

Aneks II

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu z zastrzeżeniem spełnienia warunków oraz szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC

Wnioski naukowe oraz szczegółowe wyjaśnienie CHMP podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC

CMDh rozważyła poniższe zalecenie PRAC dotyczące produktów leczniczych zawierających walproinian i substancje pochodne:

1. - Zalecenie PRAC

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przez PRAC

PRAC dokonał przeglądu wszystkich dostępnych danych pochodzących z badań przedklinicznych i farmakoepidemiologicznych, opublikowanego piśmiennictwa, zgłoszeń spontanicznych oraz opinii ekspertów (w zakresie neurologii, psychiatrii, neuropsychiatrii dziecięcej, położnictwa itp.), dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności walproinianu i substancji pochodnych u dziewczynek, kobiet w okresie rozrodczym oraz kobiet w ciąży. Dodatkowo w zaleceniach wzięto pod uwagę opinie pacjentów, ich rodzin oraz opiekunów, a także opinie personelu medycznego na temat skutków leczenia oraz świadomości dotyczącej ryzyka związanego z narażeniem płodu na walproinian.

Przegląd danych potwierdził, że u kobiet w ciąży występuje znane już ryzyko działania teratogennego związane ze stosowaniem walproinianu. Dane pochodzące z metaanalizy (w tym z rejestrów i badań kohortowych) wykazały, że wady wrodzone wystąpiły u 10,73% dzieci kobiet cierpiących na epilepsję, które przyjmowały walproinian w czasie ciąży (95% CI: 8,16–13,29)¹. Takie ryzyko wystąpienia wad rozwojowych jest większe niż w populacji ogólnej, w której ryzyko to wynosi około 2–3%. Ryzyko wystąpienia wad rozwojowych jest zależne od wielkości dawki, jednak nie można ustalić dawki progowej, przy której nie występuje żadne ryzyko. Częstość występowania ryzyka wydaje się większa w przypadku stosowania walproinianu niż w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych.

Dostępne dane wykazują wzrost częstości występowania niewielkich oraz poważnych wad rozwojowych u dzieci, których matki przyjmowały walproinian i substancje pochodne w czasie ciąży. Najczęściej występujące typy wad rozwojowych to wady cewy nerwowej, dysmorfizm twarzy, rozszczep wargi i podniebienia, kranioostenoz, wady serca, nerek i układu moczowo-płciowego oraz kończyn (w tym obustronna aplazja kości promieniowej), a także liczne inne wady różnych układów.

Dane wykazały, że narażenie płodu na walproinian może wywoływać działania niepożądane w odniesieniu do rozwoju psychicznego i fizycznego narażonego dziecka. Ryzyko wystąpienia wad rozwojowych wydaje się zależne od wielkości dawki, jednak na podstawie dostępnych danych nie można ustalić dawki progowej, przy której nie występuje żadne ryzyko. Dokładny okres ciąży, którego dotyczy ryzyko wystąpienia tych działań, nie jest ustalony, jednak nie można wykluczyć możliwości wystąpienia ryzyka w okresie całej ciąży. Badania z udziałem dzieci w wieku przedszkolnym narażonych na walproinian w okresie prenatalnym wykazały, że opóźnienia w fazie wczesnego rozwoju, takie jak późne rozpoczęcie mówienia i chodzenia, mniejsze zdolności intelektualne, niewielkie zdolności językowe (mówienie i rozumienie) oraz problemy z pamięcią, wystąpiły u 30–40% takich dzieci^{2,3,4,5}.

¹ Meador K i wsp. 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 i wsp.; NEAD Study Group. Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy Behav.* 2009;15(3):339-43.

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

Iloraz inteligencji (IQ) mierzony u dzieci w wieku szkolnym (6 lat), które były narażone na walproinian w okresie prenatalnym, był przeciętnie o 7–10 punktów mniejszy niż u dzieci narażonych na inne leki przeciwpadaczkowe. Choć rola czynników zakłócających nie może być wykluczona, istnieją dowody na to, że upośledzenie intelektualne dzieci narażonych na walproinian jest niezależne od ilorazu inteligencji matki⁶.

Dane na temat skutków długoterminowych są ograniczone.

Dostępne dane wykazały, że ryzyko wystąpienia chorób spektrum autystycznego i autyzmu dziecięcego u dzieci narażonych na walproinian w okresie prenatalnym jest odpowiednio około trzy razy i około pięć razy większe niż w populacji ogólnej. Ograniczone dane sugerują, że u dzieci narażonych na walproinian w okresie prenatalnym istnieje większe ryzyko wystąpienia objawów zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. attention deficit/hyperactivity disorder, ADHD)^{7,8,9}.

