

## **II pielikums**

**Zinātniskie secinājumi un ar nosacījumiem izsniegto reģistrācijas apliecību  
nosacījumu izmaiņu pamatojums, kā arī detalizēts skaidrojums par  
atšķirībām no *PRAC* ieteikuma**

## Zinātniskie secinājumi un atšķirību no PRAC ieteikuma zinātniskā pamatojuma detalizēts skaidrojums

CMDh izskatīja turpmāk minēto PRAC ieteikumu attiecībā uz valproātu un tam radniecīgas vielas saturošām zālēm:

### 1. - PRAC ieteikums

#### PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

PRAC pārskatīja visus datus, kas pieejami no preklīniskiem pētījumiem, farmakoepidemioloģiskiem pētījumiem, publikācijām literatūrā, spontāniem ziņojumiem, kā arī atbilstošo ekspertu (t. i., neiroloģijas, psihiatrijas, bērnu neiropsihiatrijas, dzemdniecības u. c. speciālistu) viedokļus par valproāta un tam radniecīgo vielu drošumu un iedarbīgumu meitenēm, reproduktīvā vecuma sievietēm un grūtniecēm. Turklāt, sagatavojot ieteikumu, ņēma vērā pacientu, viņu ģimenes locekļu un aprūpētāju, kā arī veselības aprūpes speciālistu viedokļus par sekām, kā arī izpratni un informētību par risku saistībā ar valproāta iedarbību *in utero*.

Pārskats apstiprina jau zināmo teratogenitātes risku saistībā ar valproāta lietošanu grūtniecēm. Meta-analīzē (ietverot reģistrus un grupu pētījumus) iegūtie dati liecina, ka 10,73 % bērnu, kas dzimuši epilepsijas slimniecēm un grūtniecības laikā bijuši pakļauti valproāta monoterapijas ietekmei, ir iedzimtas anomālijas (95 % TI: 8,16–13,29)<sup>1</sup>. Šajā gadījumā nozīmīgu anomāliju risks ir lielāks nekā vispārējā populācijā, kurā risks ir aptuveni 2–3 %. Risks ir atkarīgs no devas, bet sliekšņa devu, zem kuras riska nav, nav iespējams noteikt. Riska sastopamība, lietojot valproātu, ir lielāka, nekā lietojot citus pretepilepsijas līdzekļus.

Pieejamie dati liecina par nelielu un nozīmīgu anomāliju palielinātu sastopamību bērniem, kas dzimuši mātēm, kuras grūtniecības laikā ārstētas ar valproātu un tam radniecīgām vielām. Biežāk sastopamie anomāliju veidi ir nervu caurulītes defekti, sejas dismorfisms, lūpu un aukslēju šķeltne, kraniostenoze, sirds, nieru un uroģenitāli bojājumi, ekstremitāšu bojājumi (to vidū abpusēja spieķkaula aplāzija) un vairākas anomālijas, kas ietver dažādas orgānu sistēmas.

Dati liecina, ka valproāta iedarbība *in utero* var nelabvēlīgi ietekmēt šo zāļu iedarbībai pakļauto bērnu garīgo un fizisko attīstību. Risks ir atkarīgs no devas, bet sliekšņa devu, zem kuras riska nav, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, nav iespējams noteikt. Konkrēts šīs ietekmes grūtniecības riska periods nav zināms, un nevar izslēgt riska iespējamību visā grūtniecības laikā. Pētījumi par pirmsskolas vecuma bērniem, kas *in utero* pakļauti valproāta iedarbībai, liecina, ka līdz 30–40 % vērojama agrīnās attīstības, piemēram, spējas runāt un vēlāk arī staigāt, aizture, vājākas intelektuālās spējas, vājas valodas prasmes (runāšanas un saprašanas ziņā) un atmiņas traucējumi<sup>2,3,4,5</sup>.

Intelektuālais koeficients (IQ), kas noteikts skolas vecuma (6 gadus veciem) bērniem, kuri anamnēzē *in utero* pakļauti valproāta iedarbībai, bija vidēji par 7–10 punktiem mazāks nekā bērniem, kuri pakļauti

<sup>1</sup> 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.

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

<sup>3</sup> 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.

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

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

citu pretepilepsijas līdzekļu iedarbībai. Lai gan nevar izslēgt jaucējfaktoru ietekmi, valproāta iedarbībai pakļautiem bērniem iegūti pierādījumi, ka intelekta traucējumu risks var būt neatkarīgs no mātes intelekta koeficienta<sup>6</sup>.

Dati par iznākumiem ilgtermiņā ir ierobežoti.

Pieejamie dati liecina, ka bērniem, kas pakļauti valproāta iedarbībai *in utero*, ir palielināts autisma spektra traucējumu risks (aptuveni trīs reizes) un bērības autisma risks (aptuveni piecas reizes), salīdzinot ar vispārējo pētījuma populāciju. Ierobežoti dati liecina, ka bērniem, kas *in utero* pakļauti valproāta iedarbībai, ir lielāka uzmanības deficīta/hiperaktivitātes sindroma (*ADHD*) simptomu rašanās iespējamība<sup>7,8,9</sup>.

