

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq soġġetti għal kundizzjonijiet u spjegazzjoni dettaljata tar-raġunijiet xjentifiċi għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni PRAC

Konklużjonijiet xjentifiċi u spjegazzjoni dettaljata tar-raġunijiet xjentifiċi għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Is-CMDh ikkonsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC ta' hawn taht fir-rigward ta' valproate u prodotti mediċinali li fihom sustanzi relatati:

1. - Rakkomandazzjoni tal-PRAC

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Il-PRAC irreveda d-dejta kollha disponibbli minn studji ta' qabel l-użu kliniku, studji farmakoepidemjoloġiċi, dokumentazzjoni ppubblikata, rapporti spontanji kif ukoll il-fehmiet tal-esperti rilevanti (jiġifieri fin-newroloġija, il-psikjatrija, in-newropsikjatrija tat-tfal, l-ostetriċja, eċċ.) dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' valproate u sustanzi relatati fit-tfal bniet, in-nisa li jistgħu joħorġu tqal u n-nisa tqal. Barra minn hekk, f'din ir-rakkomandazzjoni tqiesu l-fehmiet tal-pazjenti, il-familji u dawk li jieħdu ħsiebhom, u l-fehma tal-professjonisti fil-kura tas-saħħa dwar l-implikazzjonijiet, il-fehim u l-għarfien tar-riskji assoċjati ma' esponiment in-utero ta' valproate.

Ir-reviżjoni tikkonferma r-riskji teratoġeniċi diġà magħrufin assoċjati mal-użu ta' valproate f'nisa tqal. Id-dejta derivata minn meta-analiżi (inkluż reġistri u studji ta' koorti) uriet li 10.73% tat-tfal ta' nisa epileptiċi esposti għal monoterapija b'valproate matul it-tqala jsufu minn malformazzjonijiet konġenitali (95% CI: 8.16 -13.29)¹. Dan huwa riskju akbar ta' malformazzjonijiet maġġuri milli għall-popolazzjoni ġenerali, għal liema r-riskju huwa madwar 2-3%. Ir-riskju jiddependi fuq id-doża, iżda ma tistax tiġi stabbilita doża ta' limitu taht liema ma jeżisti ebda riskju. L-inċidenza ta' riskju tidher li hija oġġla b'valproate milli b'antiepilettiċi oħrajn.

Id-dejta disponibbli turi inċidenza akbar ta' malformazzjonijiet minuri u maġġuri fi tfal imwiġda minn ommijiet ikkurati b'valproate u sustanzi relatati matul it-tqala. It-tipi l-aktar komuni ta' malformazzjonijiet jinkludu difetti fit-tubu, dismorfiżmu tal-wiċċ, qsim fix-xufftejn u fis-saqaf tal-ħalq, kranjostenozi, difetti kardijaċi, renali u uroġenitali, difetti fid-dirgħajn (inklużi aplasija bilaterali tar-radju), u anomaliji multipli li jinvolvu diversi sistemi tal-ġisem.

Id-dejta wriet li l-esponiment għal valproate in utero jista' jkollu effetti avversi fuq l-iżvilupp mentali u fiżiku tat-tfal esposti. Ir-riskju jidher li jiddependi fuq id-doża iżda abbażi tad-dejta disponibbli ma tistax tiġi stabbilita doża ta' limitu fejn ma jeżisti ebda riskju. Il-perjodu eżatt ta' riskju għat-tqala għal dawn l-effetti huwa inċert u l-possibbiltà ta' riskju matul it-tqala kollha ma jistax jiġi eskluż. L-istudji fi tfal ta' qabel l-iskola esposti in utero għal valproate juru li sa 30-40% ikollhom dewmien fl-iżvilupp bikri tagħhom bħal li jikkellmu u jimxu tard, abbiltajiet intellettuali aktar baxxi, ħiliet lingwistiċi baxxi (diskors u fehim) u problemi ta' memorja^{2,3,4,5}.

