

Príloha II

**Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh
podliehajúce podmienkam a podrobnému vysvetleniu vedeckého
odôvodnenia rozdielov v porovnaní s odporúčaním výboru PRAC**

Vedecké závery a podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov v porovnaní s odporúčaním výboru PRAC

Koordináčna skupina CMDh vzala na vedomie ďalej uvedené odporúčanie výboru PRAC v súvislosti s liekmi obsahujúcimi valproát a súvisiace látky:

1. - Odporúčanie výboru PRAC

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Výbor PRAC preskúmal všetky údaje z predklinických štúdií, farmakoepidemiologických štúdií, publikovanej literatúry, spontánne hlásenia a tiež názory príslušných odborníkov (t. j. na neurológiu, psychiatriu, detskú neuropsychiatriu, pôrodníctvo atď.) v súvislosti s bezpečnosťou a účinnosťou valproátu a súvisiacich látok u dievčat, žien vo fertilnom veku a gravidných žien. V odporúčaní boli tiež zohľadnené názory pacientov, rodín a opatrovateľov a názor zdravotníckych pracovníkov ohľadom následkov, porozumenia a informovanosti o rizikách súvisiacich s vystavením valproátu in-utero.

Preskúmaním sa potvrdzujú už známe teratogénne riziká súvisiace s používaním valproátu u gravidných žien. Na základe údajov odvodených z meta-analýzy (vrátane registrov a kohortových štúdií) sa preukázalo, že 10,73 % detí epileptických žien vystavených valproátu v monoterapii počas gravidity trpí vrodenými malformáciami (95 % IS: 8,16 -13,29)¹. Je to väčšie riziko závažných malformácií ako v prípade celkovej populácie, u ktorej je toto riziko asi 2-3 %. Toto riziko závisí od dávky, ale prahová dávka, pod ktorou žiadne riziko neexistuje, nemôže byť stanovená. Zdá sa, že výskyt rizika je vyšší pri použití valproátu ako pri použití iných antiepileptík.

Z dostupných údajov vyplýva zvýšený výskyt menej závažných a závažných malformácií u detí narodených matkám, ktoré boli liečené valproátom a súvisiacimi látkami počas gravidity. Najčastejšie typy malformácií zahŕňajú defekty nervovej trubice, tvárový dysmorfizmus, rászštep pery a podnebia, kraniostenózu, srdcové, renálne a urogenitálne defekty, defekty končatín (vrátane bilaterálnej aplázie vretennej kosti) a početné anomálie zahŕňajúce rôzne systémy tela.

Na základe údajov sa preukázalo, že vystavenie valproátu in utero môže mať nežiaduce účinky na duševný a fyzický vývin vystavených detí. Zdá sa, že riziko závisí od dávky, ale prahová dávka, pod ktorou žiadne riziko neexistuje, nemôže byť na základe dostupných údajov stanovená. Presná gestačná doba súvisiaca s rizikom týchto účinkov nie je jasná a možnosť rizika počas celého tehotenstva sa nemôže vylúčiť. Štúdie u predškolských detí vystavených valproátu in utero preukazujú, že až v 30-40 % prípadov sa pozoruje oneskorený počiatkový vývin, napríklad oneskorená reč a chôdza, nižšie intelektuálne schopnosti, slabé jazykové schopnosti (reč a porozumenie) a problémy s pamäťou^{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.

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.

Intelligenčný kvocient (IQ) zistený u detí v školskom veku (6 rokov) s anamnézou vystavenia valproátu in utero bol priemerne o 7-10 bodov nižší ako u detí vystavených iným antiepileptikám. Aj keď sa úloha prekrývajúcich faktorov nemôže vylúčiť, pokiaľ ide o deti vystavené valproátu, k dispozícii sú dôkazy, že riziko poškodenia intelektuálnych schopností nemusí závisieť od IQ matky⁶.

Pokiaľ ide o dlhodobé výsledky, údaje sú obmedzené.

Z dostupných údajov vyplýva, že deti vystavené valproátu in utero majú zvýšené (približne trojnásobne) riziko porúch autistického spektra a autizmu v detstve (približne päťnásobne) v porovnaní s celkovou skúmanou populáciou. Z obmedzených údajov vyplýva, že u detí vystavených valproátu in utero sa môžu s väčšou pravdepodobnosťou vyvinúť príznaky poruchy pozornosti/hyperaktivity (ADHD)^{7,8,9}.

