustatyti ribinę dozę, kurios neviršijus tokia rizika nekiltų, neįmanoma. Atrodo, kad vartojant valproatą, pavojus kyla dažniau, nei vartojant kitus vaistus nuo epilepsijos.

Turimi duomenys patvirtina, kad vaikams, kurių motinos nėštumo laikotarpiu buvo gydomos valproatu ir susijusiomis medžiagomis, dažniau nustatoma nedidelių ir didelių apsigimimų. Dažniausi apsigimimai – nervinio vamzdelio defektai, veido dismorfija, lūpos ir gomurio nesuaugimas, kraniostenozė, širdies, inkstų ir urogenitalinės ydos, galūnių defektai (įskaitant abipusę stipinkaulio aplaziją) ir daugybinės įvairių organizmo sistemų patologijos.

Iš duomenų matyti, kad valproato poveikis gimdoje gali turėti nepageidaujamą poveikį šio vaisto paveiktų vaikų psichikos ir fiziniui vystymuisi. Atrodo, kad ši rizika priklauso nuo vaisto dozės, tačiau remiantis turimais duomenimis nustatyti ribinę dozę, kurios neviršijus tokia rizika nekiltų, neįmanoma. Kokiu tiksliai gestacijos laikotarpiu dėl šio poveikio pavojinga vartoti valproatą, neaišku, tačiau negalima atmesti galimybės, kad tai gali būti pavojinga daryti visą nėštumo laikotarpį. Atlikus tyrimus su ikimokyklinio amžiaus vaikais, kurie buvo paveikti valproato gimdoje, nustatyta, kad pagal ankstyvąjį vystymąsi iki 30–40 % šių vaikų atsilieka nuo savo bendraamžių, pvz., pradeda kalbėti ir vaikščioti vėliau, turi silpnesnius protinius gebėjimus, taip pat prastesnius kalbinius įgūdžius (prasčiau įvaldę gebėjimą kalbėti ir suprasti) ir atmintį^{2,3,4,5}.

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.

Mokyklinio amžiaus vaikų (6 metų), kurie buvo paveikti valproato gimdoje, intelekto koeficientas (IQ) buvo vidutiniškai 7–10 balų mažesnis, nei vaikų, kurie buvo paveikti kitų vaistų nuo epilepsijos. Nors iškraipiančių veiksmų įtakos galimybės negalima atmesti, yra tyrimų su valproato paveiktais vaikais duomenų, kurie patvirtina, kad protinių gebėjimų sutrikimo pavojus gali nepriklausyti nuo motinos IQ⁶.

Duomenų apie ilgalaikes pasekmes yra nedaug.

Iš turimų duomenų matyti, kad, palyginti su bendrąja tiriamąja populiacija, vaikams, kurie buvo paveikti valproato gimdoje, kyla didesnis autizmo spektro sutrikimų (maždaug 3 kartus) ir vaikų autizmo (maždaug 5 kartus) pavojus. Negausūs duomenys leidžia manyti, kad vaikams, kurie buvo paveikti valproato gimdoje, yra didesnė dėmesio trūkumo ir hiperaktyvumo sutrikimo (DTHS) simptomų išsivystymo tikimybė^{7,8,9}.

PRAC atkreipė dėmesį, jog valproatas laikomas veiksmingu vaistu nuo epilepsijos ir bipolinio sutrikimo sukiamų manijos epizodų; tai yra rimtos ligos, kurios, jei netinkamai kontroliuojamos, gali kelti pavojų gyvybei. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, taip pat atitinkamų ekspertų nuomonėmis, prieita prie išvados, kad moterys ir toliau turėtų turėti galimybę vartoti valproatą, tačiau gydymas šiuo vaistu turėtų būti taikomas tik tais atvejais, kai kiti gydymo būdai buvo išbandyti ir neveiksmingi. Todėl PRAC padarė išvadą, kad gydant epilepsiją ir bipolinio sutrikimo sukiamus manijos epizodus, mergaitėms, vaisingo amžiaus moterims ir nėščiosioms valproato ir susijusių medžiagų negalima vartoti, nebent kiti gydymo būdai yra neveiksmingi arba pacientės jų netoleruoja.