Il-kwożjent ta' intelligenza (IQ) imkejjel fit-tfal fl-età tal-iskola (ta' 6 snin) bi storja ta' esponiment għal valproate in utero kien bħala medja 7-10 punti aktar baxx minn dak tat-tfal esposti għal antiepilettiċi

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.

oħrajn. Għalkemm ir-rwol ta' fatturi konfondenti ma jistax jiġi eskluż, hemm evidenza fit-tfal esposti għal valproate li r-riskju ta' indeboliment intellettuali jista' jkun indipendenti mill-IQ tal-omm.⁶

Teżisti dejta limitata dwar ir-riżultati fit-tul.

Id-dejta disponibbli turi li t-tfal esposti għal valproate in utero huma f'riskju akbar ta' disturb fl-ispettru awtistiku (madwar tliet darbiet aktar) u awtiżmu fit-tfulija (madwar ħames darbiet aktar) meta mqabbla mal-popolazzjoni tal-istudju ġenerali. Dejta limitata tissuggerixxi li t-tfal esposti għal valproate in utero jaf ikollhom aktar probabbiltà li jiżviluppaw sintomi ta' disturb ta' nuqqas ta' attenzjoni/iperattività (ADHD).^{7,8,9}

Il-PRAC innota li valproate huwa kkunsidrat bħala medicina effikaċi fil-kura ta' epilessija u ta' episodju ta' manija f'disturb bipolari, kundizzjonijiet serji li jistgħu jkunu fatali jekk mhux ikkontrollati adegwament. Abbażi tad-dejta klinika kif ukoll tal-fehmiet tal-esperti rilevanti ġie konkluż li valproate għandu jibqa' alternattiva għal pazjenti nisa, iżda għandu jkun riżervat għal sitwazzjonijiet meta jkunu ġew ippruvati alternattivi għal kura oħrajn li ma rnexxewx. Għalhekk, il-PRAC ikkonkluda li valproate u sustanzi relatati ma għandhomx jintużaw fi tfal bniet, in-nisa li jistgħu joħorġu tqal u n-nisa tqal għall-kura ta' epilessija u episodju ta' manija f'disturb bipolari sakemm kuri alternattivi ma jkunux effikaċi jew ma jiġux ittollerati.

Il-PRAC innota li f'xi Stati Membri, valproate huwa awtorizzat għall-prevenzjoni ta' attacchi ta' emigranja. Fid-dawl tar-riskji tal-użu ta' valproate waqt it-tqala u l-alternattivi terapewtiċi disponibbli għall-kura ta' attacchi ta' emigranja akuti, il-PRAC ikkonkluda li fil-profilassi ta' attacchi ta' emigranja, valproate għandu jiġi kontraindikata fit-tqala jew f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumx qegħdin jużaw metodi effikaċi ta' kontraċezzjoni.

Il-PRAC innota t-tħassib imqajjem mill-pazjenti dwar nuqqas ta' għarfien dwar ir-riskji assoċjati ma' esponiment in utero ta' valproate. Il-PRAC qabel li informazzjoni mmirata u xierqa għall-professjonisti fil-kura tas-saħħa u l-pazjenti kienet essenzjali biex tiżgura fehim sħiħ tar-riskji u li għandhom jiddaħħlu fis-seħħ materjali xierqa.

F'dan ir-rigward, il-PRAC jirrakkomanda emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott, inkluż it-tishih tal-formulazzjoni biex tirrifletti l-għarfien attwali tar-riskji ta' disturbi fl-iżvilupp u anomaliji konġenitali u komunikazzjoni lill-professjonisti fil-kura tas-saħħa permezz ta' Komunikazzjoni Diretta lill-Professjonisti fil-Kura tas-Saħħa. Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda li jiddaħħlu fis-seħħ materjali edukattivi sabiex jiġi żgurat li l-professjonisti fil-kura tas-saħħa u l-pazjenti jkunu infurmati dwar ir-riskji assoċjati ma' valproate f'nisa tqal u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal u dwar il-miżuri meħtieġa biex jitnaqqas ir-riskju. Dawn jinkludu gwida għal min jikteb ir-riċetti mediċi, ktejjeb tal-pazjenti u informazzjoni li tiżgura l-fehim u l-għarfien ta' min jikteb ir-riċetti mediċi u l-pazjenti dwar ir-riskji.