PRAC zauważył, że walproinian jest uważany za skuteczny lek w leczeniu padaczki oraz epizodów maniакаlnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego — poważnych chorób, które mogą zagrażać życiu pacjenta, jeśli nie są odpowiednio kontrolowane. Na podstawie danych klinicznych oraz opinii ekspertów uznano, że walproinian powinien pozostać opcją leczenia w przypadku kobiet, jednak należy go stosować w sytuacjach, gdy alternatywne metody leczenia są nieskuteczne. W związku z tym PRAC uznał, że walproinian oraz substancje pochodne nie powinny być stosowane u dziewczynek, kobiet w okresie rozrodczym oraz kobiet w ciąży w leczeniu epilepsji oraz epizodów maniакаlnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, chyba że alternatywne metody leczenia są nieskuteczne lub nie są tolerowane.

PRAC zauważył, że w niektórych państwach członkowskich walproinian jest dopuszczony do obrotu jako lek stosowany w zapobieganiu napadom migreny. Z uwagi na ryzyko związane ze stosowaniem walproinianu w okresie ciąży oraz dostępność alternatywnych metod leczenia ostrych napadów migreny PRAC uznał, że walproinian powinien być przeciwwskazany do stosowania w profilaktyce napadów migreny u kobiet w ciąży oraz kobiet okresie rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji.

PRAC zauważył również obawy pacjentów dotyczące braku świadomości na temat ryzyka związanego z narażeniem płodu na walproinian. PRAC uznał, że w celu wyjaśnienia zagrożeń personelowi medycznemu oraz pacjentom należy przekazać odpowiednie informacje i udostępnić stosowne materiały.

W związku z tym PRAC zalecił wprowadzenie zmian do informacji o produkcie, w tym uściślenie informacji dotyczących bieżącej wiedzy na temat ryzyka wystąpienia chorób rozwojowych i wad wrodzonych, a także przekazanie stosownych informacji w piśmie do personelu medycznego. Dodatkowo PRAC zalecił wprowadzenie materiałów edukacyjnych informujących personel medyczny oraz pacjentów o zagrożeniach związanych ze stosowaniem walproinianu u kobiet w ciąży oraz kobiet w okresie rozrodczym, a także o działaniach niezbędnych do zminimalizowania tego ryzyka. Obejmują

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

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

⁶ Meador KJ i wsp.; 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 i wsp. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309(16):1696-703.

⁸ Cohen MJ i wsp.; 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 i wsp. Fetal Antiepileptic Drug Exposure: Motor, Adaptive and Emotional/Behavioural Functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*. 2011; 22(2):240-246

one: przewodnik dla lekarza przepisującego produkt, książeczkę informacyjną dla pacjentów oraz informacje, których celem jest uświadomienie lekarzom i pacjentom zagrożeń wynikających ze stosowania produktu.

PRAC nakazał również przeprowadzenie badań nad stosowaniem leku w celu oceny skuteczności działań służących zminimalizowaniu ryzyka oraz w celu scharakteryzowania wzorców przepisywania walproinianu.

Podstawy zmiany warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) rozważył procedurę zgodną z art. 31 dyrektywy 2001/83/WE dotyczącą produktów leczniczych zawierających walproinian i substancje pochodne;
- PRAC rozważył całość przedłożonych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności walproinianu i substancji pochodnych stosowanych u dziewczynek, kobiet w okresie rozrodczym oraz kobiet w ciąży. Dane te obejmowały odpowiedzi udzielone przez podmioty odpowiedzialne w formie pisemnej i ustnej, a także wyniki dyskusji naukowej grupy doradczej ds. neurologii. Dodatkowo PRAC rozważył opinie pacjentów, ich rodzin oraz opiekunów, a także opinie personelu medycznego mające na celu zwiększenie świadomości ryzyka związanego z narażeniem płodu na walproinian;
- PRAC uznał, że wewnątrzmaciczne narażenie na walproinian i substancje pochodne jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia chorób rozwojowych u potomstwa. PRAC potwierdził także ryzyko wystąpienia wad rozwojowych;
- PRAC stwierdził, że walproinianu i substancji pochodnych nie należy stosować u dziewczynek, kobiet w okresie rozrodczym ani kobiet w ciąży, chyba że alternatywne metody leczenia są nieskuteczne lub nietolerowane w następujących wskazaniach:
 - leczenie pierwotnie uogólnionych napadów padaczkowych, wtórnie uogólnionych napadów padaczkowych oraz częściowych napadów padaczkowych;
 - leczenie epizodów maniakałnych w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego w przypadku, gdy lit jest przeciwwskazany lub nietolerowany. Kontynuacja leczenia po epizodzie maniakałnym może być rozważona w przypadku pacjentów z manią ostrą, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie walproinianem;
- PRAC uznał, że walproinian i substancje pochodne powinny być przeciwwskazane w profilaktyce napadów migreny u kobiet w ciąży, a także kobiet w okresie rozrodczym, które nie stosują skutecznych metod antykoncepcji podczas leczenia walproinianem;
- PRAC zalecił wprowadzenie zmian do informacji o produkcie, takich jak zamieszczenie ostrzeżeń i środków ostrożności oraz zaktualizowanych informacji na temat ryzyka związanego z narażeniem na lek w trakcie ciąży w celu zwiększenia świadomości personelu medycznego i kobiet;
- PRAC stwierdził także, że konieczne jest podjęcie dalszych działań służących zminimalizowaniu ryzyka, takich jak udostępnienie materiałów edukacyjnych informujących pacjentów oraz personel medyczny o zagrożeniach oraz o badaniu nad stosowaniem leku mającym na celu ocenę skuteczności zaproponowanych środków służących zminimalizowaniu ryzyka. Uzgodniono kluczowe elementy pisma do personelu medycznego wraz z terminarzem jego dystrybucji,

