

Bilag II

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af
markedsføringstilladelserne på visse betingelser samt detaljeret
redegørelse for den videnskabelige begrundelse for afvigelserne fra
anbefalingen fra PRAC (Det Europæiske Lægemiddelagenturs Udvalg for
Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering)**

Videnskabelige konklusioner og detaljeret redegørelse for den videnskabelige begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

CMD(h) (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure - lægemidler til mennesker) har gennemgået nedenstående anbefaling fra PRAC for lægemidler indeholdende valproat og relaterede stoffer:

1. - PRAC's anbefaling

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

PRAC gennemgik alle foreliggende data fra prækliniske undersøgelser, farmakoepidemiologiske undersøgelser, den publicerede litteratur, spontane indberetninger samt udtalelser fra de relevante eksperter (dvs. i neurologi, psykiatri, børneneuropsykiatri, obstetrik mv.) om sikkerheden og virkningen af valproat og relaterede stoffer hos pibegørn, kvinder i den fødedygtige alder og gravide kvinder. I anbefalingen blev der desuden taget hensyn til udtalelser fra patienter, familier og omsorgsgivere samt sundhedspersoners syn på konsekvenserne af, kendskabet til og bevidstheden om risiciene ved in utero-eksponering for valproat.

I gennemgangen bekræftes de i forvejen kendte teratogene risici ved anvendelse af valproat hos gravide kvinder. Data fra en metaanalyse (herunder registre og kohorteundersøgelser) har vist, at medfødte misdannelser forekommer hos 10,73 % af børn af epileptiske kvinder, der eksponeres for valproat som monoterapi under graviditet (95 % SI: [8,16-13,29])¹. Risikoen for væsentlige misdannelser er således større end i den almindelige befolkning, hos hvem risikoen er 2-3 %. Risikoen er dosisafhængig, men der kan ikke fastlægges en tærskeldosis, hvorunder der ikke er nogen risiko. Risikoen synes at være større med valproat end med andre antiepileptika.

De foreliggende data viser øget forekomst af mindre og større misdannelser hos børn født af mødre, der er behandlet med valproat og relaterede stoffer under graviditeten. De hyppigste misdannelser er neuralrørsdefekter, faciale dysmorfoser, hareskår og ganespalte, kraniostenose, kardiale, renale og urogenitale defekter, ekstremitetsdefekter (herunder bilateral radiusaplasi) og multiple anomalier, der omfatter forskellige kropssystemer.

Data har vist, at eksponering for valproat in utero kan have negativ indvirkning på den mentale og fysiske udvikling hos det eksponerede barn. Risikoen synes at være dosisafhængig, men ud fra de foreliggende data kan der ikke fastlægges en dosis, hvorunder der ikke er nogen risiko. Der er usikkerhed om den nøjagtige gestationsperiode, hvor der er risiko for disse effekter, og risiko under hele graviditeten kan ikke udelukkes. Undersøgelser hos førskolebørn eksponeret in utero for valproat viser, at op til 30-40 % har forsinket tidlig udvikling, således at de taler og går senere, har ringere intellektuelle evner, dårlige sproglige evner (tale og forståelse) og hukommelsesproblemer^{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.

Intelligenskvotienten (IQ) hos børn i skolealderen (6 år), der havde været eksponeret for valproat in utero, var i gennemsnit 7-10 point lavere end hos børn eksponeret for andre antiepileptika. Skønt konfunderende faktorer ikke kan udelukkes, er der evidens for, at risikoen for nedsat intellektuel funktion hos børn eksponeret for valproat kan være uafhængig af moderens IQ⁶.

Data vedrørende langsigtede udfald er begrænsede.

Der foreligger data, som viser, at børn eksponeret for valproat in utero har ca. tre gange større risiko for forstyrrelser i det autistiske spektrum og ca. fem gange større risiko for autisme i barndommen end den almindelige population, der er undersøgt. Begrænsede data tyder på, at børn eksponeret for valproat in utero kan have større sandsynlighed for at udvikle symptomer på hyperaktiv opmærksomhedsforstyrrelse (ADHD)^{7,8,9}.