PRAC ņēma vērā, ka valproātu uzskata par efektīvām zālēm epilepsijas un bipolāru traucējumu mānijas epizožu ārstēšanā. Tie ir nopietni traucējumi, kas, ja netiek atbilstoši kontrolēti, var apdraudēt dzīvību. Pamatojoties uz klīniskiem datiem, kā arī atbilstošo ekspertu viedokli, secināja, ka valproātam aizvien vajadzētu būt kā izvēles iespējai pacientēm, bet tikai gadījumos, kad citas ārstēšanas alternatīvas ir izmēģinātas un bijušas neveiksmīgas. Tādēļ PRAC secināja, ka valproātu un tam radniecīgās vielas nevajadzētu lietot meitenēm, reproduktīvā vecuma sievietēm un grūtniecēm epilepsijas un bipolāru traucējumu mānijas epizožu ārstēšanai, izņemot gadījumus, kad alternatīvi ārstēšanas līdzekļi ir neefektīvi vai vērojama to nepanesamība.

PRAC ņēma vērā, ka dažās dalībvalstīs valproāts ir reģistrēts migrēnas lēkmju profilaksei. Ņemot vērā risku, ko rada valproāta lietošana grūtniecības laikā, un pieejamos alternatīvos terapijas līdzekļus akūtu migrēnas lēkmju ārstēšanai, PRAC secināja, ka migrēnas lēkmju profilaksei valproātam vajadzētu būt kontraindicētam grūtniecības laikā un reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras nelieto efektīvus kontracepcijas līdzekļus.

PRAC ņēma vērā pacientu izteiktās bažas par to, ka viņi nav informēti par risku, kas saistīts ar valproāta iedarbību *in utero*. PRAC vienojās, ka mērķtiecīga un atbilstoša informācija veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem ir būtiska, lai nodrošinātu pilnīgu izpratni par risku, un ka ir jāsagatavo atbilstoši materiāli.

Šajā sakarā PRAC ieteica veikt grozījumus zāļu informācijā, pastiprinot tekstu par pašreizējām zināšanām par attīstības traucējumu un iedzimtu anomāliju risku, un informēt veselības aprūpes speciālistus, nosūtot vēstuli veselības aprūpes speciālistiem. PRAC ieteica arī izveidot izglītojošus materiālus, lai nodrošinātu veselības aprūpes speciālistu un pacientu informētību par risku, kas saistīts ar valproāta lietošanu grūtniecēm un reproduktīvā vecuma sievietēm, un par pasākumiem, kādi jāveic riska mazināšanai. Tie ietver rokasgrāmatu zāļu parakstītājiem, bukletu un informāciju pacientiem, lai nodrošinātu zāļu parakstītāju un pacientu izpratni un informētību par risku.

PRAC lūdza veikt arī zāļu lietojamības pētījumu, lai novērtētu riska mazināšanas pasākumu efektivitāti un sīkāk raksturotu valproāta parakstīšanas ieradumus.

<sup>6</sup> 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.

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

<sup>8</sup> 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.

<sup>9</sup> 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

## Reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā:

- Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC) ņēma vērā procedūru, kas valproātu un tam radniecīgas vielas saturošām zālēm veikta saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu;
- PRAC ņēma vērā visus datus, kas iesniegti par drošumu un iedarbīgumu ar valproātu un tam radniecīgām vielām ārstētām meitenēm, reproduktīvā vecuma sievietēm un grūtniecēm. Tie ietvēra atbildes, ko reģistrācijas apliecības īpašnieki bija snieguši rakstveidā un mutvārdu skaidrojumu sniegšanas laikā, kā arī neiroloģijas zinātniski konsultatīvās grupas darba rezultātu. PRAC ņēma vērā arī pacientu, viņu ģimenes locekļu un aprūpētāju, kā arī veselības aprūpes speciālistu domas par to, kāda ir izpratne un informētība par risku, kas saistīts ar valproāta iedarbību *in utero*;
- PRAC uzskatīja, ka intrauterīna valproāta un tam radniecīgo vielu iedarbība ir saistīta ar palielinātu attīstības traucējumu risku pēcnācējiem. PRAC arī apstiprināja zināmo iedzimto anomāliju risku;
- PRAC secināja, ka valproātu un tam radniecīgās vielas nevajadzētu lietot meitenēm, reproduktīvā vecuma sievietēm un grūtniecēm, izņemot gadījumus, kad alternatīvie ārstēšanas līdzekļi ir neefektīvi vai vērojama to nepanesamība, šādu indikāciju gadījumā:
  - primāru ģeneralizētu epilepsijas lēkmju, sekundāru ģeneralizētu epilepsijas lēkmju un parciālu epilepsijas lēkmju ārstēšana;
  - mānijas epizodes ārstēšana bipolāru traucējumu gadījumā, ja litījs ir kontrindicēts vai vērojama tā nepanesamība. Terapijas turpināšanu pēc mānijas epizodes var apsvērt pacientēm, kurām ir bijusi atbildes reakcija pret valproātu akūtas mānijas gadījumā.
- PRAC secināja, ka valproātam un tam radniecīgām vielām būtu jābūt kontrindicētām migrēnas lēkmju profilaksei grūtniecības laikā un reproduktīvā vecuma sievietēm, kuras ārstēšanas laikā ar valproātu nelieto efektīvus kontracepcijas līdzekļus;
- PRAC ieteica veikt izmaiņas zāļu informācijā, piemēram, brīdinājumu un piesardzības pasākumu apakšpunktā, kā arī atjaunināt informāciju par risku, kas saistīts ar iedarbību grūtniecības laikā, lai labāk informētu veselības aprūpes speciālistus un sievietes;
- PRAC arī secināja, ka ir nepieciešami papildu riska mazināšanas pasākumi, piemēram, izglītojoši materiāli, kuru mērķis ir labāk informēt pacientus un veselības aprūpes speciālistus par risku, un zāļu lietojamības pētījums, lai novērtētu ierosināto riska mazināšanas pasākumu efektivitāti. Panāca vienošanos par galvenajiem vēstules veselības aprūpes speciālistiem elementiem, kā arī par tās izplatīšanas termiņiem,