Výbor PRAC poznamenal, že valproát sa považuje za účinný liek pri liečbe epilepsie a manickej epizódy pri bipolárnej poruche, čo sú závažné stavy, ktoré by mohli ohroziť život, ak nie sú primerane kontrolované. Na základe klinických údajov a tiež na základe názorov príslušných odborníkov sa dospelo k záveru, že valproát sa môže naďalej používať u žien, ale má byť vyhradený pre situácie, keď boli vyskúšané iné liečebné alternatívy, ale neboli úspešné. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že valproát a súvisiace látky sa nemajú používať u dievčat, žien vo fertilnom veku a gravidných žien na liečbu epilepsie a manickej epizódy pri bipolárnej poruche, keď alternatívne terapie nie sú účinné alebo tolerované.

Výbor PRAC poznamenal, že valproát je v niektorých členských štátoch povolený na prevenciu atakov migrény. Vzhľadom na riziká používania valproátu počas gravidity a dostupné terapeutické alternatívy na liečbu akútnych atakov migrény výbor PRAC dospel k záveru, že pri profylaxii atakov migrény má byť valproát kontraindikovaný v gravidite alebo u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepčnú metódu.

Výbor PRAC vzal na vedomie výhrady, ktoré vzniesli pacienti v súvislosti s nedostatočnou informovanosťou o rizikách súvisiacich s vystavením valproátu *in-utero*. Výbor PRAC súhlasil s tým, že ciele a primerané informácie pre zdravotníckych pracovníkov a pacientov sú kľúčové na zabezpečenie úplného pochopenia rizík a že majú byť k dispozícii príslušné materiály.

V tomto ohľade výbor PRAC odporučil zmeny v informáciách o lieku vrátane zdôrazneného znenia, ktoré bude odzrkadľovať súčasné poznatky o rizikách vývinových porúch a vrodených anomálií, a komunikáciu so zdravotníckymi pracovníkmi prostredníctvom priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom. Výbor PRAC tiež odporučil vypracovanie vzdelávacích materiálov, aby sa zabezpečila informovanosť zdravotníckych pracovníkov a pacientov o rizikách súvisiacich s valproátom u gravidných žien a žien vo fertilnom veku, a opatreniach potrebných na minimalizáciu tohto rizika. Patrí k nim príručka pre predpisujúce osoby, brožúra pre pacientov a informácie zabezpečujúce pochopenie a informovanosť predpisujúcich osôb a pacientov o rizikách.

Výbor PRAC tiež nariadil štúdiu o používaní lieku na posúdenie účinnosti opatrení na minimalizáciu rizík a na ďalšie charakterizovanie vzorcov predpisovania valproátu.

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

Odôvodnenie zmeny v povolení na uvedenie na trh

Keďže

- Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi (PRAC) vzal na vedomie postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES pre lieky obsahujúce valproát a súvisiace látky,
- výbor PRAC vzal na vedomie celkové údaje predložené v súvislosti s bezpečnosťou a účinnosťou u dievčat, žien vo fertilnom veku a gravidných žien liečených valproátom a súvisiacimi látkami. Zahŕňalo to odpovede predložené držiteľmi povolenia na uvedenie na trh písomne a v rámci ústneho vysvetlenia, ako aj názor vedeckej poradnej skupiny pre neurológiu. Výbor PRAC vzal tiež na vedomie názory pacientov, rodín a opatrovateľov a názory zdravotníckych pracovníkov na pochopenie a informovanosť o rizikách súvisiacich s vystavením valproátu in-utero,
- výbor PRAC usúdil, že vystavenie valproátu a súvisiacim látkam v maternici je spojené so zvýšeným rizikom vývinových porúch u potomstva. Výbor PRAC tiež potvrdil známe riziko vrodených anomálií,
- výbor PRAC dospel k záveru, že valproát a súvisiace látky sa nemajú používať u dievčat, žien vo fertilnom veku a gravidných žien, ak alternatívne terapie nie sú účinné alebo tolerované v týchto indikáciách:
 - liečba primárnych generalizovaných epileptických záchvatov, sekundárnych generalizovaných epileptických záchvatov a parciálnych epileptických záchvatov,
 - - liečba manickej epizódy pri bipolárnej poruche, keď lítium je kontraindikované alebo nie je tolerované. Pokračovanie liečby po manickej epizóde by sa mohlo zväžiť u pacientov, ktorí reagovali na valproát pri akútnej mánii,
- výbor PRAC dospel k záveru, že valproát a súvisiace látky majú byť kontraindikované pri profylaxii atakov migrény v gravidite a u žien vo fertilnom veku, ktoré nepoužívajú účinnú antikoncepčnú metódu počas liečby valproátom,
- výbor PRAC odporučil ďalšie zmeny v informáciách o výrobku, napríklad upozornenia a opatrenia na používanie a aktualizované informácie o rizikách súvisiacich s vystavením počas gravidity, na lepšie informovanie zdravotníckych pracovníkov a žien,
- výbor PRAC dospel tiež k záveru, že sú potrebné ďalšie opatrenia na minimalizáciu rizík, napríklad vzdelávacie materiály, na lepšie informovanie pacientov a zdravotníckych pracovníkov o rizikách, a štúdiá o používaní lieku na posúdenie účinnosti navrhnutých opatrení na minimalizáciu rizík. Boli schválené základné prvky priameho oznámenia zdravotníckym pracovníkom spolu s časovým harmonogramom na jeho distribúciu.