PRAC bemærkede, at valproat anses for at være et effektivt middel til behandling af epilepsi og manisk episode ved bipolær sygdom, som er alvorlige sygdomme, der kan være livstruende, hvis de ikke kontrolleres sufficient. På grundlag af kliniske data og udtalelser fra de relevante eksperter konkluderedes det, at valproat fortsat bør være til rådighed for kvindelige patienter, men bør forbeholdes situationer, hvor andre behandlingsalternativer har været forsøgt uden resultat. PRAC konkluderede derfor, at valproat og relaterede stoffer ikke bør anvendes til pigebørn, kvinder i den fødedygtige alder eller gravide kvinder til behandling af epilepsi eller manisk episode ved bipolær sygdom, medmindre andre behandlingsalternativer ikke virker eller ikke tolereres.

PRAC bemærkede, at valproat i nogle medlemsstater er godkendt til forebyggelse af migræneanfald. På baggrund af risiciene ved anvendelse af valproat under graviditet og de tilgængelige behandlingsalternativer ved akutte migræneanfald konkluderede PRAC, at valproat til forebyggelse af migræneanfald bør være kontraindiceret ved graviditet og hos kvinder i den fødedygtige alder, som ikke bruger sikker prævention.

PRAC noterede sig de bekymringer, der fra patientside var rejst om det manglende kendskab til risiciene ved eksponering for valproat in utero. PRAC tilsluttede sig, at målrettet og korrekt information til sundhedspersoner og patienter var afgørende for at sikre fuldstændigt kendskab til risiciene, og at der bør indføres passende materiale til formålet.

I denne forbindelse anbefalede PRAC ændringer af produktinformationen, herunder skærpelse af ordlyden, så den afspejler den nuværende viden om risiciene for udviklingsforstyrrelser og medfødte misdannelser, og en direkte henvendelse til sundhedspersoner (DHPC). Desuden anbefalede PRAC, at der indføres oplysningsmateriale, som informerer sundhedspersoner og patienter om risiciene ved valproat hos gravide kvinder og kvinder i den fødedygtige alder og om de foranstaltninger, der er nødvendige for at minimere risikoen. Dette skal omfatte en vejledning til ordinerende læger, en patientfolder og information, der sikrer, at ordinerende læger og patienter er vidende og bevidste om risiciene.

PRAC stillede desuden krav om en undersøgelse af lægemiddelanvendelse til vurdering af effektiviteten af risikominimeringsforanstaltningerne og til yderligere karakterisering af ordinationsmønstrene for valproat.

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 valproat 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

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen

Ud fra følgende betragtninger:

- Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC) fulgte proceduren i overensstemmelse med artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for lægemidler indeholdende valproat og relaterede stoffer.
- PRAC tog i betragtning samtlige forelagte data vedrørende sikkerhed hos pigebørn, kvinder i den fødedygtige alder og gravide kvinder ved behandling med valproat og relaterede stoffer. Heri indgik markedsføringstilladelsesindehavernes skriftlige besvarelser og mundtlige fremlæggelser samt udtalelsen fra den rådgivende videnskabelige gruppe vedrørende neurologi. Desuden tog PRAC de synspunkter i betragtning, der var udtrykt af patienter, familier og omsorgsgivere, og sundhedspersoners syn på kendskabet til og bevidstheden om risiciene ved eksponering in utero for valproat. PRAC tog i betragtning, at intrauterin eksponering for valproat og relaterede stoffer er forbundet med øget risiko for udviklingsforstyrrelser hos afkommet. PRAC noterede sig desuden den kendte risiko for medfødte misdannelser.
- PRAC konkluderede, at valproat og relaterede stoffer ikke bør anvendes hos pigebørn, kvinder i den fødedygtige alder og gravide kvinder, medmindre behandlingsalternativer ikke virker eller ikke tolereres ved følgende indikationer:
 - Behandling af primære generaliserede epileptiske anfald, sekundære, generaliserede epileptiske og partielle epileptiske anfald
 - Behandling af manisk episode ved bipolær sygdom, når lithium er kontraindiceret eller ikke tolereres. Fortsættelse af behandlingen efter manisk episode kan overvejes hos patienter, som har responderet på valproat ved akut mani.
- PRAC konkluderede, at valproat og relaterede stoffer bør være kontraindiceret til forebyggelse af migræneanfald under graviditet og hos kvinder i den fødedygtige alder, som ikke anvender sikker prævention under behandlingen med valproat.
- PRAC anbefalede yderligere ændringer af produktinformationen, såsom advarsler og forsigtighedsregler samt opdaterede oplysninger om risiciene ved eksponering under graviditet, med henblik på bedre oplysning af sundhedspersoner og kvindelige patienter.
- PRAC konkluderede desuden, at der er behov for yderligere risikominimeringsforanstaltninger, såsom målrettet oplysningsmateriale med bedre information af patienter og sundhedspersoner om risiciene og en undersøgelse af lægemiddelanvendelse med henblik på vurdering af effektiviteten af de foreslåede risikominimeringsforanstaltninger. Hovedelementerne i en direkte meddelelse til sundhedspersoner blev vedtaget samt en tidsplan for udsendelsen heraf.