PRAC atkreipė dėmesį, kad kai kuriose valstybėse narėse valproatas yra įregistruotas pagal migrenos priepuolių profilaktikos indikaciją. Atsižvelgdamas į valproato vartojimo nėštumo laikotarpiu keliamą riziką ir esamas ūmių migrenos priepuolių gydymo alternatyvas, PRAC priėjo prie išvados, jog nėščiosioms arba vaisingo amžiaus moterims, kurios nenaudoja veiksmingų kontracepcijos priemonių, turėtų būti uždrausta vartoti valproatą pagal migrenos priepuolių profilaktikos indikaciją.

PRAC atkreipė dėmesį į pacientų iškeltus nerimą keliančius klausimus dėl nepakankamo informuotumo apie riziką, siejamą su valproato poveikiu gimdoje. PRAC sutarė, jog siekiant užtikrinti, kad sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai visapusiškai suprastų šią riziką, svarbiausia pateikti jiems tikslingą ir tinkamą informaciją, ir sutarė, kad reikia parengti atitinkamą medžiagą.

Šiuo tikslu PRAC rekomendavo iš dalies pakeisti preparato informacinius dokumentus, be kita ko sugriežtinant juose pateikiamos informacijos formuluotę, kad į ją būtų įtrauktos dabartinės žinios apie vystymosi sutrikimų ir įgimtų patologijų riziką, taip pat informuoti sveikatos priežiūros specialistus, išplatinant tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams. Be to, PRAC rekomendavo parengti šviečiamąją medžiagą, kad sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai būtų informuoti apie nėščiosioms ir vaisingo amžiaus moterims kylančią riziką, siejamą su valproato vartojimu, ir apie priemones, kurios būtinos rizikai sumažinti. Tokia šviečiamoji medžiaga – tai vaistus išrašančio sveikatos priežiūros specialisto vadovas, pacientui skirtas lankstinukas ir informacija, kuri užtikrintų, kad vaistus išrašantys sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai suprastų ir žinotų apie šią riziką.

PRAC taip pat nurodė atlikti vaisto vartojimo tyrimą, kad būtų įvertintas rizikos mažinimo priemonių veiksmingumas ir išsamiau ištirti valproato išrašymo ypatumai.

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.

Pagrindas keisti rinkodaros leidimo sąlygas

Kadangi

- Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) apsvairstė Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valproato ir susijusių medžiagų;
- PRAC apsvairstė visus pateiktus duomenis, susijusius su valproato ir susijusių medžiagų saugumu ir veiksmingumu gydant mergaites, vaisingo amžiaus moteris ir nėščiąsias, įskaitant atsakymus, kuriuos rinkodaros teisės turėtojai pateikė raštu ir žodinio paaiškinimo metu, ir neurologijos ekspertų mokslinių konsultacijų grupės posėdžio rezultatus. Be to, PRAC apsvairstė pacientų, jų šeimos narių ir pacientus slaugančių asmenų nuomones ir sveikatos priežiūros specialistų nuomones apie riziką, siejamą su valproato poveikiu gimdoje, supratimą bei žinojimą apie ją;
- PRAC laikėsi nuomonės, kad valproato ir susijusių medžiagų poveikis gimdoje susijęs su didesne palikuonių vystymosi sutrikimų rizika. PRAC taip pat patvirtino žinomą įgimtą patologijų pavojų.
- PRAC priėjo prie išvados, kad esant toliau nurodytoms indikacijoms, mergaitėms, vaisingo amžiaus moterims ir nėščiosioms negalima vartoti valproato ir susijusių medžiagų, nebent kiti gydymo būdai yra neveiksmingi arba pacientės jų netoleruoja:
 - pirminių generalizuotų epilepsijos priepuolių, antrinių generalizuotų epilepsijos priepuolių ir dalinių epilepsijos priepuolių gydymas;
 - bipolinio sutrikimo sukeltų manijos epizodų gydymas, kai pacientas negali vartoti arba netoleruoja ličio preparatų. Jeigu ūmios manijos gydymas valproatu yra veiksmingas, galima įvertinti galimybę tęsti gydymą šiuo vaistu ir po manijos epizodo;
- PRAC padarė išvadą, kad pagal migrenos priepuolių profilaktikos indikaciją valproatą ir susijusias medžiagas reikia uždrausti vartoti nėščiosioms ir vaisingo amžiaus moterims, kurios gydymo valproatu laikotarpiu nenaudoja veiksmingų kontracepcijos priemonių;
- PRAC rekomendavo, siekiant geriau informuoti sveikatos priežiūros specialistus ir moteris, padaryti papildomus preparato informacinių dokumentų pakeitimus, pvz., į juos įtraukti įspėjimus, nurodyti atsargumo priemones ir pateikti atnaujintą informaciją apie riziką, susijusią su vaisto vartojimu nėštumo laikotarpiu;
- PRAC taip pat priėjo prie išvados, kad reikia įgyvendinti papildomas rizikos mažinimo priemones, pvz., parengti šviečiamąją medžiagą, kuri padėtų geriau informuoti pacientus ir sveikatos priežiūros specialistus apie riziką, ir atlikti vaisto vartojimo tyrimą, kuriuo būtų galima įvertinti pasiūlytų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą. Buvo sutarta dėl pagrindinių tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams (DHPC) elementų ir jo išplatavimo terminų;