Il-PRAC impona wkoll studju dwar l-utilizzazzjoni tal-medicina biex tiġi vvalutata l-effikaċja tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju u biex jiġi kkaratterizzat ulterjorment il-mudelli ta' għoti għal valproate.

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

Raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq

Billi

- II-Kumitat għall-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakovigilanza (PRAC) ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE għal valproate u prodotti mediċinali li fihom sustanzi relatati.
- II-PRAC ikkunsidra t-totalità tad-dejta sottomessa fir-rigward tas-sigurtà u l-effikaċja fit-tfal bniet, in-nisa li jistgħu joħorġu tqal u n-nisa tqal ikkurati b'valproate u sustanzi relatati. Dan kien jinkludi r-risponsi sottomessi mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bil-miktub u bil-fomm, kif ukoll l-eżitu tal-grupp konsultattiv xjentifiku fin-newroloġija. Barra minn hekk, il-PRAC ikkunsidra l-fehmiet tal-pazjenti, il-familji u min jieħu ħsiebhom, u l-fehmiet tal-professjonisti fil-kura tas-saħħa għall-fehim u l-għarfien tar-riskji assoċjati ma' valproate f'esponiment fl-utru.
- II-PRAC ikkunsidra li l-esponiment fl-utru għal valproate u sustanzi relatati huwa assoċjat ma' riskju akbar ta' disturbi fl-iżvilupp fil-wild. II-PRAC ikkonferma wkoll ir-riskju magħruf tal-anomaliji konġenitali.
- II-PRAC ikkonkluda li valproate u sustanzi relatati ma għandhomx jintużaw fi tfal bniet, in-nisa li jistgħu joħorġu tqal u n-nisa tqal għall-kura ta' epilessija sakemm kuri alternattivi huma ineffikaċi jew mhux ittollemt fl-indikazzjonijiet li ġejjin:
 - II-kura ta' aċċessjonijiet epilettiċi ġeneralizzati primarji, aċċessjonijiet epilettiċi ġeneralizzati sekondarji u aċċessjonijiet epilettiċi parzjali;
 - II-kura ta' episodju ta' manija f'mard bipolari meta l-litju jkun kontra-indikat jew ma jkunx ittollemt. II-kontinwazzjoni tal-kura wara episodju ta' manija tista' tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jkunu rrispondew għal valproate għal manija akuta.
- II-PRAC ikkonkluda li valproate u sustanzi relatati għandhom jiġu kontra-indikati fil-profilassi ta' attakki ta' emigranja fit-tqala u f'nisa li jistgħu joħorġu tqal li mhumiex qegħdin jużaw metodi effikaċi ta' kontraċezzjoni waqt il-kura b'valproate.
- II-PRAC irrakkomanda bidliet oħrajn fl-informazzjoni dwar il-prodott bħal twissijiet u prekawżjonijiet u informazzjoni aġġornata dwar ir-riskji relatati ma' esponiment matul il-tqal biex jiġu infurmati aħjar il-professjonisti fil-kura tas-saħħa u n-nisa.
- II-PRAC ikkonkluda wkoll li kien hemm il-ħtieġa għal miżuri ulterjuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju bħal informazzjoni lill-pazjenti u lill-professjonisti fil-kura tas-saħħa dwar ir-riskji u studji dwar l-utilizzazzjoni tal-mediċina biex tiġi vvalutata l-effikaċja tal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju proposti. Sar qbil fuq elementi ewlenin ta' komunikazzjoni professjonali dwar il-kura tas-saħħa diretta, flimkien mal-iskedi ta' żmien għad-distribuzzjoni tagħha.