anbefaler PRAC ændring af markedsføringstilladelsen for de lægemidler indeholdende valproat og relaterede stoffer, der er omhandlet i bilag 1, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet, og indlægssedlen fremgår af bilag III til PRAC's 's udtalelse;

konkluderede udvalget, at benefit/risk-forholdet for lægemidler indeholdende valproat og relaterede stoffer fortsat er positivt under forudsætning af de anbefalede betingelser for markedsføringstilladelserne og, hvor det er relevant, ændringer af produktinformationen samt de øvrige anbefalede risikominimeringsforanstaltninger.

2. - Detaljeret videnskabelig begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

Efter at have gennemgået PRAC's anbefaling tilsluttede CMD(h) (koordinationsgruppen vedrørende gensidig anerkendelse og decentral procedure – lægemidler til mennesker) sig de overordnede videnskabelige konklusioner og begrundelsen for anbefalingen. CMD(h) understregede dog, at henvisningsproceduren var rettet mod risiciene forbundet med valproat og relaterede stoffer hos gravide kvinder og kvinder i den fødedygtige alder; benefit/risk-forholdet for valproat og relaterede stoffer var kun vurderet hos denne delpopulation, ikke hos hele patientpopulationen til alle indikationer.

CMD(h) fandt, at fristen for indsendelse af protokollen til undersøgelsen af lægemiddelanvendelse burde forlænges for at give indehaverne af markedsføringstilladelse mulighed for at foretage en fælles undersøgelse efter markedsføringstilladelse (se bilag IV). Desuden præciserede CMD(h), at undersøgelsen burde udføres i mere end én medlemsstat.

CMD(h) foreslog desuden en ny frist for udsendelse af DHPC'en, så den snarest muligt blev tilgængelig for de relevante modtagere.

CMD(h) indsatte en præcisering vedrørende den population, der berøres af anbefalingerne, da disse også gælder unge kvinder (fra 12 til 16-18 år) i henhold til ICH E11-aldersklassifikationen af den pædiatriske population¹⁰.

CMD(h) indsatte en præcisering i produktresuméet om anvendelse af depotformuleringen til at undgå høje plasmakoncentrationer.

CMD(h) overvejede desuden nødvendigheden af at revidere første del af indlægssedlen af klarhedshensyn. De tidligere advarsler mod risici ved valproat under graviditet blev sammenfattet og forsynet med ramme. Dette svarer til det format, der er anvendt i produktresuméet.

Derudover blev der af klarhedshensyn indført mindre redaktionelle ændringer i resten af produktinformationen.

CMD(h)-aftale

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling af 9. oktober 2014 vedtog CMD(h) i henhold til artikel 107k, stk. 1 og 2, i direktiv 2001/83/EF ændring af betingelserne for markedsføringstilladelse for lægemidler indeholdende valproat og relaterede stoffer, for hvilke de relevante afsnit af produktresuméet og indlægssedlen er gengivet i bilag III, og for hvilke betingelserne fremgår af bilag IV.

Tidsplanen for gennemførelse af aftalen fremgår af bilag IV.

¹⁰ ICH. Klinisk undersøgelse af lægemidler hos den pædiatriske population E11 (Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population E11). Gældende Step 4-version dateret juli 2000.