Výbor PRAC preto odporúča zmenu v povolení na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce valproát a súvisiace látky uvedené v prílohe I, a príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III k odporúčaniu výboru PRAC.

Výbor preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky obsahujúce valproát a súvisiace látky je naďalej priaznivý a podlieha podmienkam v povoleniach na uvedenie na trh s ohľadom na prípadné zmeny v informáciách o výrobku a ďalšie odporúčané opatrenia na minimalizáciu rizík.

2. - Podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov v porovnaní s odporúčaním výboru PRAC

Koordinačná skupina CMDh preskúmala odporúčanie výboru PRAC a súhlasila s celkovými vedeckými závermi a odôvodnením odporúčania. Koordinačná skupina CMDh však zdôraznila, že

postup pri predložení podnetu je zameraný na riziká súvisiace s valproátom a súvisiacimi látkami u gravidných žien a žien vo fertilnom veku; pomer prínosu a rizika pre valproát a súvisiace látky bol posudzovaný len v tejto podskupine pacientov a nie v celkovej populácii pacientov pre všetky indikácie.

Koordináčna skupina CMDh usúdila, že časový harmonogram na predloženie protokolu štúdie o používaní lieku má byť predĺžený, aby držiteľom povolenia na uvedenie na trh bolo umožnené uskutočniť spoločnú štúdiu po uvedení na trh (pozri prílohu IV). Koordináčna skupina CMDh tiež objasnila, že štúdia sa má vykonávať vo viac ako jednom členskom štáte.

Koordináčna skupina CMDh okrem toho navrhla nový časový harmonogram na distribúciu DHPC, aby bolo čo najskôr dostupné pre príslušných príjemcov.

Koordináčna skupina CMDh uviedla objasnenie o populácii, ktorej sa odporúčania týkajú, keďže platia aj pre dospievajúce dievčatá (vo veku od 12 do 16-18 rokov) podľa vekovej klasifikácie pediatrickej populácie uvedenej v ICH E11¹⁰.

Koordináčna skupina CMDh uviedla objasnenie o používaní formy s predĺženým uvoľňovaním, aby sa predišlo vysokým maximálnym plazmatickým koncentráciám uvedeným v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Koordináčna skupina CMDh vzala tiež na vedomie potrebu revízie prvej časti písomnej informácie pre používateľa z dôvodu zrozumiteľnosti. Predchádzajúce výroky upozorňujúce na riziká súvisiace s valproátom počas gravidity boli zhrnuté a uvedené v obdĺžnikovom rámečku. Zodpovedá to formátu, ktorý sa používa v súhrne charakteristických vlastností lieku.

Menšie redakčné zmeny kvôli zrozumiteľnosti sa uskutočnili aj v zvyšnej časti informácií o výrobku.

Zhoda koordináčnej skupiny CMDh

Koordináčna skupina CMDh vzala na vedomie odporúčanie výboru PRAC z 9. októbra 2014 podľa článku 107 písm. k ods. 1 a 2 smernice 2001/83/ES, schválila zmenu v povoleniach na uvedenie na trh pre lieky obsahujúce valproát a súvisiace látky, a príslušné časti súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohe III a podliehajú podmienkam uvedeným v prílohe IV.

Časový harmonogram na plnenie zhody je uvedený v prílohe V.

¹⁰ ICH. Klinický výskum liekov v pediatrickej populácii, E11. Aktuálny krok 4, verzia z júla 2000.