

## **Priloga II**

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom pod določenimi pogoji ter podrobna obrazložitev znanstvene podlage za odstopanja od priporočila odbora PRAC**

## Znanstveni zaključki in podrobna obrazložitev znanstvene podlage za odstopanja od priporočila odbora PRAC

Skupina CMDh je proučila spodnje priporočilo odbora PRAC v zvezi z zdravili, ki vsebujejo valproat in sorodne učinkovine:

### Priporočilo odbora PRAC

#### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke iz predkliničnih študij, farmakoepidemioloških študij, objavljene literature in spontanah poročil ter mnenja zadevnih strokovnjakov (tj. strokovnjakov s področja nevrologije, psihiatrije, otroške nevropsihiatrije, porodništva itd.) o varnosti in učinkovitosti valproata in sorodnih učinkovin pri otrocih ženskega spola, ženskah v rodni dobi ter nosečnicah. Poleg tega je pri pripravi priporočila upošteval tudi mnenja bolnikov, družin in negovalcev ter mnenje zdravstvenih delavcev o posledicah, poznavanju in razumevanju tveganj, povezanih z izpostavljenostjo valproatu *in utero*.

Pregled je potrdil že znana tveganja za teratogenost, povezana z uporabo valproata pri nosečnicah. Podatki, pridobljeni v metaanalizi (v katero so vključili tudi registre in kohortne študije), so pokazali, da so se pri 10,73 % otrok žensk z epilepsijo, ki so bile v nosečnosti izpostavljene monoterapiji z valproatom, pojavile prirojene malformacije (95-odstotni IZ: 8,16–13,29)<sup>1</sup>. To pomeni, da je tveganje za večje malformacije večje kot pri splošni populaciji, pri kateri tveganje znaša približno 2–3 %. Tveganje je odvisno od odmerka, vendar mejne velikosti odmerka, pod katero tveganje ni prisotno, ni mogoče določiti. Zdi se, da je incidenca tveganja pri uporabi valproata večja kot pri uporabi drugih antiepileptikov.

Razpoložljivi podatki kažejo večjo incidenco manjših in večjih malformacij pri otrocih, rojenih materam, ki so se v nosečnosti zdravile z valproatom in sorodnimi učinkovinami. Med najpogostejšimi vrstami malformacij so okvare nevralne cevi, dismorfizem obraza, heiloshiza in palatoshiza, kraniostenoz, okvare srca, ledvic in urogenitalnega trakta, okvare okončin (vključno z bilateralno aplazijo koželjnice) ter številne anomalije, ki prizadenejo različne organske sisteme.

Podatki so pokazali, da ima lahko izpostavljenost valproatu *in utero* škodljive učinke na duševni in telesni razvoj izpostavljenih otrok. Zdi se, da je tveganje odvisno od odmerka, vendar mejne velikosti odmerka, pod katero tveganje ni prisotno, na podlagi razpoložljivih podatkov ni mogoče določiti. Točnega gestacijskega obdobja, v katerem se pojavi tveganje za te učinke, ni mogoče z gotovostjo opredeliti niti ni mogoče izključiti možnosti, da je tveganje prisotno celotno nosečnost. Študije pri predšolskih otrocih, izpostavljenih valproatu *in utero*, kažejo, da se pri 30–40 % pojavi zaostanek v zgodnjem razvoju – na primer, da kasneje spregovorijo in shodijo, imajo manjše intelektualne sposobnosti, slabše jezikovne spretnosti (govorjenje in razumevanje) ter težave s spominom<sup>2,3,4,5</sup>.

<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.

Intelligenčni količnik (IQ), izmerjen pri otrocih šoloobvezne starosti (6 let), ki so bili v preteklosti izpostavljeni valproatu *in utero*, je bil v povprečju za 7–10 točk nižji kot pri otrocih, izpostavljenih drugim antiepileptikom. Čeprav ni mogoče izključiti vloge sočasnih dejavnikov, obstajajo dokazi, da bi lahko bilo tveganje za intelektualno okvaro pri otrocih, izpostavljenih valproatu, neodvisno od inteligenčnega količnika matere<sup>6</sup>.

O dolgoročnih izidih so na voljo omejeni podatki.

Razpoložljivi podatki kažejo, da pri otrocih, izpostavljenih valproatu *in utero*, obstaja večje tveganje za motnjo avtističnega spektra (približno trikrat večje) in otroški avtizem (približno petkrat večje) v primerjavi s splošno proučevano populacijo. Omejeni podatki kažejo, da bi lahko obstajala večja verjetnost, da se bodo pri otrocih, izpostavljenih valproatu *in utero*, razvili simptomi motnje pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD)<sup>7,8,9</sup>.