Għalhekk, il-PRAC jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għall-prodotti mediċinali li fihom valproate u sustanzi relatati msemmija fl-Anness I, għal liema s-sezzjonijiet rilevanti tal-karatteristiċi tas-sommarju tal-prodott u l-fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Anness III tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

II-Kumitat, bħala konsegwenza, ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' valproate u prodotti mediċinali li fihom sustanzi relatati, jibqa' favorevoli soġġett għall-kundizzjonijiet għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq, u filwaqt jitqiesu l-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott, fejn ikun applikabbli, u miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju oħrajn irrakkomandati.

2. - Spjegazzjoni dettaljata tar-raġunijiet xjentifiċi għal differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CMDh qabel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet xjentifiċi ġenerali għar-rakkomandazzjoni. Madankollu, is-CMDh enfasizza li l-proċedura ta' riferiment iffokat fuq ir-riskji assoċjati ma' valproate u sustanzi relatati fin-nisa tqal u n-nisa li jistgħu joħorġu tqal; il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' valproate u sustanzi relatati ġie vvalutat biss f'din is-sottopopolazzjoni, u mhux fil-popolazzjoni tal-pazienti ġenerali għall-indikazzjonijiet kollha.

Is-CMDh ikkunsidra li l-iskeda ta' żmien għas-sottomissjoni tal-protokoll tal-istudju ta' utilizzazzjoni tal-medicina għandha tiġi estiża sabiex il-MAHs ikunu jistgħu jwettqu studju ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara Anness IV). Barra minn hekk, is-CMDh iċċara li l-istudju għandu jitwettaq f'aktar minn Stat Membru wieħed.

Is-CMDh ippropona wkoll skeda ta' żmien ġdida għaċ-ċirkolazzjoni tad-DHPC sabiex tkun disponibbli għall-benefiċjarji rilevanti malajr kemm jista' jkun.

Is-CMDh inkluda kjarifika dwar il-popolazzjoni affettwata mir-rakkomandazzjonijiet peress li dawn huma applikabbli wkoll għall-adolesxenti nisa (li għandhom bejn 12 sa 16-18-il sena) skont il-klassifikazzjoni tal-età ICH E11 tal-popolazzjoni pedjatrika¹⁰.

Is-CMDh inkluda kjarifika dwar l-użu ta' formulazzjoni b'rilaxx fit-tul biex jiġu evitati konċentrazzjonijiet fil-plażma għolja fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott.

Is-CMDh ikkunsidra wkoll il-htieġa li jirrevedi l-ewwel parti tal-fuljett ta' tagħrif għal raġunijiet ta' ċarezza. Id-dikjarazzjonijiet preċedenti li jwissu kontra r-riskji assoċjati ma' valproate matul it-tqala kienu miġbura fil-qosor u inkluzi b'bordura rettangolari. Dan isegwi l-format użat fis-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott.

Gew introdotti wkoll emendi editorjali żgħar fil-bqija tal-informazzjoni dwar il-prodott għal ċarezza.

Ftehim mas-CHMDh

Is-CMDh, wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC datata d-9 ta' Ottubru 2014 skont l-Artikolu 107k(1) u (2) tad-Direttiva 2001/83/KE, qabel dwar il-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' valproate u prodotti mediċinali li fihom sustanzi relatati li għalihom huma stabbiliti s-sezzjonijiet rilevanti tas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott u l-fuljett ta' tagħrif fl-Anness III u soġġett għall-kundizzjonijiet stabbiliti fl-Anness IV.

L-iskeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim hija stabbilita fl-Anness V.

¹⁰ ICH. Investigazzjoni Klinika tal-Prodotti Mediċinali fil-Popolazzjoni Pedjatrika E11. Verżjoni tal-Pass Attwali 4 datata Lulju 2000.