w związku z tym PRAC zalecił zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających walproinian i substancje pochodne wymienionych w aneksie I, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotek dla pacjenta przedstawiono w aneksie III do zalecenia PRAC.

W rezultacie PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych zawierających walproinian i substancje pochodne pozostaje korzystny z zastrzeżeniem dotyczącym spełnienia warunku przyznania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu, a także z uwzględnieniem, w

stosownych przypadkach, zalecanych zmian w informacji o produkcie i innych działań służących zminimalizowaniu ryzyka.

2. - Szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CMDh zgodziła się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia. CMDh podkreśliła jednak, że działania podjęte w ramach procedury arbitrażowej skupiły się na ryzyku związanym ze stosowaniem walproinianu i substancji pochodnych u kobiet w ciąży oraz kobiet w okresie rozrodczym. Stosunek korzyści i ryzyka został oceniony tylko w tej podgrupie pacjentów, a nie w ogólnej populacji pacjentów we wszystkich wskazaniach.

CMDh uznała, że termin złożenia protokołu badań nad stosowaniem leku powinien zostać wydłużony, aby umożliwić podmiotom odpowiedzialnym przeprowadzenie zbiorczego badania po wprowadzeniu produktu do obrotu (patrz aneks IV). Dodatkowo CMDh wyjaśniła, że badanie należy przeprowadzić w więcej niż jednym państwie członkowskim.

CMDh zaproponowała także nowy terminarz dystrybucji pisma do personelu medycznego, aby osoby, które otrzymują pismo, dostały je tak szybko, jak to możliwe.

CMDh załączyła wyjaśnienie dotyczące grupy pacjentów, których dotyczy zalecenie, ponieważ odnoszą się one także do młodzieży płci żeńskiej (w wieku od 12 do 16–18 lat), zgodnie z klasyfikacją wiekową dzieci i młodzieży ICH E11¹⁰.

Do charakterystyki produktu leczniczego CMDh dodała wyjaśnienie na temat stosowania preparatu o przedłużonym uwalnianiu w celu uniknięcia wysokich stężeń maksymalnych leku w osoczu.

CMDh uznała także, że konieczny jest przegląd pierwszej części ulotki dla pacjenta w celu poprawienia przejrzystości tekstu. Wcześniejsze ostrzeżenia o stosowaniu walproinianu w trakcie ciąży zostały streszczone i umieszczone w prostokątnej ramce. Wynika to z formatu użytego w charakterystyce produktu leczniczego.

Niewielkie poprawki redaktorskie wprowadzono także do pozostałych części informacji o produkcie w celu poprawienia przejrzystości tekstu.

Postanowienie CMDh

Po rozważeniu zalecenia PRAC z dnia 9 października 2014 r. zgodnie z art. 107k ust. 1 i 2 dyrektywy 2001/83/WE CMDh uzgodniła zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktów leczniczych zawierających walproinian i substancje pochodne, w przypadku których odpowiednie części charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta przedstawiono w aneksie III, pod warunkami przedstawionymi w aneksie IV.

Terminarz wprowadzania postanowienia w życie przedstawiono w aneksie V.

¹⁰ ICH. Badania kliniczne produktów leczniczych w populacji dzieci i młodzieży E11. Etap bieżący 4, wersja z lipca 2000 roku.