Odbor PRAC je upošteval, da naj bi bil valproat učinkovito zdravilo za zdravljenje epilepsije in manične epizode pri bipolarni motnji, pri čemer gre za resni stanji, ki sta lahko življenjsko nevarni, če nista ustrezno obvladani. Na podlagi kliničnih podatkov in mnenj zadevnih strokovnjakov je bilo zaključeno, da mora valproat ostati možnost zdravljenja za bolnice, vendar se lahko uporablja samo v primerih, ko so bile že preskušene druge vrste zdravljenja, a niso bile uspešne. Odbor PRAC je zato zaključil, da se valproat in sorodne učinkovine ne smejo uporabljati pri otrocih ženskega spola, ženskah v rodni dobi in nosečnicah za zdravljenje epilepsije in manične epizode pri bipolarni motnji, razen kadar so druge vrste zdravljenja neučinkovite ali pa jih bolnice ne prenašajo.

Odbor PRAC je upošteval, da je valproat v nekaterih državah članicah odobren za preprečevanje migrenskih napadov. Ob upoštevanju tveganj, povezanih z uporabo valproata v nosečnosti, in razpoložljivih drugih možnosti zdravljenja akutnih migrenskih napadov je odbor PRAC zaključil, da je treba uporabo valproata za profilakso migrenskih napadov kontraindicirati v nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovitih kontracepcijskih metod.

Odbor PRAC je upošteval zaskrbljenost, ki so jo bolniki izrazili nad nezadostnim poznavanjem tveganj, povezanih z izpostavljenostjo valproatu *in utero*. Odbor PRAC se je strinjal, da so ciljno usmerjene in primerne informacije za zdravstvene delavce ter bolnike ključne za zagotovitev popolnega razumevanja tveganj in da je treba pripraviti ustrezno gradivo.

Ob upoštevanju navedenega je odbor PRAC priporočil spremembe informacij o zdravilu, ki vključujejo razširitev besedila, da se vključi vse, kar je trenutno znanega o tveganjih za razvojne motnje in prirojene anomalije, ter obveščanje zdravstvenih delavcev z neposrednim obvestilom za zdravstvene delavce. Poleg tega je odbor PRAC priporočil, da se pripravi izobraževalno gradivo, ki bo zagotovilo, da bodo zdravstveni delavci in bolniki seznanjeni s tveganji, povezanimi z uporabo valproata pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi, ter z ukrepi, potrebnimi za zmanjšanje tveganja. Gradivo vključuje navodila za predpisovanje, brošuro za bolnike in informacije, s katerimi se bo zagotovilo, da bodo zdravniki in bolniki poznali in razumeli tveganja.

Poleg tega je odbor PRAC zahteval, da se izvede študija o uporabi zdravila, namenjena oceni učinkovitosti ukrepov za zmanjšanje tveganja in podrobnejši opredelitvi vzorcev predpisovanja valproata.

---

<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

## Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) je obravnaval postopek v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES za zdravila, ki vsebujejo valproat in sorodne učinkovine;
- odbor PRAC je proučil vse predložene podatke v zvezi z varnostjo in učinkovitostjo pri otrocih ženskega spola, ženskah v rodni dobi in nosečnicah, zdravljenih z valproatom in sorodnimi učinkovinami. Med njimi so bili odgovori, ki so jih imetniki dovoljenja za promet z zdravilom podali v obliki pisne dokumentacije in ustne obrazložitve, ter tudi izidi sestanka znanstveno svetovalne skupine za nevrologijo. Poleg tega je odbor PRAC proučil mnenja bolnikov, družin in negovalcev ter mnenja zdravstvenih delavcev o poznavanju in razumevanju tveganj, povezanih z izpostavljenostjo valproatu *in utero*;
- odbor PRAC je menil, da je izpostavljenost valproatu in sorodnim učinkovinam v maternici povezana s povečanim tveganjem za razvojne motnje pri potomcih. Prav tako je odbor PRAC potrdil že znano tveganje za prirojene anomalije;
- odbor PRAC je zaključil, da se valproat in sorodne učinkovine ne smejo uporabljati pri otrocih ženskega spola, ženskah v rodni dobi in nosečnicah, razen kadar so druge vrste zdravljenja neučinkovite ali pa jih bolnice ne prenašajo, za naslednje indikacije:
  - zdravljenje primarno generaliziranih epileptičnih napadov, sekundarno generaliziranih epileptičnih napadov in delnih epileptičnih napadov,
  - zdravljenje manične epizode pri bipolarni motnji, kadar je litij kontraindiciran ali pa ga bolnice ne prenašajo. O nadaljnjem zdravljenju po manični epizodi se lahko razmisli pri bolnicah, ki so se odzvale na valproat pri akutni maniji;
- odbor PRAC je zaključil, da je treba valproat in sorodne učinkovine kontraindicirati pri profilaksi migrenskih napadov v nosečnosti in pri ženskah v rodni dobi, ki med zdravljenjem z valproatom ne uporabljajo učinkovitih kontracepcijskih metod;
- odbor PRAC je priporočil dodatne spremembe informacij o zdravilu, kot so opozorila in previdnostni ukrepi ter posodobljene informacije o tveganjih, povezanih z izpostavljenostjo v nosečnosti, da bodo zdravstveni delavci in ženske z njimi bolje seznanjeni.
- odbor PRAC je prav tako zaključil, da so potrebni dodatni ukrepi za zmanjšanje tveganja, kot sta na primer izobraževalno gradivo, s katerim bi bolnike in zdravstvene delavce bolje seznanili s tveganji, in študija o uporabi zdravila, namenjena oceni učinkovitosti predlaganih ukrepov za zmanjšanje tveganja. Opredeljeni so bili bistveni deli neposrednega obvestila zdravstvenim delavcem in roki za njegovo razdelitev.