todėl PRAC rekomenduoja keisti I priede nurodytų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valproato ir susijusių medžiagų, rinkodaros leidimus; atitinkami jų preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyriai išdėstyti PRAC rekomendacijos III priede.

Dėl šių priežasčių komitetas priėjo prie išvados, kad, įvykdžius rinkodaros leidimų galiojimo sąlygas ir atsižvelgiant, kai taikytina, į preparato informacinių dokumentų pakeitimus ir kitas rekomenduotas rizikos mažinimo priemones, vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valproato ir susijusių medžiagų, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas.

2. - Išsamus PRAC rekomendacijos ir CMD(h) nuomonės skirtumų mokslinio pagrindo paaiškinimas

Peržiūrėjusi PRAC rekomendaciją, CMD(h) pritarė bendroms mokslinėms išvadoms ir priežastims, kuriomis ši rekomendacija buvo pagrįsta. Tačiau CMD(h) pabrėžė, kad kreipimosi procedūra buvo susijusi rizika, kuri siejama su valproato ir susijusių medžiagų vartojimu gydant nėščiasias ir vaisingo amžiaus moteris; valproato ir susijusių medžiagų naudos ir rizikos santykis buvo įvertintas tik šioje populiacijos dalyje, o ne bendroje pacientų populiacijoje ir ne pagal visas indikacijas.

CMD(h) laikėsi nuomonės, kad reikėtų pailginti vaisto vartojimo tyrimo protokolo pateikimo terminą, kad rinkodaros teisės turėtojai galėtų atlikti bendrą poregistracinį saugumo tyrimą (žr. IV priedą). Be to, CMD(h) patikslino, kad tyrimą reikia atlikti daugiau kaip vienoje valstybėje narėje.

CMD(h) taip pat pasiūlė naują tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams (DHPC) išplatavimo terminą, kad visi gavėjai kuo greičiau jį gautų.

CMD(h) pateikė paaiškinimą dėl populiacijos, kuriai galioja rekomendacijos, kadangi, remiantis ICH gaire Nr. E11 dėl vaikų populiacijos klasifikacijos pagal amžių, jos taip pat taikytinos paauglėms (nuo 12 iki 16–18 metų)¹⁰.

Į preparato charakteristikų santrauką CMD(h) įtraukė paaiškinimą dėl pailginto atpalaidavimo preparatų vartojimo siekiant išvengti didelės didžiausios vaisto koncentracijos susidarymo kraujo plazmoje.

CMD(h) taip pat apsvarstė poreikį dėl aiškumo peržiūrėti pirmą pakuotės lapelio dalį. Anksčiau patvirtinti įspėjimai dėl rizikos, siejamos su valproato vartojimu nėštumo laikotarpiu, buvo apibendrinti ir įkelti į stačiakampio formos rėmelius. Tai padaryta atsižvelgiant į preparato charakteristikų santraukos formatą.

Taip pat dėl aiškumo buvo padaryti keli neesminiai redakciniai pakeitimai likusioje informacijos apie preparatą dalyje.

CMD(h) susitarimas

Apsvarsčiusi PRAC 2014 m. spalio 9 d. rekomendaciją pagal Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsnio 1 ir 2 dalis, CMD(h) sutarė dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra valproato ir susijusių medžiagų, rinkodaros leidimų sąlygų keitimo; atitinkami preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyriai pateikiami III priede, o rinkodaros leidimams taikomos IV priede nustatytos sąlygos.

Šio susitarimo įgyvendinimo tvarkaraštis pateikiamas V priede.

¹⁰ Tarptautinės konferencijos dėl įmonėms taikomų vaistinių preparatų registracijai keliamų techninių reikalavimų suderinimo (ICH) gairė Nr. E11 „Vaistinių preparatų klinikinis tyrimas vaikų populiacijoje“, Dabartinė 4 etapo versija, 2000 m. liepos mėn.