tādēļ PRAC iesaka veikt reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas I pielikumā minētajām valproātu un tam radniecīgas vielas saturošajām zālēm, atbilstošos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktus izklāstot PRAC ieteikuma III pielikumā.

Līdz ar to Komiteja secināja, ka valproātu un tam radniecīgas vielas saturošo zāļu ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja tiek īstenoti reģistrācijas apliecību nosacījumi un veikti grozījumi zāļu informācijā, ja piemērojams, un citi ieteiktie riska mazināšanas pasākumi.

## 2. - Atšķirību no PRAC ieteikuma zinātniskā pamatojuma detalizēts skaidrojums

Pārskatot PRAC ieteikumu, CMDh piekrita vispārējiem zinātniskiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam. Tomēr CMDh uzsvēra, ka pārskatīšanas procedūrā uzmanība pievērsta riskam, kas saistīts ar valproātu un tam radniecīgām vielām grūtniecēm un reproduktīvā vecuma sievietēm; valproāta un tam radniecīgo vielu ieguvumu un riska attiecību vērtēja tikai šajā apakšpopulācijā, nevis vispārējā pacientu populācijā visām indikācijām.

CMDh uzskatīja, ka zāļu lietojamības pētījuma protokola iesniegšanas termiņš ir jāpagarina, lai reģistrācijas apliecības īpašnieki varētu veikt vienotu pēcreģistrācijas pētījumu (skatīt IV pielikumu). CMDh paskaidroja, ka pētījums jāveic vairāk nekā vienā dalībvalstī.

CMDh ierosināja arī jaunu termiņu vēstules veselības aprūpes speciālistiem izplatīšanai, lai tā atbilstošajiem saņēmējiem būtu pieejama pēc iespējas drīzāk.

CMDh iekļāva skaidrojumu par populāciju, uz kuru attiecas ieteikumi, jo saskaņā ar ICH E11 pediatrikās populācijas vecuma klasifikāciju tie attiecināmi arī uz pusaudzēm (vecumā no 12 līdz 16–18 gadiem)<sup>10</sup>.

CMDh zāļu aprakstā iekļāva skaidrojumu par ilgstošas zāļu formas lietošanu, lai izvairītos no augstas maksimālās koncentrācijas plazmā.

CMDh arī uzskatīja, ka ir jāpārskata lietošanas instrukcijas pirmā daļa, lai padarītu to skaidrāku. Iepriekš iekļautos brīdinājumus par risku, kas saistīts ar valproāta lietošanu grūtniecības laikā, apkopoja un ietvēra taisnstūra formas rāmī. Tas atbilst zāļu aprakstā izmantotajam formātam.

Lai padarītu tekstu skaidrāku, arī pārējā zāļu informācijas tekstā veica nelielus redakcionālus grozījumus.

### Vienošānās ar CMDh

Nemot vērā PRAC 2014. gada 9. oktobra ieteikumu, CMDh saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k panta 1. un 2. punktu piekrita valproātu un tam radniecīgas vielas saturošo zāļu reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņām. Atbilstošie zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunkti ir izklāstīti III pielikumā, bet nosacījumi – IV pielikumā.

Vienošānās īstenošanas termiņi ir izklāstīti V pielikumā.

<sup>10</sup> ICH. Zāļu klīniskā izpēte pediatrikās populācijā E11. Spēkā esoša 4. posma redakcija, kas datēta ar 2000. gada jūliju.