Odbor PRAC je zato priporočil spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom za zdravila, ki vsebujejo valproat in sorodne učinkovine ter so navedena v Prilogi I, skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III k priporočilu odbora PRAC.

Odbor je posledično zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo valproat in sorodne učinkovine, še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo pogoji dovoljenj za promet z zdravilom ter spremembe informacij o zdravilu, kadar je to primerno, in drugi priporočeni ukrepi za zmanjšanje tveganja.

## **Podrobna obrazložitev znanstvene podlage za odstopanja od priporočila odbora PRAC**

Potem ko je pregledala priporočilo odbora PRAC, se je skupina CMDh strinjala s splošnimi znanstvenimi zaključki in podlago za priporočilo. Vendar je skupina CMDh poudarila, da je bil napotitveni postopek osredotočen na tveganja, povezana z valproatom in sorodnimi učinkovinami pri nosečnicah in ženskah v rodni dobi – razmerje med tveganji in koristmi valproata in sorodnih učinkovin je bilo ocenjeno samo pri tej subpopulaciji, in ne pri splošni populaciji bolnikov za vse indikacije.

Skupina CMDh je menila, da je treba roke za predložitev protokola študije o uporabi zdravila podaljšati, tako da bodo lahko imetniki dovoljenja za promet z zdravilom skupaj izvedli študijo po pridobitvi dovoljenja za promet (glejte Prilogo IV). Poleg tega je skupina CMDh pojasnila, da mora biti študija izvedena v več kot eni državi članici.

Prav tako je skupina CMDh predlagala nove roke za razdelitev neposrednega obvestila zdravstvenim delavcem, tako da bo zadevnim prejemnikom na voljo čim prej.

Skupina CMDh je vključila pojasnilo v zvezi s populacijo, na katero se nanašajo priporočila, saj ta veljajo tudi za mladostnice (stare od 12 do 16–18 let) v skladu s starostno razvrstitvijo pediatrične populacije iz smernic ICH E11<sup>10</sup>.

Skupina CMDh je v povzetek glavnih značilnosti zdravila vključila pojasnilo v zvezi z uporabo formulacije z dolgotrajnim sproščanjem, da bi preprečili visok porast koncentracije v plazmi.

Skupina CMDh je proučila tudi potrebo po ponovnem pregledu prvega dela navodila za uporabo zaradi večje jasnosti. Prejšnje navedbe z opozorili glede tveganj, povezanih z valproatom v nosečnosti, so bile povzete in vključene v pravokoten okvir. Takšna oblika je skladna s tisto v povzetku glavnih značilnosti zdravila.

Manjše redakcijske spremembe so zaradi jasnosti vključili tudi v druge dele informacij o zdravilu.

### **Sporazum skupine CMDh**

Skupina CMDh se je po proučitvi priporočila, ki ga je dne 9. oktobra 2014 v skladu s členom 107k(1) in (2) Direktive 2001/83/ES podal odbor PRAC, strinjala s spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom za zdravila, ki vsebujejo valproat in sorodne učinkovine, skladno z besedili ustreznih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo, opredeljenimi v Prilogi III, in pod pogoji, določenimi v Prilogi IV.

Časovni razpored za izvajanje sporazuma je opredeljen v Prilogi V.

---

<sup>10</sup> ICH. Klinična raziskava zdravil pri pediatrični populaciji E11. Trenutno veljavna različica 4. koraka iz julija 2000.